

ČASOPIS LÉKARŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 148
2009, č. 8, s. 349–404
CLC EAL 148 (5)
349–404 (2009)

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

ROČNÍK 148/2009, č. 8

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 Blahoš, 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prof. PhDr. Milada Říhová, 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.
1. interní 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

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

OBSAH

Úvodník		Původní práce	
<i>Svačina Š, Sucharda P.</i> Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc. osmdesátníkem	351	<i>Škrha J, Šváb J, Krušina L, Dušková J, Hilgertová J, Keil R.</i> Diagnostika a léčba organického hyperinzulinismu – zkušenosti u 105 pacientů	389
Přehledové články		Vybrané souhrny	395
<i>Malik M.</i> Dlouhodobý elektrokardiogram	353	Zprávy	378, 394, 396, 400
<i>Kölbl F.</i> Elektrokardiografie včera a dnes	358	Knihy	399
<i>Aschermann M.</i> Ateroskleróza v dětském věku	361	Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých	402
<i>Widimský J. jr, Zelinka T, Petrák O, Štrauch B, Rosa J, Michalský M, Kasalický M, Šafařík L, Vranková A, Holaj R.</i> Feochromocytom: diagnostika a léčba	365	Laureáti Nobelovy ceny	
<i>Janota T.</i> Hypertenzní krize – současný pohled	370	<i>Čech P.</i> Severo Ochoa	403
<i>Král J.</i> Význam echokardiografie v diagnostice kardiiovaskulárních onemocnění u těhotných žen	374		
<i>Spáčil J.</i> Vliv znečištění ovzduší na kardiiovaskulární mortalitu	379		
<i>Hradec J., Krupička J., Janota T.</i> Budeme léčit srdeční selhání podle plazmatické koncentrace natriuretických peptidů?	383		

CONTENTS

(No. 8, 3rd August 2009) Journal of Czech Physicians

Editorial		Original Article	
<i>Svačina Š, Sucharda P.</i> Octogenarian Professor MUDr. Jan Petrášek, DrSc.	351	<i>Škrha J, Šváb J, Krušina L, Dušková J, Hilgertová J, Keil R.</i> Diagnostics and treatment of organic hyperinsulinism – experience in 105 cases	389
Review Articles		Selected Abstracts	395
<i>Malik M.</i> Long-term electrocardiogram	353	News	378, 394, 396, 400
<i>Kölbl F.</i> Electrocardiography of yesterday and today	358	Books	399
<i>Aschermann M.</i> Atherosclerosis in childhood	361	Instruction to the Authors	402
<i>Widimský J. jr, Zelinka T, Petrák O, Štrauch B, Rosa J, Michalský M, Kasalický M, Šafařík L, Vranková A, Holaj R.</i> Pheochromocytoma: diagnosis and treatment	365	Nobel Prize Laureates	
<i>Janota T.</i> Hypertensive crisis – the present view	370	<i>Čech P.</i> Severo Ochoa	403
<i>Král J.</i> The role of echocardiography in cardiovascular diseases assessment during pregnancy	374		
<i>Spáčil J.</i> Effects of Air pollution on cardiovascular mortality	379		
<i>Hradec J., Krupička J., Janota T.</i> Will the therapy of chronic heart failure be guided by plasma levels of natriuretic peptides?	383		

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2009

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

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

Rozšiřuje: V České republice Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, do zahraničí (kromě SR) – Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O. Box 2, 142 01 Praha 4,

ve Slovenské republice Mediaprint Kapa Pressegross, a.s. oddelenie inej formy predaja – P.O. BOX 183,

Vajnorská 137, 831 04 Bratislava, tel.: 02/444 588 21, fax: 02/444 588 19, e-mail: predplatne@abompkapa.sk.

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1224 Kč (55,32 €), jednotlivé číslo 102 Kč (4,61 €).

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP,

Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Spalová, e-mail: spalova@cls.cz

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP,

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. 7. 2009. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČLS 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 kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Úvodník

Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc. osmdesátníkem



Dne 8. září 2009 se dožívá osmdesát let prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc., emeritní vedoucí redaktor Časopisu lékařů českých. Po dobu 17 let, kdy byl časopis zpočátku týdeníkem a prakticky jediným víceoborovým zdrojem informací pro české lékaře, mu svoji pověstnou pečlivostí zajišťoval kvalitu, nejen v té době výjimečnou.

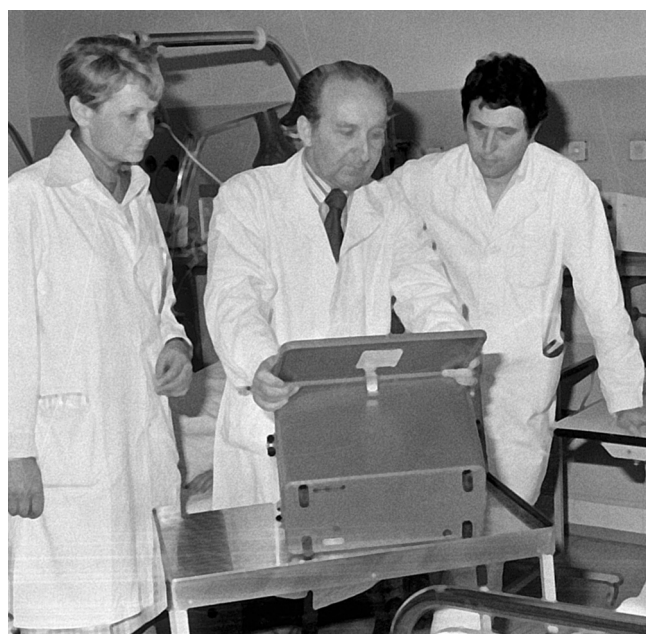
Jan Petrášek se narodil ve Vrátně u Českých Budějovic. Během 2. světové války se rodina přestěhovala do Třeboně, která mu přirostla k srdci. Dosud v ní tráví každoročně řadu dnů. V roce 1948 absolvoval v Třeboni gymnázium, poté byl přijat ke studiu na Lékařskou fakultu Univerzity Karlovy v Praze, které ukončil v roce 1953. Již jako medik pracoval v laboratořích III. interní kliniky pod vedením profesora Jiřího Šonky. Databáze PubMed uvádí jako jeho první publikaci v Časopisu lékařů českých „Acetylační test v diagnostice hypertyreózy“ z roku 1955. Po promoci nastoupil jako sekundární lékař do nemocnice v Českém Krumlově a působil krátce i jako obvodní a závodní lékař v Horní Plané a ve Větrní. V roce 1956 se přihlásil do konkurzu na místo sekundárního lékaře III. interní kliniky tehdejší FN II. Na svůj úspěch v něm později vzpomínal se slovy: „Na takové místo se do Prahy běží třeba pěšky!“ Třetí interní kliniky zůstal věrný po celý život.

V roce 1964 obhájil kandidátskou práci na téma „Klinický význam některých metabolitů katecholaminů“, v roce 1959 se stal odborným asistentem kliniky, v roce 1972 obhájil habilitační práci na téma „Současné možnosti klinické diagnostiky a léčby feochromocytomu“ a v roce 1975 byl jmenován docentem vnitřních nemocí. Doktorskou práci, rovněž s tématem feochromocytomu, obhájil v roce 1981 a o dva roky později byl jmenován profesorem pro obor vnitřních nemocí. Dlouhá léta byl zástupcem přednosty kliniky, prof. Vladimíra Pacovského, a zastával řadu pedagogických funkcí na tehdejší Fakultě všeobecného lékařství.

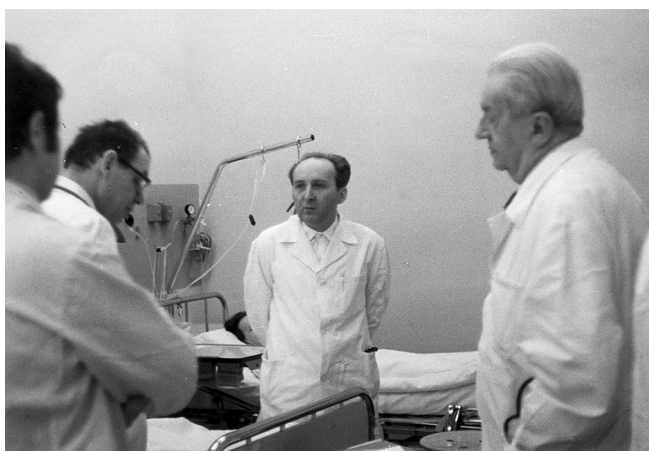
Nejprve se plně věnoval endokrinologii. Publikoval desítky článků v českých periodících, zejména s Jiřím Dubovským, ale byl i prvním autorem práce o klinickém významu exkrece katecholaminů, která se spoluautorstvím prof. Josefa Charváta vyšla anglicky v roce 1966 v časopise Endokrinologie – tato informace s odstupem více než 40 let působí téměř nepatřičně, ale tehdy to rozhodně nebylo běžné. Do současnosti je profesor Petrášek hlavním autorem/spoluautorem/editorem 3 monografií, 30 samostatných knižních kapitol, 6 skript, přes 250 původních časopiseckých prací, přes 50 recenzí knih a více jak 120 zpráv o nových knihách.

Ještě v tomto roce je – spolu s profesorem Alešem Žákem – hlavním editorem učebnice vnitřního lékařství pro zubní lékaře. Byl také členem Výboru Československé endokrinologické společnosti, členem komise pro udělování kandidátských hodností, členem zkušební komise atestací I. i II. stupně z vnitřního lékařství, členem komise pro nostrifikace aj. V paměti všech žáků je však spojován především s kardiologií. Vždy se zajímal o techniku v medicíně, a to jej přivedlo k oboru, který se v šedesátých letech 20. století rozvíjel opravdu bouřlivě. Teprve se rodila možnost intenzivní péče, pojem diferencované péče byl ještě neznámý. Zaujala ho myšlenka koronárních jednotek a v roce 1970 se významně podílel na vzniku jedné z prvních koronárních jednotek v Československu. Zkušenosti čerpal i ze zahraničních pobytů v Dánsku a Německu. V roce 1976 získal v Německu první zkušenosti s echokardiografií a na III. interní klinice vybudoval první echokardiografickou laboratoř; také vydal první české publikace v tomto oboru. Vytvořil na klinice funkční kardiologickou skupinu, jeho nejbližšími spolupracovníky byli prof. František Kölbl a první primárka koronární jednotky III. interní kliniky MUDr. Jitka Šimonová. Podílel se na vzniku katetizační laboratoře, kde byly provedeny jedny z prvních koronarografií a vůbec první endomyokardiální biopsie u nás. K žákům prof. J. Petráška patří především prof. Jaromír Hradec, prof. Michael Aschermann, doc. Jiří Král a další lékaři kardiologické skupiny kliniky.

V první polovině osmdesátých let 20. století se prof. Petrášek stal vedoucím redaktorem Časopisu lékařů českých. Časopis redigoval nepřetržitě od 23. čísla 122. ročníku, tj. od



Obr. 1. S pozdějším prof. Michaelem Aschermannem a prim. Jitkou Šimonovou



Obr. 2. S prof. Josefem Charvátem (vpravo)
a prof. Vladimírem Pacovským při vizitě

poloviny roku 1983 až do konce roku 2001. V této funkci plně osvědčil svůj široký medicínský i všeobecný rozhled, který spolu s neobyčejnou pracovitostí a pečlivostí, pověstnou „ušlechtilou byrokracií“, zajistil Časopisu lékařů českých vysokou obsahovou i formální úroveň, za kterou byl po právu oceněn medailí Jana Evangelisty Purkyně. Byl šéfredaktorem přísným, ale pokorným, vědomým si hodnoty prvního a nejdéle vycházejícího českého odborného lékařského časopisu – tohoto rodinného stříbra české medicíny. Když v devadesátých letech 20. století hrozil z ekonomických důvodů Časopisu lékařů českých zánik, neváhal to přirovnat k likvidaci Národního divadla.

V této době se prof. J. Petrášek také začal systematicky věnovat recenzování odborných medicínských publikací. Lze si jen těžko představit desetitisíce a možná statisíce stran, které nejen přečetl, ale i přiblížil budoucím čtenářům. Na tuto práci později navázal jako editor mnoha desítek knih a odborný konzultant nakladatelství Grada a Galén. Také díky této práci je jedním z mála lékařů – internistů, kteří si zachovali široký rozhled po celé medicíně.

Jako systematický přednášející byl profesor Petrášek oblíbený, jako přísný examinator obávaný, v každém případě jako pedagog zapůsobil na několik generací internistů. Svým celoživotním působením ovlivnil kardiologii nejen



Obr. 3. Prof. Jan Petrášek se sestrami

na III. interní klinice a ve Všeobecné nemocnici, ale i v celočeském měřítku, což bylo po právu oceněno čestným členstvím České kardiologické společnosti, uděleným mu v tomto roce. Byl také propagátorem sesterského vzdělávání v kardiologii, zvláště na koronární jednotce a řadu sester k dalšímu vzdělání podnítil. Přesto vidíme jeho největší zásluhy na poli odborné lékařské literatury, kde odvedl a stále ještě odvádí množství práce – na jednoho člověka vskutku neuvěřitelné.

Profesor Petrášek je nositelem mnoha ocenění, kromě již zmíněných především tří medailí Univerzity Karlovy a řady cen odborných společností; Českou endokrinologickou společností byl oceněn dokonce opakovaně.

Přejeme panu profesorovi do dalších let hlavně hodně zdraví. Jsme rádi, že mu k jeho významnému životnímu jubileu můžeme věnovat toto číslo Časopisu lékařů českých, připravené jeho žákem prof. Jaromírem Hradcem, s články mnoha jeho dalších žáků a následovníků.

*prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.,
prim. MUDr. Petr Sucharda, CSc.
Foto Karel Meister
a archiv III. interní kliniky 1. LF UK a VFN*



*Člověk je ten, kdo nosí v sobě větší bytost,
než je on sám.*

ANTOINE MARIE ROGER DE SAINT-EXUPÉRY

Přehledový článek

Dlouhodobý elektrokardiogram

Malik M.

Kardiovaskulární divize Lékařské školy Sv. Jiří, Londýn
Kardioelektrofyzologie Sv. Pavla, Londýn

SOUHRN

Přehledový článek se zabývá technickými a klinickými pokroky, které byly učiněny v oblasti dlouhodobé elektrokardiografie za několik posledních desetiletí, a popisuje možnosti dalšího vývoje. Technické zázemí je shrnuto od původního návrhu dr. Normana J. Holtera až po současné paměťové smyčkové a implantovatelné rekordéry. Popsané klinické použití zahrnuje monitorování poruch srdečního rytmu, sledování morfologických změn elektrokardiogramu se zvláštní pozorností na monitorování ischemických projevů a přesné elektrokardiografické měření používané při vyhodnocování léky navozených změn v repolarizaci srdečního svalu. Oddíl zabývající se výhledy do budoucna diskutuje možnost použití dlouhodobých elektrokardiogramů k vyhledávání pacientů se zvýšeným rizikem náhlého arytmiického úmrtí, kterému by mohlo být zabráněno implantovaným defibrilátorem.

Klíčová slova: elektrokardiogram, poruchy srdečního rytmu, ischemické změny, proarytmie, riziko náhlé arytmiické smrti.

SUMMARY

Malik M. Long-term electrocardiogram

The review deals with the technical and clinical advances achieved in the field of long-term electrocardiography over the past decades, and outlines possible future developments. The technological background is reviewed from the initial conception by Dr Norman J Holter up to the modern loop and implantable recorders. The contemporary clinical applicability is considered including arrhythmia monitoring, tracking the morphological electrocardiographic changes with particular attention to ischaemia monitoring, and high-precision electrocardiographic measurements related to the assessment of drug-induced myocardial repolarisation changes. The section on future outlook discusses the possibility of using long-term electrocardiograms for identification of patients at increased risk of sudden arrhythmic death that might be preventable by prophylactic use of implantable defibrillators.

Key words: electrocardiogram, heart rhythm disorders, ischaemic changes, proarrhythmia, risk of sudden arrhythmic death. *Ma.*

Čas Lék Čes 2009; 148: 353–357

ÚVOD

Přibližně před 30 lety mi pan profesor Petrášek prvně ukázal, jak v praxi vypadá dlouhodobý elektrokardiografický záznam a na konkrétním klinickém případě vysvětlil, jak se v té době klinicky používal. Společně s přáním k významnému životnímu jubileu bych chtěl panu profesorovi poděkovat nejenom za to, že mne seznámil s klinickým použitím netradiční elektrokardiografie, ale zejména za to, že ve mně vzbudil zájem o kardiologii vůbec.

Spolu s touto vzpomínkou, blahopřáním a poděkováním bych chtěl také panu profesorovi věnovat úvahu, jak se dlouhodobý elektrokardiogram změnil za oněch 30 let a co lze od této technologie očekávat v budoucnosti.

TECHNOLOGIE

Dr. Norman Jefferis (Jeff) Holter (1914–1983), po němž se technika dlouhodobých elektrokardiografických záznamů často nazývá, nebyl vzděláním lékař. Byl to fyzik a inženýr, inženýr edisonovského typu, který měl zájem na výzkumném, praktickém a ostatně i komerčním využití svých nápadů (mimo jiné spolupracoval úzce i s armádou a podílel se také na výzkumu prvního výbuchu vodíkové bomby na atolu Bikini). Vypráví se, i když to někteří popírají, že ho k myšlence dlouhodobého elektrokardiogramu přivedl zdravotní stav jeho tchána, který trpěl vážně symptomatickými palpitacemi. Údajně doktorovi Holterovi rodinný lékař vysvětlil, že by bylo potřeba natočit elektrokardiogram právě

Adresa pro korespondenci:

prof. RNDr. MUDr. Marek Malik, DrSc.
Chair of Cardiac Electrophysiology,
Division of Cardiac and Vascular Sciences,
St. George's, University of London,
Cranmer Terrace,
London SW17 0RE, United Kingdom
fax: 0044 20 8725 0846, e-mail: marek.malik@btinternet.com

v momentě, kdy bude jeho tchán trpět svými obtížemi, kterými však nikdy v ordinaci netrpěl. Inženýrský duch doktora Holtera snadno dospěl k řešení, jak natáčet elektrokardiogram jeho tchána během jeho obvyklých aktivit v kopcích a horách Montany. Bylo to ale řešení značně vzdálené současné elektrokardiografické technice. Protože v té době neexistovalo žádné přenosné nahrávací zařízení, vybavil doktor Holter svého tchána přenosnou vysílačkou (o rozměrech a váze značně velkého batohu), napojenou na kardiografickou nahrávací elektroniku. Dlouhodobé sledování takto na dálku pořizovaného záznamu údajně umožnilo rodinnému lékaři Holterových stanovit patřičnou diagnózu.

Přes tento úvodní úspěch mělo telemetrické originální řešení doktora Holtera mnoho evidentních nevýhod. Sledování na dálku pořizovaného záznamu v reálném čase bylo nejenom závislé na úspěšnosti vysílaného signálu, ale bylo především značně pracné, a proto velmi nepraktické. Již na počátku bylo zřejmé, že by bylo podstatně výhodnější zpracovat pořizovaný dlouhodobý záznam nikoliv v reálném čase, ale později, třeba i jen s výběrem epizod, během kterých byl pacient symptomatický. Právě takové zařízení začal komerčně vyrábět kolega doktora Holtera, Bruce Del Mar, ve svých výzkumných laboratořích Del Mar Avionics („Avionics“, protože se Bruce Del Mar v té době zabýval převážně inženýrskými problémy leteckého průmyslu). Vznikl tak první skutečně přenosný a plně prakticky použitelný elektrokardiograf, v němž byla nahrávací elektronika napojena na zmenšenou verzi klasického magnetofonu s kotoučkovými cívkami. Ze stejného důvodu, pro který nazýváme holicí čepelky žiletkami, byl po jistou dobu v anglosaském písemnictví používán termín „Avionics record“ stejně jako nyní používáme „Holter record“ (1, 2). (Bruce Del Mar se ve svých 96 letech stále těší duševní svěžesti – při nedávném sjezdu Americké Kardiologické Koleje jsem se s ním setkal na snídani a velice zajímavě mi o počátcích spolupráce s Jeffem Holterem podrobně vyprávěl.)

Ačkoliv od té doby došlo k mnoha a mnoha zlepšením, technologický princip klasického Holterova záznamu se nezměnil. Stále jde o nahrávání dlouhodobého elektrokardiogramu s následnou analýzou buď celého záznamu, nebo jeho vybraných úseků. Detailní technologické pokroky byly ovšem značné. Zatímco před 30 či 20 roky bylo výkřikem techniky pořídit 24hodinový záznam dvou (a později tří) elektrokardiografických svodů na hodinovou pásku standardního kazetového magnetofonu, současně nejmodernější nahrávače pořizují 12svodový záznam v digitální (1000 Hz) podobě na paměťovou kartu, prakticky stejnou, jako se používá v digitálních kamerách. Svým způsobem se historický kruh uzavírá i návratem k původní telemetrické myšlence doktora Holtera. Nejmodernější nahrávače umožňují, vedle kontinuálního záznamu na paměťové médium, sledovat také pořizovaný elektrokardiogram v reálném čase na dálku pomocí bluetooth technologie.

Co se za posledních 20 či 30 let nejvíce změnilo, je úroveň počítačového zpracování nahraných signálů. Před 30 lety nebylo neobvyklé nechat vytisknout celodenní posloupnost RR intervalů na úzký mnohametrový pásek papíru, který se potom opatrně prohlížel tak, aby byly detekovány všechny ektopie a ostatní poruchy rytmu (pod vedením pana profesora Petráška jsem strávil nemálo času právě nad takovými papírovými páskami). Současná technika nabízí automatické pořízení trendů a histogramů nejrůznějších elektrokardiografických měření, provedených na každém srdečním cyklu, automatické vyhledávání a zobrazování patologií elektrokardiografických abnormalit nejrůznějšího druhu atd.

Dlouhodobé elektrokardiogramy také nyní existují v neklasické „neholterové“ podobě. K této technologii patří zejména smyčkové paměťové monitory, které běžně nahrávají jeden či dva elektrokardiografické svody po mnoho dní a stále přepisují dříve nahraný záznam, takže je vždy k dispozici jen posledních 10, 15 či 30 minut signálu (3). Pacient má možnost toto přepisování záznamu pozastavit, kupříkladu při symptomatické epizodě, a odeslat záznam natočený před

a během současných obtíží k vyhodnocení buď pomocí klasické telefonní linky, nebo v poslední době přes internetové spojení. Do podobné kategorie ostatně patří i implantované monitory, v nichž je celá nahrávací paměťová elektronika uložena do pouzdra velikosti přibližně 2 × 5 cm a implantována subkutánně do pectorální krajiny. To umožňuje intermitentní vyhodnocování symptomatických, ale i jiných epizod po dobu mnoha týdnů či měsíců, tedy podstatně delší dobu, než po kterou je prakticky myslitelné napojení pacienta na externí elektrody (4). Konečně jsou nejrůznějšími monitorovacími funkcemi vybavovány i současné implantovatelné kardiostimulátory a defibrilátory.

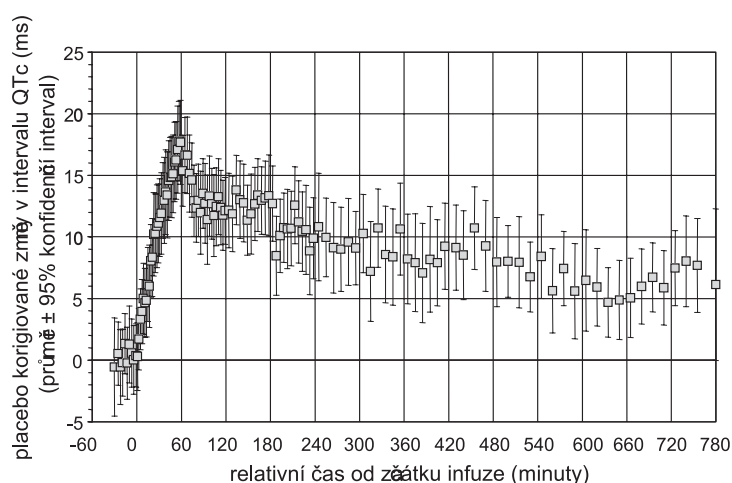
KLINICKÉ POUŽITÍ

Na počátku éry dlouhodobého elektrokardiogramu byla primárním klinickým použitím diagnostika palpitací a vyhodnocování poruch srdečního rytmu. Tato klinická oblast je stejně cenná dodnes (5). V případě, že pacientovy obtíže jsou dostatečně časté a vyskytují se nejméně jednou za jeden či několik málo dní, standardní Holterův záznam je stále na místě. V případě, že pacientovy obtíže jsou méně časté a vyskytují se jednou za jeden či několik málo týdnů, vyplácí se použít smyčkový monitor. Konečně v případě, že pacientovy obtíže jsou závažné, nicméně ne příliš časté, je výhodné použít monitorovací implantát. Nicméně toto diagnostické použití smyčkových a implantovaných monitorů je patrně klinicky méně časté než jejich použití k dlouhodobému sledování klinického vývoje a úspěšnosti terapie.

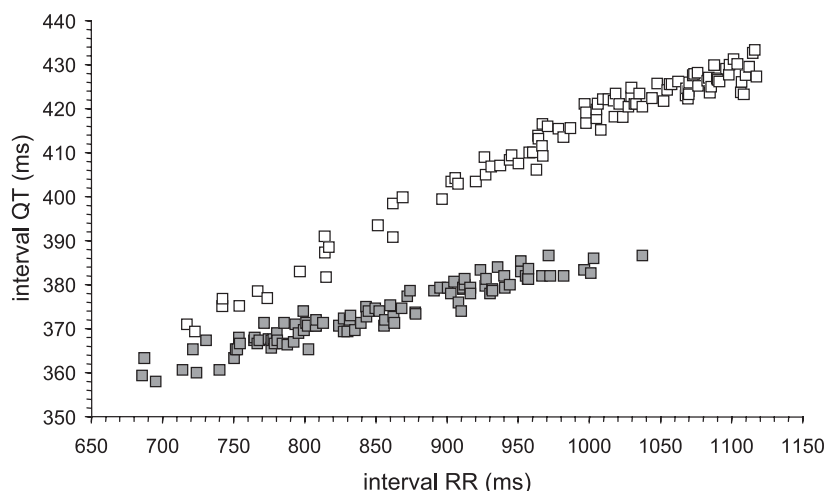
Přibližně před 30 lety bylo velice populární sledovat frekvenci komorových srdečních poruch a zejména pak vyhodnocovat frekvenci a časové rozložení komorových extrasystol. Vzhledem k tomu, že zvýšená ektopická frekvence je známým rizikovým faktorem u ischemické choroby srdeční, předpokládalo se, že farmakologické potlačování extrasystol povede též k potlačení arytmiického rizika. Vyhodnocování „úspěchu“ bylo samozřejmě plně závislé na Holterových záznamech (6). Nicméně velikým překvapením bylo zjištění, že antiarytmika, která dokáží potlačit komorové extrasystoly, jsou také spojena se značnou proarytmií, tedy lékem navozenou arytmií. Prognóza pacientů, u kterých byly komorové extrasystoly farmakologicky potlačeny, byla překvapivě podstatně horší, než u těch, u nichž k takovému potlačování nedošlo (7). Pravda je, že tento překvapivě negativní výsledek byl zjištěn u tzv. antiarytmik první řady, která ovlivňují zejména excitaci myokardu spíše než jeho repolarizaci a heterogenitu. Občas se proto objevují úvahy, zda by nebylo vhodné se pokusit potlačit četné komorové extrasystoly pomocí antiarytmik jiných řad, u nichž by možná bylo podstatně nižší proarytmické riziko. Nicméně použití Holterova záznamu k vyhodnocování počtu komorových extrasystol získalo natolik špatné jméno, že k opakovaným pokusům o jejich farmakologické ovlivňování nejspíše v dohledné době nedojde.

Spíše se monitorování arytmií přesouvá z komorových na síňové poruchy rytmu. Otázka, zda a kdy je u síňové fibrilace výhodnější znovu navodit sinusový rytmus, nebo kontrolovat komorovou frekvenci, není pořád zcela zodpovězena. V každém případě je jak potvrzení úspěchu znovunavození sinusového rytmu, tak kontrola komorové frekvence závislá na dlouhodobém monitorování a jak Holterovy záznamy, tak i další varianty dlouhodobého elektrokardiogramu jsou v této oblasti velmi cenné (8–10). První větší studie implantovaných monitorů se ostatně týkala vyhodnocování charakteru symptomatických epizod paroxysmální síňové fibrilace.

Rozvoj vícesvodových dlouhodobých záznamů také umožnil sledovat nejenom poruchy srdečního rytmu, ale i vyhodnocovat morfológické elektrokardiografické změny. K nim zejména patří sledování změn úseku ST, a tedy vyhodnocování ischemických epizod. V této oblasti Holterovy záznamy umožnily i vznik nových diagnostických kategorií, jako například tzv.



Obr. 1. Změny intervalu QTc navozené 1hodinovou infuzí 400 mg moxifloxacinu. Měření provedeno v populaci 44 zdravých dobrovolníků (14).



Obr. 2. Závislost intervalu QT na intervalu RR u dvou zdravých jedinců mužského pohlaví starých 29 (prázdné čtverečky) a 31 let (plné čtverečky)

„tiché ischemie“, totiž ischemických změn, viditelných na ST úseku, ale jinak zcela asymptomatických (11). Přibližně před 20 či 10 lety bylo též na základě dlouhodobých elektrokardiogramů navrženo několik systémů k monitorování ischemických poruch, které měly pomoci v diferenciální diagnostice obtíží stenokardického typu. Nicméně v poslední době je přesnější rozlišení mezi ischemickými a neischemickými bolestmi na hrudníku umožněno biochemickými analýzami. (Vznikl tak i pojem „supertiché“ ischemie, totiž ischemie projevující se jen biochemicky bez změn segmentu ST.) Proto se v současné době používá dlouhodobý elektrokardiogram k monitorování ischemických epizod zejména u pacientů s nestabilní anginou a s ostatními koronárními syndromy. Podobně, jako u monitorování poruch srdečního rytmu, se klinické použití Holterova záznamu přenáší z diagnostiky ischemických poruch na monitorování progresu patologických stavů a vyhodnocování úspěšnosti terapie (12, 13).

Z klinického hlediska je poněkud překvapivým použitím Holterových záznamů oblast dlouhodobě přesného elektrokardiografického měření. Ta se týká zejména sériového měření intervalů QT a QTc a jejich změn navozených experimentálními farmaky. Farmakologicky navozené prodloužení intervalu QTc (obr. 1) je považováno za rizikový faktor proarytmické toxicity, zejména vzhledem k možnosti navození tzv. TdP („Torsade de Pointes“) tachykardie (15). Bez ohledu na klinickou aplikaci proto musí prakticky každý nový lék projít intenzivním testem potenciálních změn intervalu QTc, k čemuž je samozřejmě třeba přesné elektrokardiografické

měření (16). Z mnoha důvodů přesahujících rámec tohoto přehledu se ukazuje, že přesnost těchto měření je podstatně větší, použije-li se dlouhodobý 12svodový Holterův záznam, než při vyhodnocování opakovaných krátkodobých elektrokardiogramů. Ačkoliv žádná detailní porovnání nejsou k dispozici, mají zřejmě pravdu ti, kteří říkají, že v současné době je podstatně více 12svodových Holterových záznamů natočeno k tomuto účelu než z jakýchkoliv jiných klinických důvodů.

V souvislosti s touto oblastí praktického použití přinesla technika dlouhodobého elektrokardiogramu i nové a překvapivé fyziologické poznatky. Ukázalo se kupříkladu, že tvar adaptace intervalu QT na změny srdeční frekvence (tedy o kolik se interval QT prodlužuje či zkracuje, když srdeční frekvence klesá či stoupá) tak i hystereze této adaptace (tedy jak rychle se interval QT mění po náhlých změnách srdeční frekvence) jsou stálé u každého zdravého jedince, ale velmi různé mezi různými lidmi (obr. 2) (17, 18). Hovoří se dokonce o podobnosti mezi individualitou těchto charakteristik komorové repolarizace a individualitou otisků prstů („repolarisation fingerprint“ v anglosaském písemnictví).

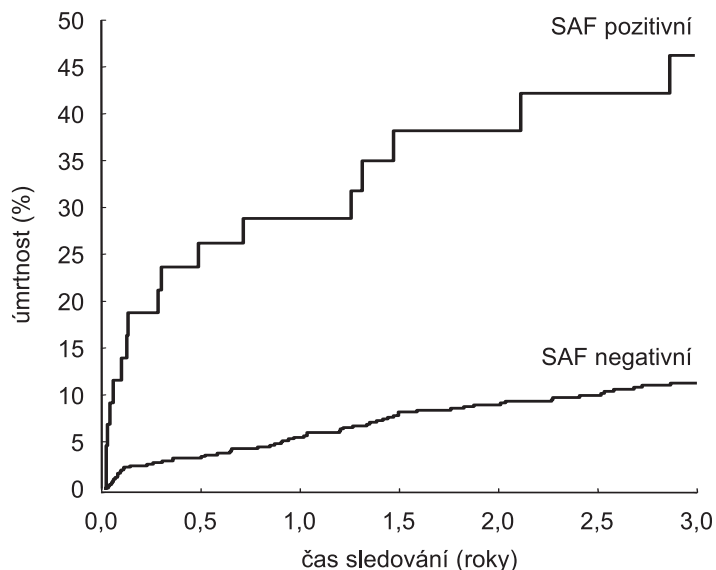
VÝHLEDY

Už v současné době je dlouhodobý elektrokardiogram také používán k nekardiologickým klinickým účelům. Vzhledem k tomu, že srdeční periodicita je pod konstantní kontrolou auto-

nomního nervového systému, a že měření jednotlivých intervalů RR je jak přesné, tak (s použitím moderních postupů na zpracování signálu) relativně jednoduché, nabízí analýza posloupnosti intervalů RR v podstatě jednoduchou metodu ke kvantifikaci autonomního systému a jeho poruch (19). Vskutku, poruchy autonomních modulací srdeční periodicity jsou kupříkladu jednou z časných známek diabetické neuropatie a umožňují i diagnostiku podstatně dřív, než mnohá jiná vyšetření (20).

Změny srdečních autonomních modulací jsou také známým rizikovým faktorem u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (21, 22) a i u jiných kardiovaskulárních poruch (podobně jako je snižená variabilita srdeční frekvence známým projevem ohrožení rodícího se plodu). V současné době se vyhodnocování autonomních poruch pro potřeby vyhledávání pacientů se zvýšeným rizikem náhlé srdeční smrti příliš klinicky nepoužívá. Je to hlavně proto, že studie, které dokumentovaly úspěšnost profylaktického použití implantovatelných defibrilátorů, použily vesměs vyhledávání rizikových pacientů na základě snížené ejekční frakce levé komory (23–25). Pro použití jiných metod k vyhledávání rizikových případů v klinické praxi proto chybí objektivní podklad. Nicméně zkušenost, která nyní existuje s vyhledáváním rizikových pacientů na základě ejekční frakce, ukazuje, že tato metoda má jak nevysokou senzitivitu, tak i velmi nízkou

Charakterizace zvýšeného rizika arytmiických poruch není jen otázkou studia srdeční periodicity. Dynamické změny elektrokardiografické morfologie jsou jiným možným indikátorem. Nejvíce výzkumu bylo v této oblasti věnováno tzv. TWA („T wave alternans“), totiž vyhodnocování týkajícího se periodických morfologických změn T vln. Prostým okem viditelné změny morfologie vln T od cyklu k cyklu se vyskytují relativně zřídka a vždy znamenají velmi vážnou poruchu srdeční elektrofyzologie. Na rozdíl od snadno viditelných změn, TWA ale charakterizuje drobné periodické změny v rozsahu jen několika mikrovoltů elektrokardiografického signálu (30). Přítomnost takových periodických změn je rovněž rizikovým faktorem. Ačkoliv nejrozšířenější technologie používá vyhodnocování TWA na základě speciálního zátěžového testu, alternativní technologie také existuje k odpovídajícímu testu na základě standardního Holterova záznamu (31). Morfologie vln T a její patologické a patofyziologické změny jsou vskutku oblastí, v níž naše vědomosti jsou na pouhém počátku. Existující publikace ukazují, že informace obsažená v této části elektrokardiogramu je podstatně mocnější, než jsme se dosud domnívali (32, 33) a že její využití bude podstatně výrazně, budeme-li vyhodnocovat nejenom statické, ale i dynamické změny zaznamenané v dlouhodobých elektrokardiogramech (34).



Obr. 3. Křivky úmrtnosti odvozené ze souboru 679 pacientů sledovaných po přežití akutní fáze infarktu myokardu (část poinfarktového registru nemocnice Sv. Jiří v Londýně)
Graf porovnává úmrtnost u pacientů s a bez tzv. „Severe Autonomic Failure“ (SAF) (28).

specifitu. Zatímco nemalý počet pacientů, kteří přežili akutní fázi infarktu myokardu, stále následně umírá náhlou srdeční smrtí, mnoho pacientů, kterým je na základě snížené ejekční frakce profylakticky implantován automatický defibrilátor, jej nikdy klinicky nepoužije. Jiné a podstatně přesnější metody pro vyhledávání pacientů se zvýšeným rizikem náhlé srdeční smrti jsou proto značně, ne-li kriticky, potřeba.

Je proto zcela reálné očekávat, že budou provedeny nové studie vyhodnocující profylaktické použití automatických defibrilátorů na základě jiných indikací zvýšeného rizika. Charakterizace autonomních poruch na základě variability srdeční frekvence je zřejmým kandidátem pro takové alternativní vyhledávání rizikových pacientů, zejména budou-li použity moderní metody kvantifikace autonomních poruch, jako je decelerační kapacita (26), turbulence srdečního rytmu (27) a jejich kombinace (obr. 3) (28). Lze proto naprosto střízlivě přepokládat, že v dohledné době bude otevřena nová kapitola klinického použití dlouhodobého elektrokardiogramu, a že vyhodnocování poruch autonomních modulací bude patřit k rutinnímu vyšetřování kardiovaskulárních pacientů (29).

Lze proto zcela reálné očekávat, že za dalších třicet let učiní dlouhodobá elektrokardiografie stejný, ne-li ještě větší pokrok, než učinila od té doby, co mi pan profesor Petrášek ukázal, jak Holterův záznam může pomoci v klinické praxi.

Ještě jednou přeji panu profesorovi vše nejlepší a mnohokrát mu děkuji za všechno, co mne naučil.

LITERATURA

1. **Hinkle LE Jr, Meyer J, Stevens M, Carver ST.** Tape recordings of the ECG of active men. Limitations and advantages of the Holter-Avionics instruments. *Circulation* 1967; 36: 752–765.
2. **Tzivoni D, Stern S.** Improved method of operating the Holter-Avionics ECG recording system. *Am Heart J* 1972; 83: 846–847.
3. **Gula LJ, Klein GJ, Zurawska U, Massel D, Yee R, Skanes AC, Krahn AD.** Does familiarity with technology predict successful use of an external loop recorder? The loop recorder technology cognition study (LOCO). *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32: 466–472.

4. **Entem FR, Enriquez SG, Cobo M, Expósito V, Llano M, Ruiz M, Jose Olalla J, Otero-Fernandez M.** Utility of implantable loop recorders for diagnosing unexplained syncope in clinical practice. *Clin Cardiol* 2009; 32: 28–31.
5. **Cain ME, Arthur RM, Trobaugh JW.** Detection of the fingerprint of the electrophysiological abnormalities that increase vulnerability to life-threatening ventricular arrhythmias. *J Interv Card Electrophysiol* 2003; 9: 103–118.
6. **Pratt CM, Yepsen SC, Bloom MG, Taylor AA, Young JB, Quinones MA.** Evaluation of metoprolol in suppressing complex ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1983; 52: 73–78.
7. **The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators.** Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406–412.
8. **Kamath GS, Cotiga D, Koneru JN, Arshad A, Pierce W, Aziz EF, Mandava A, Mittal S, Steinberg JS.** The utility of 12-lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of nonresponders after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1050–1055.
9. **Van Den Berg MP, Van Noord T, Brouwer J, Haaksma J, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Van Gelder IC.** Clustering of RR intervals predicts effective electrical cardioversion for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 1027–1033.
10. **Materazzo C, Piotti P, Mantovani C, Miceli R, Villani F.** Atrial fibrillation after non-cardiac surgery: P-wave characteristics and Holter monitoring in risk assessment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 812–816.
11. **Stern S, Tzivoni D.** Silent myocardial ischemia: diagnosis, clinical significance and management. *Herz* 1987; 12: 318–327.
12. **Kenyon S, Price CP, Mills PG, MacCallum PK, Cooper J, Hooper J, Clarke H, Timmis AD.** Cumulative risk assessment in unstable angina: clinical, electrocardiographic, autonomic, and biochemical markers. *Heart* 2003; 89: 36–41.
13. **Shusterman V, Goldberg A, Schindler DM, Fleischmann KE, Lux RL, Drew BJ.** Dynamic tracking of ischemia in the surface electrocardiogram. *J Electrocardiol* 2007; 40: S179–S186.
14. **Malik M, Hnatkova H, Schmidt A, Smetana P.** Electrocardiographic QTc changes due to moxifloxacin infusion. *J Clinical Pharmacol* 2009; 49: 674–683.
15. **Fenichel RR, Malik M, Antzelevitch C, Sanguinetti M, Roden DM, Priori SG, Ruskin JN, Lipicky RJ, Cantilena LR.** Drug-induced torsades de pointes and implications for drug development. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 475–495.
16. **Malik M.** Errors and misconceptions in ECG measurement used for the detection of drug induced QT interval prolongation. *J Electrocardiol* 2004; 37: S25–S33.
17. **Batchvarov VN, Ghuran A, Smetana P, Hnatkova K, Harries M, Dilaveris P, Camm AJ, Malik M.** QT-RR relationship in healthy subjects exhibits substantial intersubject variability and high intrasubject stability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H2356–H2363.
18. **Malik M, Hnatkova K, Novotny T, Schmidt G.** Subject-specific profiles of QT/RR hysteresis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: H2356–H2363.
19. **Berntson GG, Bigger JT Jr, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, van der Molen MW.** Heart rate variability: origins, methods, and interpretative caveats. *Psychophysiol* 1997; 34: 623–648.
20. **Meijer JW, Bosma E, Lefrandt JD, Links TP, Smit AJ, Stewart RE, Van Der Hoeven JH, Hoogenberg K.** Clinical diagnosis of diabetic polyneuropathy with the diabetic neuropathy symptom and diabetic neuropathy examination scores. *Diabetes Care* 2003; 26: 697–701.
21. **Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm AJ.** A comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 434–439.
22. **Wichterle D, Simek J, La Rovere MT, Schwartz PJ, Camm AJ, Malik M.** Prevalent low-frequency oscillation of heart rate: novel predictor of mortality after myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110: 1183–1190.
23. **Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G.** A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882–1890.
24. **Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML.** Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877–883.
25. **Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH.** Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225–237.
26. **Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Makikallio T, Ulm K, Hnatkova K, Schomig A, Huikuri H, Bunde A, Malik M, Schmidt G.** Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet* 2006; 367: 1674–1681.
27. **Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Roinitzky L, Camm AJ, Bigger JT Jr, Schomig A.** Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 1390–1396.
28. **Bauer A, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Müller A, Joeinig A, Stich R, Kiviniemi A, Hnatkova K, Huikuri H, Schömig A, Malik M, Schmidt G.** Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur Heart J* 2009; 30: 576–583.
29. **Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz I, Guzik P, Lombardi F, Müller A, Oto A, Schneider R, Watanabe M, Wichterle D, Zareba W.** Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1353–1365.
30. **Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ.** Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994; 330: 235–241.
31. **Verrier RL, Kumar K, Nearing BD.** Basis for sudden cardiac death prediction by T-wave alternans from an integrative physiology perspective. *Heart Rhythm* 2009; 6: 416–422.
32. **Zabel M, Acar B, Klingenhöben T, Franz MR, Hohnloser SH, Malik M.** Analysis of 12-lead T-wave morphology for risk stratification after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 1252–1257.
33. **Zabel M, Malik M, Hnatkova K, Papademetriou V, Pittaras A, Fletcher RD, Franz MR.** Analysis of T-wave morphology from the 12-lead electrocardiogram for prediction of long-term prognosis in male US veterans. *Circulation* 2002; 105: 1066–1070.
34. **Giannopoulos G, Dilaveris P, Batchvarov V, Synetos A, Hnatkova K, Gatzoulis K, Malik M, Stefanadis C.** Prognostic significance of inverse spatial QRS-T angle circadian pattern in myocardial infarction survivors. *J Electrocardiol* 2009; 42: 79–84.

Přehledový článek

Elektrokardiografie včera a dnes

Kölbel F.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a FN Motol, Interní klinika

SOUHRN

Elektrokardiografie patří mezi klasická pomocná vyšetření. I po více než 100 letech zůstává nepostradatelnou a nezastupitelnou metodou v diagnostice arytmií i řady proarytmických rizikových stavů, u nichž je srdce pacienta anatomicky zcela normální. A přesto je nemocný ohrožen závažnými arytmiemi (syndrom dlouhého QT, Brugadových syndrom, syndrom Wolffův-Parkinsonův-Whiteův, alternans vln T). Další důležité místo má elektrokardiografie v diagnostice zcela čerstvých fází ischemického poškození myokardu. Současná úroveň elektrokardiografie klade vysoké požadavky na výrobce EKG přístrojů i na standardizaci vyšetření. Navzdory automatickým hodnotícím programům je nezbytné, aby lékaři elektrokardiogramu rozuměli a zejména, aby byli schopni výsledek automatického hodnocení, často chybný, správně korigovat.

Klíčová slova: elektrokardiografie, arytmie, elektrokardiogram.

SUMMARY

Kölbel F. Electrocardiography of yesterday and today

Electrocardiography is one of most classical methods of examination in medicine and in cardiology. After more than 100 years of practical use, it is indispensable in diagnosing arrhythmias as well as several, clinically important proarrhythmic states. In those, the heart with normal anatomy endangers the patient with the risk of serious, frequently life threatening arrhythmias (Long QT Syndrome, Brugada Syndrome, Wolff-Parkinson-White Syndrome, T-wave alternans). Further, electrocardiography is nowadays important in diagnosing the very fresh signs of myocardial ischemia. Present time electrocardiography is demanding for manufacturers of electrocardiographic machines, and requires precise, standard technique of examination. Despite automatic evaluation programmes of electrocardiogram, which are nowadays almost a standard, physicians should understand well the electrocardiogram, and must be able to correct frequent inaccuracies of the automatic evaluations.

Key words: electrocardiography, arrhythmias, myocardial ischemia.

Kö.

Čas Lék Čes 2009; 148: 358-360

Motto:

„Změřte, co lze změřit, zvažte, co lze zvážit.“

prof. J. Petrášek při vizitách na III. interní klinice

HISTORIE A VÝVOJ ELEKTROKARDIOGRAFIE

Elektrokardiografie (EKG) je vyšetřovací metoda, která sleduje elektrickou aktivitu srdce. Nedávno oslavila stoleté výročí prvních použitelných EKG záznamů srdeční činnosti, a dosáhla masového rozšíření jak pro svou neinvazivnost, i pro relativně nízké finanční náklady spojené s pořízením vyšetřovacího přístroje i s jeho provozem. Je využívána jak ve screeningu, i v diagnostice srdečních onemocnění. Již ve dvanáctisvodovém EKG záznamu jsou zachyceny důležité informace o sklo-

nu k tachyarytmiím u nositelů syndromu dlouhého QT (LQT), Wolffova-Parkinsonova-Whiteova syndromu (WPW) nebo Lownova-Ganongova-Levinova syndromu (LGL), syndromu Brugadových, syndromu zkráceného QT a recentně i nález alternace voltáže vln T u nemocných s ischemickou chorobou srdeční (1). Široce je rozšířené i dynamické použití zátěžové elektrokardiografie při screeningu ischemické choroby srdeční, a to navzdory nízké senzitivitě i specificitě, zejména u žen. V diagnostice má elektrokardiografie opět nezastupitelné místo při zjišťování poruch vzniku elektrických vzruchů v srdci, jejich vedení a kombinacích obou těchto principů, tedy v diagnostice arytmií. K tomu je ovšem třeba dostatečně dlouhodobého, alespoň 24hodinového záznamu EKG, a článek profesora Malíka v tomto čísle časopisu je toho krásným příkladem. Ovšem i klasický EKG záznam si se svojí schopností detekce vznikajícího alteračního potenciálu udržel nezastupitelné místo v diagnostice zcela čerstvého infarktu myokardu s elevací ST (STEMI), i v diagnostice nestabilní anginy pectoris.

Stoleté používání EKG vyšetření přineslo obrovská množství informací získaných na stovkách tisíc vyšetření ve všech

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. František Kölbel, DrSc.
Interní klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: frantisek.koelbel@lfmotol.cuni.cz

světadílech u osob všech lidských ras. To přináší mnohá poučení, ale i problémy. Exponenciální nárůst informací přichází zejména v posledních třiceti až čtyřiceti letech, tedy v období, kdy se stabilizoval dvanáctisvodový EKG záznam a kdy byly, zejména díky rozvoji echokardiografie identifikovány a vysvětleny přednosti, ale zejména slabiny elektrokardiografie. A také v období, kdy EKG vyšetření prošlo zásadními technickými změnami, jež mimo jiné dovolují zpracovávání a porovnávání velkých počtů dat. Porovnáme-li původní strunový galvanometr s písátkem písácím na začazený válec s dnešními EKG přístroji, je rozdíl obrovský. Je zajímavé, že jejich technický vývoj šel vlastně „od konce“. Původní klinicky užívaný systém zaznamenával optický signál na fotografický papír a byl užíván i na předních klinických pracovištích ještě na počátku šedesátých let 20. století. Poskytoval vždy jen retrospektivní informaci se zpožděním určeným možností vyvolání fotografického registračního papíru. Pamětníci si nepochybně vzpomenou, jak jsme tehdy poklusem doprovázeli EKG laborantky do fotokomory, abychom co nejdříve viděli EKG záznam hned na konci lázně ve vývojce. Revoluční počín, alespoň v evropských poměrech, představila švédská firma Elema, která vybavila EKG přístroj Mingograph registrací záznamu tryskami, jež psaly inkoustem na milimetrový papír. Ve srovnání s paralelně vzniklou registrací žhavicím písátkem na termosenzitivní papír byl tento záznam především prost artefaktů způsobených mechanickým tlumením výkyvů písátka při pohybu proti papíru, ale oba systémy již podávaly online informaci o záznamu. Vznikaly vícekanalové zapisovače a s nimi ovšem zcela nové otázky – odečítání skutečné délky jednotlivých intervalů křivky EKG, nezbytnost průměrování naměřených hodnot v sériích svodů a větší disperze normálních i patologických hodnot.

Paralelně s vývojem koncové části EKG přístrojů běžel i vývoj registrace EKG signálu, která z původní analogové přešla na registraci digitální. Rozvoj výpočetní techniky současně dovolil téměř univerzální zavedení automatického hodnocení elektrokardiogramu podle různě dokonalého diagnostického algoritmu. Velká různorodost kvality hodnocení EKG, velké rozdíly nomenklatury i široké zkušenosti získané porovnáním EKG nálezů s výsledky jiných vyšetřovacích metod *in vivo* u žijících osob vedly tři vedoucí odborné společnosti Spojených států amerických (American Heart Association, American College of Cardiology a Heart Rhythm Society) v letech 2007–2009 k publikaci série šesti článků, které se snaží o standardizaci v elektrokardiografii (2–7). V následujícím textu se pokusím ukázat na některé skutečnosti, jež v těchto publikacích považují za zvláště pozoruhodné.

Digitální registrace EKG signálu má vyšší kapacitu, ale může mít obtíže – například při zaznamenávání velmi rychlých pacemakerových kmitů, zejména při stimulaci dvoudutinové a biventrikulární. Vzniklá situace je náročná pro výrobce EKG přístrojů podobně jako filtrace nízkofrekvenčních oscilací při dýchání a jejich vlivu na uložení úseku ST, nebo tvorba šablony pro analýzu kmitů komplexu QRS a vln T při hodnocení beat-to-beat, kde hrozí riziko zániku jemných rozdílů – například při elektrickém alternans (2).

Další problém je při odečtu začátku a konce kmitů a vln i délky trvání jednotlivých úseků elektrokardiogramu. Jak již jsem zmínil, při běžné paralelní vícekanalové registraci je třeba počítat s větším rozptylem hodnot a s opatrnějším hodnocením rozdílů. Příkladem může být délka intervalu QT. Při jejím stanovení je třeba stanovit okamžik začátku komplexu QRS a konce vlny T ve vhodných svodech (s ohledem na projekci příslušného vektoru) a korekci délky intervalu QT s ohledem na délku trvání komplexu QRS, srdeční frekvenci a věk (5). Vzhledem k tomu, že ve svodech V2 a V3 začíná první kmit komplexu QRS přibližně o 20 ms dříve než v končetinových svodech, je nutné počítat s rozdílkem délky QT 50–65 ms v různých svodech téhož záznamu jako s normálním (5). Přes veškerou dokonalost automatického hodnocení délky intervalu QT programem EKG přístroje se doporučuje, aby změřená délka QT a vypočtená délka QT_c byla vždy při hodnocení záznamu překontrolována kardiologem.

Elektrokardiogram je v současnosti „jediným nejdůležitějším způsobem zjištění ischemie anebo infarktu myokardu. Jeho správné hodnocení, zejména na pracovištích urgentního příjmu je současně základem pro rozhodnutí o přímé intervenční léčbě anebo použití dalších diagnostických metod“ (7). Důležitý je zejména nález vysokých hrotnatých vln T, označovaných jako hyperakutní změny vln T („gotická T“), na jejichž závažnost jsme poukazovali již před téměř čtyřiceti lety (8), dále elevace a deprese úseku ST a negativity vln T. Při hodnocení elevací ST směrnice například doporučuje, aby byly respektovány věkové a pohlavní rozdíly: Jako prahová elevace bodu J byla ve svodech V2 a V3 u mužů věku vyššího než 40 let považována elevace ST (bodu J) vyšší než 2 mm a 1 mm ve všech ostatních svodech; u mužů věku do 40 let elevace ST V2–V3 vyšší než 2,5 mm, u žen všech věkových kategorií pak elevace bodu J V2–V3 1,5 mm. Jako patologickou depresi bodu J u mužů i u žen všech věkových kategorií ve svodech V2–V3 je doporučováno považovat již depresi 0,5 mm (0,05 mV) a 1 mm depresi ve všech svodech (7). Nález depresi úseku ST ≥ 1 mm ve více než jedné sérii svodů (přední, laterální, spodní) ať při ergometrickém EKG vyšetření, nebo při nestabilní angině pectoris velmi často signalizuje přítomnost nemoci tří tepen, a zasluhuje si proto invazivní vyšetření a ošetření.

Patologické elevace nebo deprese se uplatňují i v diagnostice čerstvého ischemického poškození myokardu v přítomnosti úplného bloku levého raménka Tawarova. Za patologickou elevací úseku ST je třeba považovat elevaci ≥ 1 mm ve svodech s převahující pozitivní voltáží kmitů komplexu QRS, elevaci ≥ 5 mm ve svodech s převahující negativitou QRS, tedy typicky ve svodech V1–V3, ve stejných svodech je třeba za patologickou považovat depresi ≥ 1 mm.

Mezi nemocnými s přetrvávající negativitou vln T jsou zvláště rizikovi nemocní s hlubokou (≥ 5 mm) negativitou vln T V2, V3 a někdy i V4, jež přetrvává po záchvatu ischemické bolesti bez dalších známek vývoje ischemie myokardu. U těchto nemocných je velmi často přítomná vysoko proximálně lokalizovaná těsná stenóza sestupné větve levé věnčité tepny, RIA. Z tohoto důvodu se u nemocných s tímto nálezem doporučuje rychlé invazivní vyšetření a přiměřené ošetření nalezených změn (7).

NĚKOLIK POZNÁMEK K DIAGNOSTICE SRDEČNÍ HYPERTROFIE

V diagnostice hypertrofie levé srdeční komory (HLK) je EKG vyšetření stále používáno navzdory tomu, že z porovnání EKG změn s výsledky vyšetření echokardiografií, výpočetní tomografií a magnetickou rezonancí je známo, že EKG vyšetření má nižší než 50% senzitivitu, ovšem specifitu 85–90% (6). Výhodou EKG je, podobně jako i v jiných situacích, jeho snadná dostupnost, neinvazivnost a nízká cena.

Při EKG diagnostice HLK se nejčastěji využívá voltážních kritérií, dále prodloužení délky trvání komplexu QRS nebo ascendentní části kmitu R ve svodech V5 nebo V6 („aktivačního času levé komory“, jak bylo kdysi zmiňováno) (8) a změn v uložení úseku ST a vln T. V průběhu 60 let od publikace Sokolowova voltážního kritéria v roce 1949 bylo uveřejněno celkem 27 různých voltážních kritérií HLK a další tři kritéria kombinující voltážní a jiné parametry. Při použití voltážních kritérií HLK je třeba mít na paměti, že standardně používaná platí pro muže věku 35 let a vyššího. U mladších jedinců je jejich použití podstatně méně přesné a diagnostika HLK podle voltážních kritérií u atletů mladého věku je zvláště problematická. Dále je známo, že existují rasové rozdíly ve voltáži kmitů QRS – Afroameričané mají voltáž QRS vyšší než běloši a zejména než Hispánci. Ženy a otlíci mají voltáž kmitů QRS nižší než muži a štíhlí (6). Ze všech těchto důvodů se doporučuje, aby při diagnostice HLK podle voltáže bylo uvedeno, kterého kritéria bylo použito; při hodnocení automatic-

kým systémem přístroje by mělo být vždy použito několika kritérií (6). Obloučkovitá, šikmo sestupná deprese úseku ST a preterminální negativita vlny T ve svodech nad levou komorou může v různé míře provázet známky HLK s abnormální voltáží i délkou trvání QRS a zejména může být přítomná například u nemocných s dilatační kardiomyopatií, u nichž není levá komora vystavena tlakové ani objemové zátěži. Proto se pro tyto změny uložení úseku ST a vlny T nedoporučuje používání staršího (ale oblíbeného) pojmu „zátěžení“ nebo „zátěž“, protože je nepřesný. Popsané změny mají být označeny jako „druhotné změny úseku ST a vln(y) T“ (6).

U HLK může být rovněž nalezeno různě výrazné prodloužení intervalu QT. Není známo, zda je následkem prodlouženého trvání komplexu QRS anebo zda se jedná o prvotní změnu související se srdeční hypertrofií. Nález bude vyžadovat další podrobnou analýzu (6).

Také v diagnostice hypertrofie pravé komory (HPK) lze užít voltážní kritéria (známých je patnáct, další šest je podpůrných) (6). Senzitivita všech je všeobecně nízká, ale specifická vyšší. EKG změny se nejlépe osvědčují v diagnostice HPK u vrozených srdečních vad, méně přesná je diagnostika HPK u primární plicní hypertenze, nejnižší při vyhledávání HPK u plicních onemocnění (6).

PROBLEMATIKA HODNOCENÍ ZÁZNAMU EKG

Dnes je běžné, že přístroj nejen zapíše elektrokardiogram, změří intervaly i voltáž, ale že také zformuluje diagnostický závěr. To nepochybně přispělo ke skutečnosti, že znalost elektrokardiografie a schopnost správně záznam zhodnotit je dnes u lékařů ve velké většině špatná. Málokdo si uvědomuje, že svědomité hodnotící programy připojují na závěr svého diagnostického souhrnu konstatování „Unconfirmed report“ – „Neověřená informace“ a že s hlediska právního se takto zhodnocení, ale i každý jiný elektrokardiogram uložený v dokumentaci nemocného stává platným teprve s podpisem lékaře, který jím potvrzuje, že vše sám přehlédl a zkontroloval, případně opravil to, co bylo třeba opravit. Skutečnost, že přední světové odborné společnosti publikovaly svá doporučení, ukazuje snahu po sjednocení kritérií s využitím velkých databází, jež jsou dnes v oboru elektrokardiografie k dispozici, a upozorňuje i na pozorování, která zasluhují i vyžadují další výzkumnou práci. To vše ukazuje, že elektrokardiografie – jakkoliv stará nebo eufemisticky řečeno „klasická“ metoda – je stále velmi aktuální a prakticky závazná. Poučeným ovšem ukazuje, jak intenzivní by měla být pre- i postgraduální výuka elektrokardiografie, aby naši nemocní z jejich nálezu co nejvíce profitovali.

Zkratky

EKG – elektrokardiografie
LQT – syndrom dlouhého QT
WPW – Wolffův-Parkinsonův-Whiterův syndrom

LGL – Lownův-Ganongův-Levinův syndrom
HLK – diagnostika hypertrofie levé srdeční komory

LITERATURA

1. **Slawnych MP, Nieminen T, Kähönen M, et al.** Post-Exercise Assessment of Cardiac Repolarization Alternans in Patients with Coronary Artery Disease Using the Modified Moving Average Model. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1130–1137.
2. **Klingfield P, Gettes LS, Bailey JJ, et al.** Recommendations for the Standardization of the Electrocardiogram, Part I: The Electrocardiogram and its Technology: a Scientific Statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1109–1127.
3. **Mason JW, Hancock EW, Gettis LS.** Recommendation for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram, Part II: Electrocardiography Diagnostic Statement List A. Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1128–1136.
4. **Surawicz B, Childers R, Deal BJ, et al.** AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram, Part III: Intraventricular Conduction Disturbances. A Scientific Statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 976–981.
5. **Rautaharju PM, Surawycz B, Gettes LS.** AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval. A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 982–991.
6. **Hancock EW, Deal BJ, Mirvis DM, et al.** AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram, Part V: Electrocardiogram Changes Associated With Cardiac Chamber Hypertrophy. A Scientific Statement A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 992–1002.
7. **Wagner GS, Macfarlane P, Wellens H, et al.** AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. Part VI: Acute Ischemia/Infarction. A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1003–1011.
8. **Kölbel F.** Klinická elektrokardiografie, 2. vyd. Praha: Státní pedagogické nakladatelství 1973.

Přehledový článek

Ateroskleróza v dětském věku

Aschermann M.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, II. interní klinika VFN

SOUHRN

Ateroskleróza a její komplikace jsou stále na prvním místě v mortalitě dospělé populace jak v České republice, tak ve všech vyspělých státech světa. Z řady poznatků o rozvoji aterosklerózy již v dětském věku je zřejmé, že primární prevenci je nutné zaměřit již na časná stadia jejího rozvoje. Aktivní a intenzivní ovlivňování rizikových faktorů aterosklerózy, tedy především kouření, obezity, metabolického syndromu, krevních lipidů a lipoproteinů a krevního tlaku je nezbytné zahájit již v dětském věku. U dospělé populace přicházíme bohužel pozdě. V článku je podán přehled současných poznatků o ateroskleróze v dětském věku a možnostech aktivního ovlivňování rizika jejího rozvoje.

Klíčová slova: ateroskleróza v dětském věku, prevence.

SUMMARY

Aschermann M. Atherosclerosis in childhood

Atherosclerosis and its complications are at the first place in mortality of adult population not only in Czech Republic, but among all developed countries through the world. It is well known today that atherosclerotic changes are present even in childhood, especially in children with mothers with hypercholesterolemia. Primary prevention should be therefore focused on very early stages of atherosclerosis in childhood. In all children the active prevention must start as early as possible and include smoking, obesity, metabolic syndrome, blood lipids and blood pressure. The article contains summary of current knowledge about atherosclerosis in childhood as well as information on the active prevention of its development.

Key words: atherosclerosis in childhood, prevention.

Asch.

Čas Lék Čes 2009; 148: 361–364

ÚVOD

Vývoj aterosklerózy je složitý proces, na jehož rozvoji se podílí mnoho kauzálních faktorů – zásadní význam v iniciaci a v progresi aterosklerózy má zánět probíhající ve stěně cévní a v cirkulující krvi. Na samotném počátku změn má klíčovou roli dysfunkce endotelu, kterou je možné za určitých okolností prokazovat již ve fetálních věncitých tepnách, první známky aterosklerotického procesu je tedy možné nacházet v cévách plodů během těhotenství. Následující text je věnován novějším poznatkům o procesu aterosklerózy v dětském věku, dále významu hypercholesterolemie matky, vlivu rizikových faktorů u dětí – obezity, kouření a lipidů. Souhrnně jsou také uvedena fakta o možnostech systematického preventivního působení na dětskou populaci, vycházející z dosud realizovaných aktivit v České republice i v zahraničí (1).

NEJČASNĚJŠÍ STADIA ATEROSKLERÓZY

Poznatek o tom, že tzv. prodromální stadia aterosklerotických lézí je možné najít již během fetálního vývoje, prokázal

Napoli se spolupracovníky již v roce 1997 – v koronárních tepnách fetů našli zesílení intimy a lipidové proužky (2). Brzy po tom bylo v Bogalusa studii prokázáno, že v dětském věku a v dospívání jsou v tepnách přítomny tukové proužky, které mohou rychle vyvrávat do pokročilejších stadií aterosklerotického procesu (3). Časné změny ve stěně tepen – dysfunkce endotelu a tukové proužky – jsou pak místem, kde se dále uplatňuje vliv známých tzv. klasických rizikových faktorů včetně akutní a chronické infekce. Protože význam infekce byl považován za významný především u dětí, byla u nich realizována studie ALSPAC (Avon Longitudinal Study Parents and Children). Autoři studie vyšetřovali funkci endotelu u souboru 600 dětí ve věku 10 let, které byly rozděleny do tří skupin: V první bylo 135 dětí s probíhající akutní infekcí, ve druhé 166 dětí, které prodělaly infekci před dvěma týdny a ve třetí pak 299 dětí zcela zdravých (5). Infekce byla definována klinickými projevy – pocitem nachlazení, kašlem, teplotami, bolestmi v krku, nevyžádala si návštěvu lékaře ani podávání antibiotika. Funkce endotelu byla sledována ultrazvukem změnami průtoku brachiální arterie po navození reaktivní hyperémie. V prvním období infekce prokázali autoři významné zhoršení vazodilatační reakce, také u skupiny dětí v rekonvalescenci byly nálezy horší než u dětí zdravých. Autoři pova-

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc.
II. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: michael.aschermann@vfn.cz

žovali za významný fakt, že akutní infekce v dětství neovlivnila vazodilatační reakci dlouhodobě – po 12 měsících od prodělané infekce došlo ke zlepšení reakce ve srovnání s časným obdobím. Obnovení normální funkce endotelu u části souboru svědčí pro to, že vliv akutní infekce na endotel je přechodný. Pouze u čtyř dětí nedošlo k normalizaci vazodilatační reakce – je možné, že k trvalému narušení funkce endotelu by u nich mohly přispívat faktory genetické případně faktory zevního prostředí (strava, pasivní kouření apod.). Kumulativní efekt opakujících se infekcí byl dosud prokázán pouze experimentálně (6).

VÝZNAM HYPERCHOLESTEROLÉMIE V TĚHOTENSTVÍ PRO ROZVOJ ATEROSKLERÓZY U DĚTÍ

Hladina cholesterolu matky se v posledním trimestru fyziologicky zvyšuje, velké molekuly apolipoproteinů nesoucích cholesterol však neprocházejí placentou. Je ale známé, že aterosklerotické léze u plodů mají složení charakteristické pro iniciační fáze aterosklerotické léze – nachází se v nich LDL cholesterol, oxidovaný LDL cholesterol i makrofágy. Největší rozsah změn je nalézán v oblasti břišní aorty, dále v oblouku aorty, nejméně pak v oblasti hrudní aorty. Aterosklerotické pláty jsou největší u plodů matek s hypercholesterolémií, která je přítomná před těhotenstvím, během těhotenství i po porodu, hladiny cholesterolu u plodů mají vztah k hladině cholesterolu matky. V časných stádiích těhotenství vede hypercholesterolemie matky ke zvýšení hladiny cholesterolu u plodu se současným zvýšením oxidace LDL cholesterolu a k tvorbě časných aterosklerotických lézí. Po porodu dochází v období laktace postupně k poklesu sérového cholesterolu kojenců. V tomto období byla pozorována regrese časných – iniciačních aterosklerotických lézí v tepnách novorozenců. Ve studii FELIC (Fate of Early Lesions in Children) bylo vyšetřeno 156 dětí ve věku 1–13 let, které zemřely po traumatu. Děti byly rozděleny do dvou skupin podle hladiny cholesterolu matky. V první skupině byly děti, jejichž matky měly v těhotenství cholesterol normální, ve druhé skupině pak děti, jejichž matky měly během těhotenství vyšší hladinu cholesterolu. Rozsah aterosklerózy byl hodnocen v oblouku a v celé sestupné aortě, sledována byla také regrese změn v průběhu času. Autoři prokázali, že se zvyšujícím se věkem dětí byly aterosklerotické změny ve všech částech aorty větší, progresse lézí byla významně rychlejší u dětí matek s hypercholesterolémií. Dále bylo nalezeno, že fetální tukové proužky částečně regredují do tří let od porodu, regrese však není stejně velká v různých částech aorty (větší byla v oblouku aorty, menší v sestupné aortě), regrese také nebyla nikdy úplná. V univariacní analýze byla u matek s normálním cholesterolem prokázána korelace rozvoje aterosklerotických lézí k nízké porodní váze. Autoři také neprokázali vztah sledovaných rizikových faktorů k rychlosti progresse aterosklerotických změn u dětí matek s hypercholesterolémií (7).

Z uvedených nálezů je možné usuzovat, že vnímavost dětí k postižení aterosklerózou je jistě ovlivňována řadou faktorů. Jisté se na tom podílejí faktory genetické, ty však nejsou podle dosavadních poznatků dominantní. Nebyly totiž prokázány genetické defekty apolipoproteinů a jejich receptorů ani abnormality profilu lipoproteinů. Je tedy pravděpodobné, že velký význam má hypercholesterolemie matky a plodu, při které dochází ke změnám v expresi genů v buňkách stěny cévní, tyto změny jsou později sledovány zvýšenou náchylností ke vzniku aterosklerózy. Z klinického hlediska jsou tyto závěry významné, protože při jejich platnosti by léčba matek s hypercholesterolémií během těhotenství mohla vést k příznivému ovlivnění rizika vzniku aterosklerózy u jejich dětí. K tomu, aby bylo možné tento typ prevence uplatnit, nám však ještě chybí potvrzení toho, že zvýšené riziko vzniku aterosklerózy u dětí postižených matek přetrvává až do dospě-

losti. Očekává se proto, zda v probíhajících studiích bude potvrzeno riziko vzniku typických komplikací aterosklerózy v dětství zatížených jedinců. Pokud bude tedy prokázáno, že hypercholesterolemie matek vede také k vyššímu výskytu časné aterosklerózy u jejich dětí v dospělosti, bude nutné zařadit hypercholesterolémii matek k tradičním rizikovým faktorům aterosklerózy. Pak bude také nezbytné pečlivě tyto stavy monitorovat a ovlivňovat, především dietou, velmi pravděpodobně však také farmakologicky. Primární prevence by tak mohla začínat již do prenatálního období.

OBEZITA U DĚTÍ A JEJÍ VZTAH K ROZVOJI ATEROSKLERÓZY

Obezita má pro rozvoj aterosklerózy nepochybně velký význam, je proto velmi závažné, že dochází k trvalému o zvyšování procenta dětské populace s nadváhou a s obezitou, což jsou fakta známá jak ze Spojených států amerických, tak z České republiky. Například údaje z USA z roku 2004 ukazují, že ve vzorku 2681 dětí ze základních škol byl výskyt nadváhy 43 %, obezity pak 23 %, za velmi negativní označují autoři této práce fakt, že za posledních 10 roků došlo v USA až k dvojnásobnému zvýšení procenta dětí, které trpí nadváhou nebo obezitou (8). V České republice máme k dispozici data z práce Procházky a Stožického (9). Ti sledovali soubor více než 4000 dětí ve třech věkových skupinách – 5, 13, resp. 17 roků, výskyt obezity u dětí sledovali v letech 1991, 2001 a 2007. U chlapců ve věku pěti let došlo v uvedeném časovém období pouze k mírnému nárůstu výskytu obezity – ze 3 % na 4,5 % a 5,0 %, u chlapců 13letých byl však vzestup procenta obézních dětí až zarážející – z původních 3 % na 5,5 % a 11 % v roce 2007, přibližně stejný vzestup byl zaznamenán u chlapců ve věku 17 roků. U dívek bylo také pozorováno zvýšení procenta obézních, vzestup byl však mírnější než u chlapců – například ve věku 13 let šlo o hodnoty 3,0 %, 4,5 % a v roce 2007 to bylo 8,5 %.

Význam obezity pro rozvoj aterosklerózy a zvýšení kardiovaskulárního rizika byl prokázán v řadě různých zaměřených studií. Například „The Minneapolis children's blood pressure study“ našla vztah mezi nadměrným vzestupem tělesné hmotnosti v dětském věku a následným zvýšením krevního tlaku a kardiovaskulárního rizika (10). V roce 2003 pak vydaly „Council on Cardiovascular Disease in the Young“ a „Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism“ doporučení, zaměřené na ovlivňování rizika obezity, inzulinové rezistence a diabetes mellitus druhého typu u dětí – hlavním motivem tohoto doporučení je změna životního stylu s důrazem na pohybové aktivity a kontroly tělesné hmotnosti (11). Tounian se spolupracovníky pak prokázali v prospektivní studii, že těžká obezita u dětí je provázána zvýšenou tuhostí stěny arteria carotis communis a rozvojem dysfunkce endotelu. Mezi hlavní rizikové faktory zařadili nízkou hladinu plazmatického apolipoproteinu A-I, inzulinovou rezistenci a androidní rozložení tělesného tuku (12). Stejní autoři pak o sedm let později prokázali u 384 obézních dětí ve věku 2,5–18 roků prevalenci metabolického syndromu 10,4 %. Dále sledovali opět vztah rizikových faktorů ke změnám kvality stěny a. carotis communis, v tomto souboru jej našli pouze u systolického krevního tlaku a inzulinémie. Na rozdíl od předchozí práce pak nenalezli vztah mezi pružností stěny tepny a hladinou LDL cholesterolu ani rozložením tělesného tuku (13).

KOURENÍ U DĚTÍ

Kouření představuje u dětí nejvýznamnější rizikový faktor rozvoje aterosklerózy, statistická data z České republiky jsou nesmírně nepříznivá. V uvedené studii Procházky a Stožic-

kého (9) byl výskyt aktivního kouření u 17letých chlapců i dívek 21 %, zcela čerstvá data publikovaná v denním tisku uvádějí v letošním roce kouření u 23 % patnáctiletých dívek – 2. místo na světě (!), z chlapců stejného věku kouří 20 %, což je 4. místo na světě. Přibližně třetina dětí je navíc vystavena pravidelnému „pasivnímu kouření“, o jeho významu referovali Barnoya a Glantz v článku, který byl zařazen mezi 10 nejvýznamnějších časopiseckých sdělení za rok 2005 (14). Autoři uvádějí, že samotné pasivní kouření zvyšuje riziko koronárního onemocnění o 30 %, efekt pasivního kouření dosahuje při expozici v délce desítek minut až několika hodin 80–90 % vlivu kouření aktivního. Je udáváno, že pasivní kouření má celou řadu negativních vlivů: Dochází ke zvýšené aktivaci destiček, je narušena funkce endotelu, je obecně aktivován zánět a infekce, snižuje se hladina HDL cholesterolu, naopak dochází ke zvýšení oxidace LDL cholesterolu, je vyšší riziko destabilizace aterosklerotických plátů, zvyšuje se oxidační stres a inzulinová rezistence, při akutním infarktu dochází ke zvětšení infarktového ložiska, snižuje se variabilita srdeční frekvence, zvyšuje se tuhost stěny tepen (14).

Z uvedeného je zřejmé, že v oblasti působení na generaci dětí, které kouří – a je jich téměř 25 % ve věku 15 roků – zůstává mnoho práce. Bohužel k tomu, abychom byli úspěšní, nepomáhá současně platná česká legislativa, v Evropské unii patříme k zemím, kde je kouření nejvíce tolerováno a snaha o změny byla dosud marná.

VÝZNAM OVLIVNĚNÍ SÉROVÝCH LIPIDŮ A LIPOPROTEINŮ V DĚTSKÉM VĚKU

Existují důkazy o tom, že rozvoj aterosklerózy může být oddálen správnou dietou, kontrolou přísunu množství i kvality tuků v potravě. Tato opatření ovlivňují významně hladiny sérových lipidů u dospělých, ale také u dětí (15). Velmi zajímavá studie STRIP byla realizována ve Finsku. Tato studie se zaměřila na význam dietních konzultací a podávání stravy s nízkým obsahem cholesterolu a nasycených mastných tuků u souboru 540 dětí, které byly sledovány od věku 7 měsíců do jejich 14 let, kontrolní skupina měla 522 dětí. V intervenované skupině byly vedeny pravidelné konzultace nejprve s rodiči, od 7 let věku dětí byla velká pozornost věnována již specifické výchově dětí, která byla zaměřena především na správné stravovací návyky. Efekt takové systematické intervence, zaměřené na celé rodiny byl jednoznačný a vysoce významný, celkový cholesterol i LDL cholesterol byly v intervenované skupině významně nižší po celou dobu sledování. Současně autoři potvrdili, že snížený přísun tuků v potravě neměl negativní vliv na tělesný ani duševní vývoj intervenovaných dětí (16). Publikace o této práci uvádí řadu velmi podrobných informací o průběhu a výsledcích této unikátní studie a jistě stojí za to se s ní blíže seznámit. V souhrnu lze konstatovat, že autoři prokázali velký přínos intenzivního vzdělávání a trvalé péče o stravování a pohybové aktivity pro ovlivňování lipidů a lipoproteinů v séru, důraz je kladen na fakt, že do spolupráce byli zahrnuti všichni členové rodiny.

KARDIOVASKULÁRNÍ ZDRAVÍ V DĚTSKÉM VĚKU

Takto označený projekt byl poprvé publikován v roce 2002 (17). Američtí autoři v něm shrnuli poznatky z následujících oblastí: fyzická aktivita, obezita, inzulinová rezistence, diabetes mellitus 2. typu, vysoký cholesterol a kouření cigaret. Cílem celého projektu je ovlivnění těchto kritických rizikových faktorů s cílem zlepšení kardiovaskulárního zdraví dětí ve Spojených státech amerických. Na základě tohoto vědeckého shrnutí problematiky byla pak následně publikována guidelines pro primární prevenci aterosklerotického postižení

srdce od dětství (18). Tyto doporučené postupy se zaměřují na jednotlivé oblasti a faktory, které mají význam pro vznik aterosklerózy, na identifikaci rizikových faktorů a jejich aktivní ovlivňování: obezita a diabetes mellitus 2. typu, hladiny lipidů a lipoproteinů, hodnoty krevního tlaku, kouření. V celém systému jsou zapojeny dětské sestry, pediatři, ale také rodiče a učitelé. Velký důraz je kladen na systém vzdělávání, který je zaměřený jak na samotné děti, tak na rodiče a učitele. Příkladem jiné aktivity v oblasti časné prevence aterosklerózy je projekt ve státu New York nazvaný „Healthy Start“, zaměřený na předškolní děti ve věku 3 let (19). Autoři prokázali, že aktivní ovlivnění životosprávy již takto malých dětí má pro prevenci a ovlivňování rizikových faktorů aterosklerózy zásadní význam.

V České republice je v oblasti prevence kardiovaskulárních onemocnění věnována dětem velká pozornost na úrovni pediatrické péče. Máme velmi kvalitní doporučené postupy, ve kterých jsou podrobně uvedeny ovlivnitelné a neovlivnitelné rizikové faktory: krevním tlak, diabetes mellitus, hyperlipoproteinémie, nadváha a obezita, kouření. V detailech jsou prezentovány nejčastější příčiny sekundárních hyperlipoproteinemií u dětí, návrh dietních postupů u hyperlipoproteinemií u dětí a také a patologické hodnoty lipoproteinů u dětí ve věku 2 roků: celkový cholesterol > 5,0 mmol/l, LDL cholesterol > 3,0 mmol/l, HDL cholesterol < 1,0 mmol/l, triglyceridy > 1,5 mmol/l, u diabetiků LDL – CH < 2,5 mmol/l (20).

Přes uvedené klady péče o českou populaci dětí se domnívám, že v oblasti primární prevence aterosklerózy a jejich komplikací máme povinnost zvýšit aktivitu především ze strany České kardiologické společnosti. Musíme zlepšit naši spolupráci s pediatrií a s dětskými kardiology a pokusit se společně ovlivnit některé nepříznivé trendy rizikových faktorů aterosklerózy, které jsou u nás jednoznačně prokázány.

LITERATURA

1. **Strong JP, Malcolm GT, McMahan CA, et al.** Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescent and young adults. Implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in Youth study. *JAMA* 1998; 281: 727–735.
2. **Napoli CD, Armiento FP, Mancini FP et al.** Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997; 100: 2680–2690.
3. **Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al.** Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650–1656.
4. **Dhillon R, Clarkson P, Donald AE, et al.** Endothelial dysfunction late after Kawasaki disease. *Circulation* 1996; 94: 2103–2106.
5. **Charakida M, Donald AE, Terese M, et al.** Endothelial dysfunction in childhood infection. *Circulation* 2005; 111: 1660–1665.
6. **Liuba P, Kamani P, Pesonen E, et al.** Endothelial dysfunction after repeated Chlamydia pneumoniae infection in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2000; 102: 1039–1044.
7. **Napoli C, Glass CK, Witztum JL, et al.** Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet* 1999; 354, 1234–1241.
8. **Thorpe LE, List DG, Marx T, et al.** Childhood obesity in New York elementary school students. *Am J Publ Health* 2004; 94: 1496–1500.
9. **Procházka B, Stožický F.** Primární prevence časného rozvoje aterosklerózy u dětí v České republice. *Cor Vasa* 2009; 51: (v tisku).
10. **Sinaiko AR, Donahoe RP, Jacobs DR, Prineas RJ.** Relation of weight and increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin and lipids in young adults. The Minneapolis Children's Blood Pressure Study. *Circulation* 1999; 99: 1471–1476.

11. **Steinberger J, Daniels SR.** Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children. An American Heart Association Scientific Statement From the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation* 2003; 107: 1448–1453.
12. **Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, et al.** Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 1400–1004.
13. **Mimoun E, Aggoun Y, Pousset M, et al.** Association of arterial stiffness and endothelial dysfunction with metabolic syndrome in obese children. *J Pediatr* 2008; 153: 65–70.
14. **Barnoya J, Glantz SA.** Cardiovascular effect of second hand smoking. Nearly as large as smoking. *Circulation* 2005; 111: 2684–2698.
15. **Writing Group for the DISC Collaborative Research Group.** Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol. *JAMA* 1995; 273: 1429–1435.
16. **Niinikoski H, Lagström H, Jokinen E, et al.** Impact of repeated dietary counseling between infancy and 14 years of age on dietary intakes and serum lipids and lipoproteins. The STRIP Study. *Circulation* 2007; 116: 1032–1040.
17. **Williams CHL, Hayman LL, Daniels SR, et al.** Cardiovascular health in childhood. A Statement for Health Professionals From the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2002; 106: 143–160.
18. **Kavey R-E, Daniels SR, Lauer RM, et al.** American Heart Association Guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation* 2003; 107: 1562–1566.
19. **Williams CL, Squillace MM, Bollella MC, et al.** Healthy Start: A comprehensive education program for preschool children. *Prev Med* 1998; 27: 216–233.
20. **Urbanová Z, Šamánek M, Češka R, et al.** Doporučení pro diagnostiku a léčbu hyperlipoproteinemií v dětství a v dospívání. *Cor et Vasa* 2008; 50: K41–K47.

Podpořeno VZ MŠMT ČR č. 0021620817.

Pasivní kouření jinak

Většina lidí ví, že pasivní kouření představuje vážné zdravotní riziko. Mylně se však domnívají, že zdraví nekuřáků dostatečně ochrání to, že se v zakouřené místnosti vyvětrá (1). To je však omyl. Částičky tabákového kouře se ukládají na oděvu, textilích, kobercích, na zdech, hračkách atd. Nikotin byl zjištěn i ve vlasech kuřáků a na prstech matek kuřaček (2). Zvláště malé děti jsou citlivé vůči kuřáckým reziduí, kterým se také říká kouření z třetí ruky. Zmíněná rezidua obsahují látky jako butan, toluen, arsenik, olovo, alergeny, pesticidy a dokonce radioaktivní polonium-210. Tyto látky pak vdechují osoby, které se v podobných prostorech nacházejí, i když se tam větralo. Malé děti do jednoho roku tráví v domácím prostředí hodně času, mají nízkou hmotnost, často si olizují ruce a předměty v dosahu. Jsou proto velmi zranitelné a koncentrace škodlivých látek v jejich těle při pobytu v kontaminovaných prostorech odpovídá hodinám aktivního kouření u dospělých. Matt et al. (3) zjistili, že koncentrace látek z tabákového kouře byla v bytech

kuřáků, kteří nekouřili doma, 5–7× vyšší než v bytech nekuřáků. Koncentrace škodlivých látek v bytech kuřáků, kteří doma kouřili, byla pochopitelně ještě vyšší (3–8× vyšší než v bytech „ohleduplných“ kuřáků).

Praktické důsledky

Matt et al. (3) doporučují na základě uvedených výzkumů zpřísnit předpisy týkající se ochrany nekuřáků. To se týká například lidí, kteří uklízejí v prostorech, kde se kouřilo. Dekontaminaci takových prostor je třeba věnovat mnohem větší pozornost, než se dříve předpokládalo. Podávat nebo přijímat v takových prostorech potravu nebo nápoje je z tohoto hlediska riskantní.

Uvedená skutečnost přináší důsledky ve zdravotní i v ekonomické oblasti. Například v USA je cena ojetých automobilů, jejichž majitelé kouřili, podstatně nižší než cena podobných vozů, které patřily nekuřákům (2). Matt et al. (3) také doporučují, aby se při pronájmu či prodeji bytových nebo pracovních prostor muselo povinně sdělovat, zda se tam kouřilo.

Ještě důležitější je následující zásadní zjištění: Kouření rodičů mimo

domov sice snižuje rizika pro děti, ale zdaleka je neodstraňuje. Mnohem lepší pro rodiče i pro jejich děti je nekouřit vůbec.

Literatura:

1. **Winickoff JP, Friebely J, Tanski SE, Sherrod C, Matt GE, Hovell MF, McMillen RC.** Beliefs about the health effects of “thirdhand” smoke and home smoking bans. *Pediatrics* 2009; 123(1): e 74–79.
2. **Matt GE, Quintana PJ, Hovell MF, Chatfield D, Ma DS, Romero R, Uribe A.** Residual tobacco smoke pollution in used cars for sale: air, dust, and surfaces. *Nicotine Tob Res* 2008; 10(9): 1467–1475.
3. **Matt GE, Quintana PJ, Hovell MF, Bernert JT, Song S, Novianti N, Juarez T, Floro J, Gehrman C, Garcia M, Larson S.** Households contaminated by environmental tobacco smoke: sources of infant exposures. *Tob Control* 2004; 13(1): 29–37.

K. Nešpor
www.drnespor.eu,
www.youtube.com/drnespor

Přehledový článek

Feochromocytom: diagnostika a léčba

¹Widimský J. jr, ¹Zelinka T, ¹Petrák O, ¹Štrauch B, ¹Rosa J,
²Michalský M, ³Kasalický M, ⁴Šafařík L, ¹Vranková A, ¹Holaj R.
¹Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika VFN – Centrum pro hypertenzi
²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, I. chirurgická klinika VFN
³Ústřední vojenská nemocnice Praha, Chirurgické oddělení
⁴Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Urologická klinika VFN

SOUHRN

Feochromocytom (feo) je adrenální nebo méně často extraadrenální tumor chromafinní tkáně. Jedná se o relativně vzácnější nádor, který však může mít řadu metabolických a kardiovaskulárních komplikací. Neléčený feo může vést až k fatální hypertenzní krizi v průběhu anestezie či jiných forem stresu. Správná diagnostika tohoto onemocnění je proto enormně důležitá. Již 24hodinové monitorování krevního tlaku (TK) může přispět k diagnostice feo díky nálezu zvýšené variability TK a absenci nočního poklesu TK. Feo obsahují velké množství enzymu katechol-O-methyl transferáza (COMT) s následnou excesivní produkcí metabolitů COMT, jako jsou metanefriny. Stanovení plazmatických volných metanefrinů nebo močových frakcionovaných metanefrinů má obvykle vyšší diagnostickou výtěžnost ve srovnání s plazmatickými, popřípadě močovými katecholaminy. V diagnostice adrenálních (extraadrenálních či mnohočetných forem se kromě CT/MR uplatňuje zobrazení pomocí radiofarmaka ¹²³I-metaiodobenzylguanidinu (MIBG) nebo PET značený ¹⁸F-fluorodeoxyglukózou. Genetická analýza by se měla provádět u všech potvrzených případů feo, zejména u mladších osob do 50 let věku s ohledem na mutace některých genů zodpovědných za vznik familiárních feo /von Hippel-Lindau (VHL), RET – protoonkogen, mutace genů kodujících B, C a D subjednotky mitochondriální sukcinát dehydrogenázy (SDHB, SDHC, SDHD), mutace typu 1 genu pro neurofibromatózu.

Farmakologická léčba se opírá o podávání blokátorů alfa-receptorů a ve druhé době po 24–48 hodinách je možné přidávat (zejména při sklonu k tachykardii) i blokátory beta-receptorů. Po léčbě dochází rychle k normalizaci TK a je vhodné realizovat následnou laparoskopickou extirpaci tumoru. V případě maligních forem feo nejsou stále k dispozici přesvědčivě účinné léčebné přístupy, neboť v době operace již bývají založeny metastázy špatně reagující na onkologickou léčbu.

Clíčová slova: feochromocytom, krevní tlak, genetická analýza, diagnostika, léčba.

SUMMARY

Widimský J. jr, Zelinka T, Petrák O, Štrauch B, Rosa J, Michalský M, Kasalický M, Šafařík L, Vranková A, Holaj R. Pheochromocytoma: diagnosis and treatment

Pheochromocytoma (pheo) is adrenal or less frequently extraadrenal tumour of chromafine tissue. Pheos are rare, but cardiovascular and metabolic abnormalities are common. Unrecognised pheo may lead to fatal hypertensive crisis during anesthesia or other stresses. Proper diagnosis of pheo is thus of utmost importance. 24-h blood pressure (BP) monitoring may contribute to the diagnosis of pheo due to increased BP variability and absence of night BP decline. Pheo contains large amount of enzyme catechol-O-methyl transpherase (COMT) with subsequent excessive production of COMT metabolites like metanephrines. Measurement of plasma free metanephrines or urinary fraccionated metanephrines has usually higher sensitivity and specificity compared with plasma or urinary catecholamines. Morphological diagnosis of adrenal /extraadrenal pheo is based on CT/MR visualisation and ¹²³I-metaiodobenzylguanidin (MIBG) or PET ¹⁸F-fluorodeoxyglucose scan. Genetic analysis should be performed in all confirmed pheo cases, especially in younger subjects below 50 years of age in order to detect mutations of following genes: von Hippel-Lindau (VHL), RET – protooncogen, genes encoding B, C and D subunit of mitochondrial sukcinát dehydrogenaze (SDHB, SDHC, SDHD) and neurofibromatosis type I gene.

Pharmacological treatment is based on alpha blockers with subsequent (after 24-48 hours) administration of beta-blockers /especially in patients with tendency to tachycardia/. Following this therapy normalisation of BP is common and laparoscopic excision of pheo tumour can be realised. Malignant pheos are difficult to treat due to early occurrence of metastasis and lack of response to chemotherapy or radiation in most cases.

Key words: pheochromocytoma, blood pressure, diagnosis, treatment.

Wi.

Čas lék čes 2009; 148: 365–369

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.
 Centrum pro hypertenzi – III. interní klinika 1. LF UK a VFN
 U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
 e-mail: jiri.widimsky@lf1.cuni.cz

ÚVOD

Feochromocytom (feo) je méně častý nádor chromafinní tkáně, který je lokalizovaný adrenálně (v 80 %), méně často (20 %) extraadrenálně. Většina feo je sporadických, menšina (cca 20 %) je familiárních. Feo je považován za vzácnou formu arteriální hypertenze (1, 2). Nálezy z velkých autoptických studií svědčí pro velmi nízký výskyt tohoto tumoru (3). Odhady prevalence feo u hypertenzní populace se pohybují mezi 0,01 % až 0,1 %. Ve specializovaných centrech jsou pochopitelně tato čísla vyšší (4).

Ačkoliv je feo relativně vzácným onemocněním, je jeho správná diagnostika a léčba mimořádně důležitá. Nerozpoznané a neléčené případy feo mohou vést v průběhu anestezie či jiné formy stresu až k fatální hypertenzní krizi (5). Důležitá je i skutečnost, že přibližně 10–11 % všech feo je nacházeno zcela náhodně (incidentalomy) (6).

FEOCHROMOCYTM A KREVŇÍ TLAK

Trvalá (fixovaná) hypertenze bývá častější než paroxysmální. Nemocní s fixovanou hypertenzí mívají však epizody výrazně zvýšeného krevního tlaku, které mohou být vyvolány různými podněty (fyzická námaha, anestezie, kouření, močení, defekace nebo tlakové podněty na abdominální oblast).

V klinické praxi je vžitá představa, že nemocní s feo mívají často sklon k hypertenzi, rezistentní na farmakologickou léčbu. Epizody zvýšené produkce/uvolňování katecholaminů

Cirkadiální změny TK u různých forem endokrinních hypertenzí jsou sumarizovány na obrázku 1.

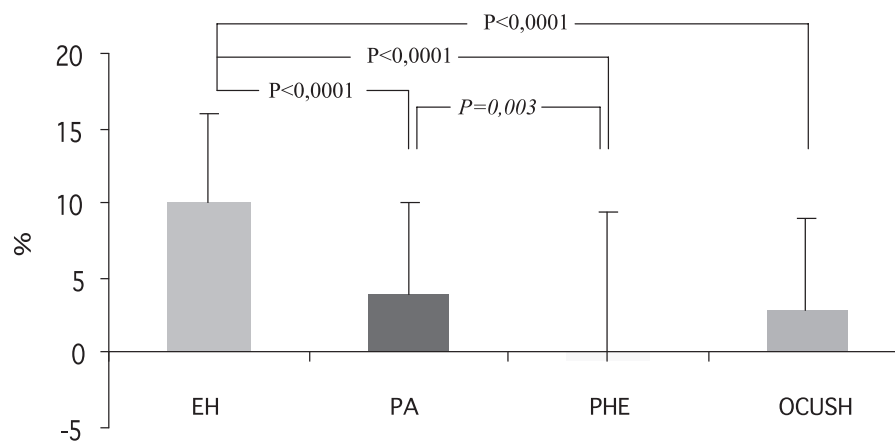
Normotenze se u feo může vyskytovat u asymptomatických nemocných (8), absence zvýšeného TK bývá vysvětlována desensitizací adrenergních receptorů díky dlouhodobě zvýšeným hladinám katecholaminů v cirkulaci. Je zajímavé, že normotenzní případy feo mají rovněž vymizelý pokles TK v nočních hodinách (8).

Katecholaminy jsou u hypertoniců spolu s některými dalšími faktory zodpovědné jak za krátkodobé, tak i dlouhodobé zvýšení krevního tlaku. Stanovení variability TK může být u hypertenzních pacientů užitečné v odhadu kardiovaskulárního rizika, protože se ukazuje, že zvýšená variabilita TK je samostatným rizikovým faktorem kardiovaskulární mortality a morbidity (9). Nadprodukce katecholaminů je u pacientů s feo často spojena s vyšší dlouhodobou variabilitou TK ve srovnání s esenciální hypertenzí. Tato skutečnost je nejmarkantnější u osob s invertovaným cirkadiálním rytmem TK (10). Úspěšné odstranění nádoru vede k normalizaci zvýšené variability TK (11).

Vyšetření pomocí AMTK může tak být u feo diagnosticky přínosné s ohledem na popsané změny 24hodinového rytmu TK a a zvýšenou variabilitu TK.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Feo se vyskytuje u cca 11 % všech náhodně zachycených zvětšení (obr. 2), a je proto třeba ve všech takových případech realizovat podrobnější vyšetření katecholaminů/metabolitů (podrobně viz níže). Diferenciální diagnostické

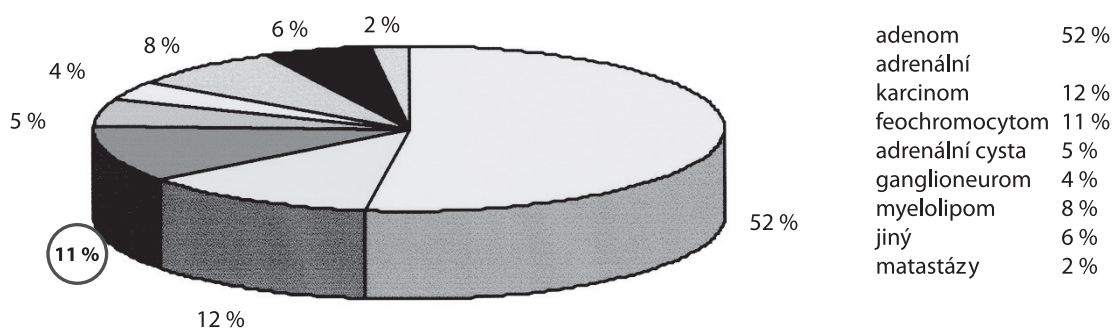


Obr. 1. Relativní noční pokles systolického TK u pacientů s endokrinní a esenciální hypertenzí
EH – esenciální hypertenze, PA – primární hyperaldosteronismus, PHEO – feochromocytom, CUSH – Cushingův syndrom

sice mohou někdy vést ke krátkodobým vzestupům krevního tlaku s TK až přes 250/150 mm Hg, avšak průměrný 24hodinový TK bývá obvykle nižší ve srovnání s jinými formami endokrinní hypertenze typu primárního hyperaldosteronismu nebo Cushingova syndromu anebo ve srovnání s esenciální hypertenzí (7). U většiny feo je rezistence na farmakologickou léčbu vzácná.

Cirkadiální rytmus TK je u feo vymizelý díky absenci nočního poklesu TK či dokonce v některých případech díky zvýšenému TK v nočních hodinách oproti denní době (7). Tato 24hodinová charakteristika TK pomocí 24hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku (AMTK) může být považována za nepřímý diagnostický marker feo, neboť podobné změny 24hodinového profilu TK nejsou pozorovány u dalších forem endokrinní hypertenze (7).

ké odlišení feo může být užitečné i u celé řady následujících patologických stavů (podrobně viz citace 1, 2): hypertyreóza, mastocytóza, karcinoid, medullární karcinom tyreoidy (familiární feo v rámci MEN), menopauzálního syndromu, ICHS s anginou pectoris, arytmií, nevysvětlitelných bolestí hlavy, úzkostných stavů. Epizodická hypertenze a/nebo klinický obraz imitující feo se může vyskytovat i v souvislosti s užíváním některých farmakologických látek, jako jsou tricyklická antidepresiva, kokain, vysazení centrálně působících antihypertenziv stimulujících alfa2 receptory (I. generace jako alfa-methyl dopa, guanfacin, clonidin), vysazení některých beta-blokátorů, podávání antagonistů dopaminergních receptorů či sympatomimetik. Podrobnější analýza diferenciální diagnostiky feo přesahuje rámec tohoto sdělení.



Obr. 2. Výskyt feo u pacientů s náhodně zachyceným zvětšením nadledvin (Mansmann G, et al. Endocrine Reviews 2004; 309–340)

BIOCHEMICKÁ DIAGNOSTIKA

V posledních 10 letech došlo k významnému technickému pokroku. Eisenhofer se spolupracovníky (11) popsali vyšší diagnostickou senzitivitu a specifitu stanovení plazmatických metanefrinů, která může být vysvětlena rozdílnou afinitou katecholaminů COMT membrány adrenálních chromaffinálních buněk. Tato afinita je v nadledvinách mnohem vyšší oproti COMT v jiných tkáních. Všechny tumory metabolizují katecholaminy na volné metanefriny, avšak ne všechny tumory vedou k hypersekreci katecholaminů (5, 11). Zatímco hladiny katecholaminů v plazmě jsou zvýšeny po minimálních podnětech, jako je úzkost a stres, koncentrace volných metanefrinů jsou těmito vlivy méně ovlivněny.

Multicentrická kohortová studie provedená ve čtyřech centrech u 214 pacientů s potvrzeným feo vedla k závěru, že stanovení volných metanefrinů v plazmě je nejvhodnějším testem v diagnostice feo (12). Zdá se, že toto stanovení anebo měření močových frakcionovaných metanefrinů (oddělené stanovení normetanefrinu a metanefrinu v moči) je testem s nejvyšší diagnostickou citlivostí (12). Tabulka 1 uvádí srovnání senzitivity a specifity různých biochemických testů používaných v diagnostice feo dle Lenderse (12).

Tab. 1. Senzitivita a specifita biochemických testů používaných pro diagnostiku feo (11)

	Senzitivita	Specifita
plazmatické volné metanefriny	99%	89%
plazmatické katecholaminy	84%	81%
močové katecholaminy	86%	88%
močové-frakcionované metanefriny	97%	69%
močové celkové metanefriny	77%	93%
kyselina vanilmandlová v moči	64%	95%

Specifita familiálních feo je vyšší ve srovnání se sporadickými případy.

Navzdory velmi vysoké senzitivě plazmatických/močových metanefrinů je určitým problémem jejich relativně nižší specifita, a proto pozitivní výsledky neznamenají vždy potvrzení diagnózy feo (6, 12). Některé látky navíc mohou interferovat s biochemickými testy feo, a vést tak k falešně pozitivním výsledkům. Nejčastěji se jedná o interferující medikaci typu fenoxibenzaminu, paracetamolu nebo tricyklická antidepresiva (12, 13). Falešně pozitivní výsledky mohou rovněž

být vyvolány dietními vlivy a nedodržením odpovídajících podmínek odběrů krve krve/moče, což může být problémem zejména v ambulantních podmínkách.

Někteří další autoři (14) doporučují pro diagnostiku feo provádět více testů s ohledem na komplexní metabolismus katecholaminů. Kombinace stanovení plazmatického norepinefrinu (NE) + epinefrinu (E) se součtem koncentrací obou těchto látek nad 2000 pg/ml a současně měření močových metanefrinů (metanefrin (MNM) + normetanefrin (NM)) s výslednou hladinou nad 1,8 mg/24 hod. mělo diagnostickou přesnost 98% u sporadických i familiálních feo (14). Pochopitelně, provádění kombinace více diagnostických testů je pracnější a ekonomicky nákladnější.

Pracovníci Mayo kliniky doporučují volit diagnostický postup v závislosti na pravděpodobnosti přítomnosti feo (14). Za účelem minimalizace počtu falešně-positivních případů doporučují provádět stanovení metanefrinů a katecholaminů ve 24hodinovém sběru moče. V případě důvodného podezření na feo (charakteristické příznaky, rodinná anamnéza feo, familiální syndromy, zvětšení nadledviny) doporučují použít testy s vyšší senzitivitou typu frakcionovaných volných plazmatických metanefrinů (15).

Stanovení kyseliny vanilmandlové (VMA) je v klinické praxi stále velmi rozšířeno. Měření VMA je však zatíženo nižší senzitivitou, protože asi 80 % VMA vzniká z metabolitů NE ze sympatických nervových vláken. Proto zvýšení exkrece VMA močí nemusí znamenat přítomnost feo (2, 6, 12).

FARMAKOLOGICKÉ TESTY

Klonidinový test je nejpoužívanějším farmakologickým přístupem odlišujícím zvýšené uvolňování katecholaminů díky zvýšené aktivitě sympatiku od nadprodukce a hypersekrece katecholaminů tkání feo (16). V případě positivity tohoto testu je jeho prediktivní hodnota pro diagnostiku feo 97%. Negativní prediktivní hodnota je však relativně nízká (75%). Nověji se proto doporučuje provádět klonidinový supresní test a namísto plazmatického NE měřit koncentrace plazmatického normetanefrinu (17). Tato modifikace vedla ke zlepšení pozitivní a negativní prediktivní hodnoty klonidinového testu na 100 % a 96 % (17). Tento test se tak zdá být nejpřesnější metodou laboratorní diagnostiky feo a měl by být používán ve sporných a nejasných případech.

Stimulační testy s použitím histaminu nebo glukagonu jsou náročné a potenciálně rizikové. Díky dostupnosti dalších laboratorních testů je jejich diagnostický přínos problematický a v praxi se od jejich realizace ustupuje (2).

GENETICKÉ TESTOVÁNÍ

Dříve se odhadovalo, že familiární formy feo se vyskytují relativně zřídka, maximálně do 10 % všech případů. Nedávná studie provedená převážně ve střední Evropě na velkém vzorku zdánlivě sporadických forem feo našla však relativně vysokou prevalenci (24 %) mutací jednoho ze čtyř genů známých pro výskyt familiárních forem feo (18). Celkově jsou do dnešního dne popsány mutace pěti genů, které mají přímý vztah ke vzniku familiárních feo: VHL vedoucí ke vzniku von Hippel-Lindau syndromu, RET protoonkogen vedoucí ke vzniku mnohočetné endokrinní neoplazie/adenomatózy typu 2 (MEN 2), gen pro neurofibromatózu typu 1 (NF1), asociovaný s von Recklinghausenovou chorobou a mutace genů kodujících B a D a vzácněji C subjednotky mitochondriální sukcinát dehydrogenázy (SDHB, SDHD, SDHC), zodpovědných za vznik familiárních paragangliomů a feo (2). Feo nemusí být u těchto familiárních syndromů vždy přítomné a nebývají obvykle ani první klinickou manifestací těchto onemocnění (2, 19).

Zdá se tak užitečné, aby se genetické analýzy prováděly u všech nemocných s potvrzeným feo, zejména u mladších osob pod 50 let věku (2, 18, 19). Všechny pozitivní případy by pak měly být celoživotně sledovány.

ZOBRAZOVACÍ METODY V DIAGNOSTICE

Abdominální počítačová tomografie (CT) se stále často používá k lokalizaci tumoru. Zdá se, že aplikace iohexolu za účelem zlepšení kontrastu nevede k ovlivnění koncentrací plazmatických katecholaminů (20). Na obrázku 1 je znázorněna CT diagnostika paragangliomu oblasti pravého glomus caroticum. Magnetická rezonance (T2-weighted MRI) s podáním gadolinia má srovnatelnou diagnostickou přesnost s CT vyšetřením (2, 6), avšak MRI je preferována v diagnostice extra-adrenálních feo, u těhotných osob, dětí, alergií na kontrastní látku anebo v případech renální insuficience. V případě realizace vyšetření CT či MRI není nutná současná blokáda adrenergních receptorů.

U nemocných s podezřením na extraadrenální lokalizaci feo, u větších tumorů nad 5 cm anebo v případě podezření na vícečetné či metastatické feo je indikováno vyšetření pomocí i.v. aplikace radiofarmaka ^{123}I -metaiodobenzylguanidin (MIBG) spíše než ^{131}I -MIBG, které má horší technickou kvalitu (2, 21). Některé látky (labetalol, tricyklická antidepresiva, kalciové blokátory) mohou interferovat s vychytáváním nebo retencí ^{123}I MIBG. V případě negativy ^{123}I -MIBG vyšetření se doporučuje provést PET značený ^{18}F -fluorodeoxyglukozou, eventuálně oktrotidový scan značený ^{111}In . Oba dva tyto posledně uváděné testy mají však nižší specifitu pro feo a nejsou proto doporučovány pro základní vyšetření (2, 21, 22). PET vyšetření pomocí ^{18}F -fluorodopaminu má oproti MIBG scintigrafii (zejména v případě metastatických feo) vyšší diagnostickou výtěžnost (2, 22). ^{18}F -fluorodopamin (a podobné látky, jako je ^{18}F -fluorodopa či ^{11}C -hydroxyfedrin) není však široce dostupný pro klinické využití.

LÉČEBNÉ PŘÍSTUPY

Benigní formy

Základem terapie je farmakologická blokáda alfa a eventuálně později i beta receptorů jako předoperační příprava s následnou resekci tumoru. Farmakologická léčba před operací je nezbytná pro snížení rizika a komplikací operačního odstranění tumoru, protože emergentní resekce feo bez blokády alfa-receptorů má vysokou letalitu (2, 6, 21). Používají se selektivní blokátory alfa-1 receptorů s delším poločasem

a delším antihypertenzním účinkem (doxazosin nebo terazosin). Fenoxibenzamin je neselektivní, nekompetitivní blokátor alfa-receptorů, který však t.č. není v České dostupný. Nejsou k dispozici žádné randomizované klinické studie, srovnávající fenoxibenzamin s doxazosinem nebo terazosinem.

Labetalol je kombinovaný beta a alfa-blokátor, avšak u feo je méně vhodný k předoperační farmakologické přípravě díky převažující blokádě beta-receptorů. V České republice není navíc t.č. dostupný.

Beta-blokátory se podávají ke kontrole tachykardie a arytmií nejméně 24 hod. po podání alfa-blokátorů. Podání beta-blokátorů v monoterapii může vést u feo k presorické reakci až plicnímu edému díky neoponované alfa-receptory zprostředkované vazokonstrikci (2, 5, 6).

Blokátory kalciových kanálů (BKK) se mohou rovněž použít k inhibici katecholaminy-zprostředkovaného uvolnění intracelulárního kalcia buď samotné (zejména u normotenzních forem feo) anebo v kombinaci s alfa-blokátory (5, 6, 21). Podání samotných BKK sice nevede k ortostatické hypotenzi, avšak je méně výhodné, protože nezabraňuje vzestupům TK u feo (5, 21).

Předoperační léčba pomocí alfa- (a potenciálně i beta-) blokátorů by měla být zahájena nejméně týden, lépe 10–14 dní před plánovaným chirurgickým řešením.

Zdá se, že typ použitého anestetika má pro kontrolu TK v průběhu operace až druhořadý význam (23). Pro kontrolu hypertenzních špiček v průběhu operačního výkonu se používá izosorbid-dinitrát, sodium nitroprussid anebo krátkodobě působící BKK. Pro kontrolu tachyarytmií je výhodný krátkodobě působící beta-blokátor esmolol.

Riziko pooperační hypotenze může být sníženo zvýšením přísunem soli a tekutin. V pooperačním průběhu se může vyskytovat i hypoglykémie způsobená náhlou hyperinzulinémií.

Pro operační odstranění feo se dnes preferenčně používají laparoskopické metody (23–25). Laparoskopický přístup vede ve srovnání s konvenční operací k nižší pooperační morbiditě, k časnější rehabilitaci se zkrácením doby hospitalizace a ušetřením ekonomických nákladů (23–25). V případě bilaterálních feo se doporučuje provádět „nadledvinovou kúru šetřící“ (adrenal-cortex-sparing) laparoskopickou operaci k prevenci nutnosti celoživotního podávání glukokortikoidů.

Prognóza nemocných po operaci je velmi dobrá, avšak u části nemocných může přetrvávat hypertenze, obvykle však již méně závažná ve srovnání s předoperačním obdobím (26). Po operaci feo se doporučuje provádět dlouhodobé sledování v pravidelných intervalech, neboť recidivy feo se nacházejí u cca 17 % případů. Tyto recidivy jsou častější u extra-adrenálních nebo familiárních forem.

Maligní formy

Feo je považován za maligní v případě přítomnosti metastáz chromafiní tkáně v jiných (neobvyklých) lokalizacích. Vyšší riziko malignity je u velkých nádorů, extraadrenálních či familiárních forem. Klinický průběh maligních forem bývá variabilní s pětiletým přežíváním u 50 % osob.

Bohužel zatím neexistuje jednoznačně úspěšný způsob léčby maligních feo. Nejvíce se osvědčuje chirurgické odstranění nádorové tkáně včetně metastáz. Konzervativní léčba pomocí alfa-blokátorů vede ke kontrole krevního tlaku a symptomů. Bylo popsáno zmenšení tumorózní tkáně po podání metyrozinu, inhibitoru syntézy katecholaminů. Léčba pomocí ^{131}I -MIBG anebo chemoterapie pomocí cyklofosfamidu, vinkristinu a dakarbazinu zhoršuje kvalitu života a vede ke kompletní remisi jen u menšiny nemocných (2, 6). Podle některých pramenů mohou vysoké dávky ^{131}I -MIBG prodloužit přežívání (27), bohužel nám však chybí kontrolní studie díky nízkému výskytu maligních forem feo. Kostní metastázy mohou podle některých názorů příznivě reagovat na iradiaci nebo radiofrekvenční ablaci (2, 5, 11).

Zkratky

AMTK	– ambulantní monitorování krevního tlaku
BKK	– blokátory kalciových kanálů
COMT	– catechol-O-methyl transferáza
CT	– počítačová tomografie
E	– epinefrin
feo	– feochromocytom
MEN	– mnohočetná endokrinní neoplazie
MIBG	– ¹²³ I-metaiodobenzylguanidin
MNM	– metanefrin
MRI	– magnetická rezonance
NE	– norepinefrin
NF	– neurofibromatóza
NM	– normetanefrin
PET	– ¹⁸ F-fluorodeoxyglukóza
TK	– krevní tlak
t.č.	– toho času
VMA	– kyselina vanilmandlová
VHL	– von Hippel-Lindau gen

LITERATURA

- Petráček J.** Feochromocytom. Edice Thomayerova sbírka č. 471. Praha: Avicenum 1976.
- Pacák K.** Current approaches and new advances in pheochromocytoma. DMEV 2008; 2: 86–93.
- McNeil AR, Blok BH, Koelmeyer TD, et al.** Pheochromocytoma discovered during coronial autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. Aust NZ J Med 2000; 30: 648–652.
- Strauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimský J jr.** Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. J Hum Hypertension 2003; 17: 349–352.
- Manger WM, Eisenhofer G.** Pheochromocytoma. diagnosis and management update. Curr Hypertens Rep 2004; 6: 477–484.
- Kaplan NM.** Clinical hypertension. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins 2006; 1–518.
- Zelinka T, Štrauch B, Pecan L, Widimský J jr.** Diurnal blood pressure variation in pheochromocytoma, primary aldosteronism and Cushing's syndrome. J Human Hypertension 2004; 18: 107–111.
- Zelinka T, Widimský J jr, Weisserová J.** Diminished circadian blood pressure rhythm in patients with asymptomatic normotensive pheochromocytoma. Physiol Res 2001; 50: 631–634.
- Kikuya M, Hozawa T, Ohkubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, et al.** Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities. The Ohasama study. Hypertension 2000; 36: 901–906.
- Zelinka T, Štrauch B., Petrák O, Holaj R, Vranková A, Weisserová H, Pacák K, Widimský J jr.** Increased blood pressure variability in pheochromocytoma compared to essential hypertension patients. Journal of Hypertension 2005; 23: 2033–2039.
- Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P, et al.** Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2175–2185.
- Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al.** Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. which test is best? JAMA 2002; 287: 1427–1434.
- Goldstein DS, Eisenhofer G, Flynn JA, et al.** Diagnosis and localisation of pheochromocytoma. Hypertension 2004; 43: 907–910.
- Bravo EL, Tagle R.** Pheochromocytoma. state of the art and future prospects. Endocr Rev 2003; 24: 539–553.
- Kudva YC, Sawka AM, Young WF jr, et al.** The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma. the Mayo Clinic experience. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4533–4539.
- Bravo EL, Tarazi RC, Fouad FM, Vidt DG, Gifford RW jr.** Clonidine-suppression test, a useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma. N Engl J Med 1981; 305: 623–626.
- Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al.** Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. how to distinguish true-from false positive results. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2656–2666.
- Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al.** for the Freiburg-Warshaw-Columbus Pheochromocytoma Study Group. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med 2002; 346: 1459–1466.
- Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressacde Paillerets B, Chabre O, Chamonitn B, Delemer B, Giraud S, Murat A, Niccoli-Sire P, Richard S, Rohmer V, Sadoul JL, Stropf L, Schlumberger M, Bertagna X, Plouin PF, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP.** Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. J Clin Oncol 2005; 23: 8812–8818.
- Mukherjee JJ, Peppercorn PD, Reznik RH, et al.** Pheochromocytoma. effect of nonionic contrast medium in CT on circulating catecholamine levels. Radiology 1997; 202: 227–231.
- Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K.** Pheochromocytoma. Lancet 2005; 366: 665–675.
- Pacak K, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, Chen CC, Li ST, Goldstein DS.** 6-(¹⁸F)fluorodopamine positron emission tomographic (PET) scanning for diagnostic localisation of pheochromocytoma. Hypertension 2001; 38: 6–8.
- Prys-Roberts C.** Pheochromocytoma – recent progress in its management. Br J Anaesth 2000; 85: 44–57.
- Janetschek G, Finkenstdt G, Gasser R, et al.** Laparoscopic surgery for pheochromocytoma. adrenalectomy, partial resection, excision of paragangliomas. J Urol 1998; 160: 330–334.
- Sprung J, O'Hara JF jr, Gill IS, Abdelmalak B, Sarnaik A, Bravo EL.** Anesthetic aspects of laparoscopic and open adrenalectomy for pheochromocytoma. Urology 2000; 55: 339–343.
- Plouin PF, Chatellier G, Fofol I, Corvol P.** Tumour recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. Hypertension 1997; 29: 1133–1139.
- Rose B, Matthay KK, Price D, et al.** High-dose ¹³¹I-MIBG therapy for 12 patients with malignant pheochromocytoma. Cancer 2003; 98: 239–248.

Práce byla podpořena vědeckým záměrem MSM číslo 0021620808, 21620807 a 21620817.

Přehledový článek

Hypertenzní krize – současný pohled

Janota T.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika VFN

SOUHRN

Hypertenzní krize je akutní, život ohrožující stav podmíněný náhlým výrazným zvýšením arteriálního tlaku. Vede-li zvýšení k poškození mozku, kardiovaskulárního aparátu, cév očního pozadí nebo ledvín, nazývá se tato situace emergentní hypertenzní stav. Při obtížích zahrnujících především bolesti na hrudi, dušnost, bolesti hlavy, epistaxi, slabost a psychomotorickou agitovanost bez orgánového postižení se jedná o urgentní hypertenzní stav. Léčba emergentních stavů je parenterální a probíhá za stálého monitorování na jednotce intenzivní péče. Podle charakteru orgánového postižení a přidružených onemocnění jsou využívány nitráty, urapidil, diuretika, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, blokátory kalciových kanálů, betablokátory a klonidin. Také rychlost snižování krevního tlaku a jeho cílové hodnoty závisí na přítomnosti orgánových postižení. K léčbě urgentních stavů je využíváno vystupňování obvyklé perorální léčby a jen při jejím selhání nebo ve speciálních situacích je využívána parenterální léčba jako při emergentních stavech.

Klíčová slova: hypertenzní krize, emergentní hypertenzní stav, urgentní hypertenzní stav, léčba.

SUMMARY

Janota T. Hypertensive crisis – the present view

Hypertensive crisis is an acute, life-threatening condition associated with a substantial sudden increase in blood pressure. If the increase is accompanied by a damage of brain, cardiovascular system, eye ground or kidneys, it is referred to as an emergent hypertensive situation. In case of complaints comprising chest pain, shortness of breath, headache, epistaxis, weakness, faintness or seizure alone without organ damage, it is referred to as an urgent hypertensive situation. Treatment of emergent situations is parenteral and is conducted under a permanent monitoring in an intensive care unit. Nitrates, urapidil, diuretics, angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, beta blockers and clonidine are used with respect to organ damage and accompanying diseases. Rate of blood pressure reduction and target values depend on a type of organ damages. An escalation of per oral medication is used in the treatment of urgent situations. Parenteral medication is indicated only in case of failure of this approach.

Key words: hypertensive crisis, emergent hypertensive situation, urgent hypertensive situation, treatment.

Ja.

Čas Lék čes 2009; 148: 370–373

ÚVOD

Pojem krize naznačuje velmi závažný stav zasluhující jistě velkou pozornost. Přesto je problematice hypertenzní krize v „hypertenziologické“ literatuře věnován velmi malý prostor. Pravděpodobně je to podmíněno skutečností, že se v diagnostice a léčbě hypertenze snažíme velmi důsledně vycházet z medicíny založené na důkazech. Při kritických stavech se ale randomizované placebem kontrolované studie nezbytné ke získání důkazů organizují velmi obtížně. Doporučení proto vycházejí především ze zkušeností. Navíc se péčí o kritické stavy zabývají spíše intenzivisté než klasičtí „hypertenziologové“. Mezi autory věnující pozornost hypertenzní krizi se ve své publikaci Kritické stavy ve vnitřním lékařství zařadil již v roce 1979 jubilat toho čísla Časopisu lékařů českých profesor Jan Petrášek (1). Výhodou prof. J. Petráška byla kvalifikace v kardiologii, intenzivní medicíně i problematice hypertenze. Během následujících

30 let se v přístupu k problematice mnoho změnilo, ale problémů a nejasností nebylo.

HYPERTENZNÍ KRIZE

Podle současných doporučení České společnosti pro hypertenzi (ČSH) termín **hypertenzní krize** znamená akutní, život ohrožující stav podmíněný náhlým výrazným zvýšením arteriálního tlaku (TK) (2). Systolický TK překračuje většinou hodnotu 220 mm Hg a diastolický TK 120 mm Hg. U doposud normotenzních osob může ale vést ke kritickému stavu, jakým je eklampsie již systolický TK 170 mm Hg. Závažnost hypertenzní krize je dána orgánovými postiženími, ne prostou výší TK. Mezi hypertenzí bezprostředně ohrožené orgány patří centrální nervový systém, kardiovaskulární systém, ledviny a cévy očního pozadí. Mluvíme o tzv. cílových orgánech.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Tomáš Janota, CSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
e-mail: tomasjanota@atlas.cz

Hypertenzní krize se dělí na emergentní hypertenzní stavy a urgentní hypertenzní stavy.

Emergentní hypertenzní stavy

Při emergentních hypertenzních stavech dochází k poškození cílových orgánů nebo jejich funkce. Mezi emergentní hypertenzní stavy patří podle doporučení ČSH i European Society of Hypertension (ESH) a European Society of Cardiology (ESC) hypertenzní encefalopatie, hypertenze se srdečním selháním, hypertenze u akutních koronárních syndromů, hypertenze u disekce aorty, hypertenze u nitrolebního krvácení a ischemické cévní mozkové příhody, hypertenzní krize u feochromocytomu, vzestup TK po požití tzv. rekreačních drog (amfetamin, LSD, kokain nebo tzv. extáze), perioperační hypertenze, preeklampsie a eklampsie. V evropských doporučeních je před výčet situací patřících mezi emergentní hypertenzní stavy přidáno slovo především (3). Položka je tak otevřená pro zařazení dalších stavů. Současná definice se také snaží nevyjadřovat jednoznačně ke kauzitě hypertenze a orgánové poruchy, jako je třeba srdeční selhání, když stupeň kauzality je často nejistý. Některé položky jako „hypertenzní krize při feochromocytomu“ nesplňují požadavek definice emergentního stavu na orgánové postižení. Labilitou oběhového stavu těžká hypertenze při feochromocytomu mezi emergentní stavy však jistě patří. Podobná je situace například u hypertenze po požití rekreačních drog.

Urgentní hypertenzní stavy

Urgentní hypertenzní stavy jsou charakterizovány obtížemi, ale bez manifestace orgánového postižení. Podle doporučení ČSH je mezi ně řazena akcelerovaná a maligní hypertenze, postoperační hypertenze a hypertenze u chronického srdečního selhání. Poslední společné doporučení ESH a ESC termín urgentní hypertenzní stav již nepoužívá. Zato zmiňuje termín maligní hypertenze charakterizovaný vedle velmi těžké hypertenze retinálními hemoragiemi, eventuálně poškozením ledvin a encefalopatií. Je zde tedy patrné překrývání pojmů. Z hlediska specifických postupů je bez ohledu na definice zásadní pouze vyčlenění emergentních hypertenzních stavů. Současné používání termínů hypertenzní krize a urgentní hypertenzní stav přivádí méně zkušené čtenáře často jenom ve zbytečnou nejistotu, který termín co označuje.

ETIOLOGIE, PREVALENCE A KLINICKÁ MANIFESTACE

V etiologii emergentních hypertenzních stavů se uplatňuje často nedostatečná léčba známé hypertenze, náhlý vzestup periferní cévní rezistence a systémová vazokonstrikce pod vlivem aktivace systému renin–angiotenzin–aldosteron, sympatoadrenálního systému, endotelinu, exogenních tox, postižení CNS traumatem, krvácením, tumorem či ischemií nebo při operační zátěži. Emergentní hypertenzní stavy jsou častější u nemocných s nefrogenní hypertenzí a při hyperaldosteronismu.

Prevalence hypertenzní krize není přesně známá. Stav je považován za poměrně vzácný. Hypertenzní krize postihne za živost zhruba 1 % hypertenzních (4). Na naši koronární jednotku je přijímáno zhruba 5 % nemocných se stavy nějak podmíněnými těžkou hypertenzí.

Nejčastější obtíže provázející emergentní či urgentní hypertenzní stavy jsou bolesti na hrudi (27 %), dušnost (22 %), bolest hlavy (22 %), epistaxe (17 %), slabost a psychomotorická agitovanost (10 %). **Poškození orgánů** se manifestuje nejčastěji jako mozkový infarkt (24 %), plicní edém (23 %), neurologický deficit (21 %), hypertenzní encefalopatie (16 %) a jen ve 4,5 % jako mozkové krvácení (5).

LÉČBA

Léčba emergentních hypertenzních stavů by měla být zahájena ihned a následně probíhat na jednotce intenzivní péče. Zahájení léčby v terénu je však limitované technickými možnostmi. TK začínáme monitorovat neinvazivně v intervalech pohybujících se podle závažnosti orgánového postižení a výšky a lability TK mezi 5 minutami až 1 hodinou. Teprve při trvalé labilitě tlaku a jeho obtížné kontrole nebo při stavech, jako je disekující aneurizma aorty s potřebou řízené hypertenze, zavádíme arteriální kanylu. Kanylu však zavádíme raději až po snížení TK úvodní léčbou a samozřejmě kanylujeme při vysokém TK jedině komprimovatelné tepny paží. Podávané léky by měly mít, pokud možno, krátký poločas účinku, ale rychlý nástup působení. Jsou to tedy léky pro intravenózní aplikaci. K podávání takovýchto léků zejména v kombinaci potřebujeme více žilních vstupů umožňujících separátní podávání jednotlivých preparátů. Často je potřebné zavedení centrálního žilního katétru. TK má být snižován v průběhu prvních hodin jen o 20–25 % výchozí hodnoty nebo do dosažení TK 150–160/100–110 mm Hg. Prudký pokles může především u starších pacientů s koronární a cerebrovaskulární aterosklerózou zhoršit perfuzi orgánů. Dosažení doporučených cílových hodnot TK je předpokládáno během 1–2 dnů. **U urgentních hypertenzních stavů** většinou stačí jen zintenzivnění zavedené perorální terapie. Parenterální léčba je využívána až v případě neúspěchu perorální léčby. V České republice máme v současnosti k dispozici pro parenterální léčbu nitráty, urapidil, diuretika, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, blokátory kalciových kanálů, betablokátory a klonidin.

Nitráty

Nitráty typu isosorbid dinitrátu nebo nitroglycerinu mohou být lékem první volby téměř u všech stavů. Mohou být kombinovány s většinou dalších antihypertenziv. Hodí se pro zahajování léčby v terénu. Podávají se kontinuálně v dávce 0,5–10 mg/hod. Ve vyšších dávkách působí veno- i arterioidilatačně. Ve vysokých dávkách už většinou antihypertenzní efekt příliš neroste. Roste ale riziko bolestí hlavy. Vzhledem k toleranci při kontinuálním užívání je potřeba po 2 dnech jejich podávání přerušit. Pozor, podání nitrátu sublinguálně může vést ke krátkodobému příliš rychlému poklesu TK. Nitroprusid sodný (Niprid) je historicky nejcitovanějším lékem v léčbě emergentních hypertenzních stavů. Je velmi účinným lékem s rychlým nástupem efektu a krátkým poločasem působení. Výraznou nevýhodou je fotosenzitivita vyžadující podávání tmavými sety a obalení infuzní lahve vůči světlu rezistentním materiálem. Při rychlejší podávání 2–3 dny zejména u nemocných s renálním selháváním hrozí otrava metabolitem thiocyanátem. Projevuje se zmateností, nauzeou a acidózou. Prevencí je monitorování hladiny thiocyanátu, ale to není běžně dostupné. V České republice je nitroprusid většinou nahrazován urapidilem.

Urapidil

Urapidil (Ebrantil) je antagonist periferních α_1 postsynaptických receptorů a současně agonista centrální 5-hydroxytryptamin 1A receptorů. Působí snížením preloadu i afterloadu a selektivní renální a pulmonální vazodilataci bez výraznější reflexorické tachykardie a aktivace systému renin-angiotenzin. Léčba je zahajována bolusem 25–50 mg a kontinuálně je potom podáván v dávce 2–18 mg/hod. Nebezpečný může být zejména při hypertenzní encefalopatii a cévní mozkové příhodě (CMP) jeho centrální tlumivý efekt. Nástup účinku je prakticky okamžitý. Odezívá během několika minut. Užívání tohoto výhodného léku je kupodivu omezeno jen na Českou republiku, Rakousko, Francii, Německo, Maďarsko a Slovensko.

Furosemid

Furosemid je u nás jediným diuretikem vhodným pro emergentní situace. Jeho použití je samozřejmě na místě při srdečním selhání a při edémových stavech. Jako lék první volby pro těžkou hypertenzi je málo účinný. Samotný vysoký TK totiž indukuje natriurézu, která spolu s častou průvodní nauzeou až zvracením vede k depleci tekutin a spíše k potřebě hydratace než k použití diuretika.

Enalaprilát

Enalaprilát je jediným inhibitorem angiotenzin-konvertujícího enzymu dostupným ve injekční formě. Jeho velkou předností je příznivé působení na mozkovou cévní autoregulaci. Po venózním podání nastupuje účinek do 15 minut. Bohužel jeho trvání je velmi proměnlivé. Může trvat 6–24 hodin. Proto je enalaprilát využíván většinou až jako lék druhé a třetí volby při rezistenci hypertenze dávající předpoklad, že po jeho podání nebude navozena nezvladatelná hypotenze. Nebezpečí hypotenze je velké zejména při dehydrataci. Bolusově je podáváno 0,625–1,25 mg, podle efektu nejčastěji po 6 hodinách. S kontinuálním podáváním není mnoho zkušeností.

Blokátory kalciových kanálů

Blokátory kalciových kanálů se osvědčily především u subarachnoidálních krvácení v léčbě a prevenci vazospazmů. Naopak obava z jejich podání je při ischemických CMP, kde mohou zhoršovat kolaterální edém mozku. Příznivá zkušenosti jsou s podáváním dihydropyridinových preparátů nicardipinu a nimodipinu, které ale na našem trhu nejsou dostupné. Působí podobně jako nitroprusid výrazný pokles TK s lehkým vzestupem srdeční frekvence a srdečního výdeje. Velmi perspektivní je nově zaváděný ultrakrátce působící clevipin navozující selektivní arteriolodilataci, a to včetně koronárního řečiště. S kontinuálním podáváním verapamilu jsou při emergentních hypertenzních stavech menší zkušenosti. Možná jeho využívání při hypertenzních stavech spojených s tachykardií zbytečně zanedbáváme.

Betablokátory

Betablokátory jsou lékem volby při hypertenzi a tachykardii. Výhodné jsou především v kombinaci s urapidilem či nitroprusidem. Základní součástí léčby jsou při disekujícím aneurysmatu, kde snížením pulzového tlaku a Dp/Dt zmírňují namáhání stěny aorty. Doporučované jsou při peroperační hypertenzi. Předpokládá se především použití ultrakrátce působícího preparátu esmololu s účinkem odeznívajícím do 9 minut. Na našem trhu bylo však nyní k dispozici jen malé 100mg balení vhodné spíše k otestování působení léku než k jeho dlouhodobějšímu podávání. S dobrým efektem lze ale kontinuálně venózně podávat i metoprolol v dávkách 1–5 mg/hod.

Fenoldopam mesylat

Fenoldopam mesylat (Corlopam) je dalším novým ultrakrátce působícím lékem s poločasem eliminace 5 minut. Působí jako selektivní periferní agonista receptorů dopaminu D1A. Vede k renální, mezenterické i koronární arteriolodilataci a zvýšené sekreci sodíku. Vedlejším produktem je sklon k tachykardii. Současné podání betablokátorů je ale velmi nebezpečné. Na jeho použití se však zatím můžeme jen těšit.

Klonidin

Klonidin je naopak léta známý lék, který se na náš trh po pauze vrací. Působí centrálně i periferně především prostřed-

nictvím α -2-receptorů. Navozuje protražovanou vazodilataci. Plazmatický poločas se pohybuje kolem 12 hodin. Podává se jako bolus 150 mikrogramů. Intravenózní aplikace musí být velmi pomalá. Klonidin lze ale podávat i intramuskulárně a subkutánně s pomalejším nástupem účinku. Byl proto v minulosti využíván pro zahájení terapie v terénu. Dnes je rezervován spíše do kombinace při rezistenci hypertenze.

Jako **první pomoc v ambulantní praxi** je využíváno rozkousání krátkodobě působícího inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu captoprilu v dávce 25–50 mg. Při opravdu závažných stavech s nejistotou o vývoji stavu včetně stavu vědomí bychom však perorální preparát neměli volit.

LÉČBA JEDNOTLIVÝCH HYPERTENZNÍCH STAVŮ

Výběr jednotlivých druhů antihypertenziv závisí na základním onemocnění, které k hypertenzní krizi vedlo nebo ji provází. Doposud bylo provedeno jen minimum randomizovaných studií hodnotících léčbu emergentních hypertenzních stavů a skoro žádné studie srovnávající různé léky mezi sebou.

Ischemická CMP vede většinou k několikadennímu zvýšení TK. Při farmakoterapii této hypertenze vzniká nebezpečí narušení cévní autoregulace s poklesem průtoku v okolí ischemického ložiska. Nemocní jsou také náchylnější k prudkému poklesu TK. Přínos snižování TK v akutní fázi nebyl prokázán. Je doporučováno snižovat TK až při hodnotách > 200/120 mm Hg. Cílový TK je 180/105 mm Hg. S vyšším TK pravděpodobně roste riziko sekundárního prokrvácení, které zřejmě není vzácné ani bez výrazné hypertenze. Před eventuální trombolytickou léčbou je doporučováno podle amerických doporučení snižovat TK > 180/110 mm Hg (6), podle našich doporučení TK > 160/100 mm Hg (2). Výraznější snižování TK může být indikováno jedině současným výskytem onemocnění, jako je srdeční selhávání, akutní koronární syndrom nebo disekce aorty. Léčbu je možné zahájit nitrátem. Jako výhodný je doporučován urapidil, při kterém si ale musíme být vědomi rizika centrálního tlumivého efektu. Doporučovány jsou také betablokátory. Enalaprilát sice může příznivě ovlivňovat cévní mozkovou autoregulaci, ale přináší větší riziko navození hypotenze.

Při hemoragické CPM je doporučováno TK snižovat již od hodnot 160/110 mm Hg (2), podle amerických doporučení až od hodnot TK > 200/120 mm Hg (6). Indikovány jsou stejné léky jako při ischemické CMP, ale navíc mohou být podávány kontinuálně intravenózně dihydropyridinové kalciové blokátory (nicardipin, nimodipin) nebo v našich podmínkách verapamil.

Při hypertenzní encefalopatii je možné zahájit léčbu nitrátem. Dále je doporučován parenterální labetalol, esmolol a enalaprilát. Při podávání vyšších dávek urapidilu si musíme být vědomi jeho sedativního účinku s rizikem zhoršování poruchy vědomí.

Při levostranném srdečním selhání je léčba zahajována nitráty a diuretikem. Lékem volby je enalaprilát eventuálně urapidil. Důležitou součástí léčby je sedace. TK má být snižován rychleji a k nižším hodnotám, tj. až pod 140/90 mm Hg.

Akutní koronární syndromy při hypertenzi jsou indikací pro léčbu parenterálními nitráty v kombinaci s betablokátory, eventuálně s urapidilem. U těchto stavů je zcela zásadní sedace, která by měla předcházet intenzivnější antihypertenzní léčbě.

Akutní disekce aorty vyžaduje snížení systolického TK během 20 minut k hodnotám pod 100 mm Hg nejčastěji kombinací nitrátu nebo urapidilu s betablokátořem.

Při akutním renálním selhání s těžkou hypertenzí je účinný urapidil, clonidin nebo po jeho zavedení na trh fenoldopam. Při hyperhydrataci může být vedle velkých dávek furosemidu indikována i extrakorporální eliminační metoda.

Při feochromocytomu s těžkou hypertenzí je výhodné zahájení léčby nitrátem typu isosorbid dinitrátu. Při těžších stavech se léčba opírá o kombinaci urapidilu s betablokáto-rem a teprve následně přecházíme k perorální léčbě alfa-blo- kátorem doxazosinem.

Při eklampsii či preeklampsii má být léčba zahajována již při TK > 170/110 mm Hg. Tradičně doporučeným lékem je α/β -blokátor labetalol, který však není na našem trhu běž- ně dostupný a údaje, na jejichž podkladě je doporučován, jsou poměrně chudé. Je možné stejně jako u ostatních stavů zahájit léčbu nitrátem a při rezistenci podávat urapidil s betablokáto-rem. Nitroprusid může být podáván jen krátko- době. Je možné zkoušet také efekt verapamilu. Ten by ale neměl být pro nebezpečí srážení kombinován s $MgSO_4$ při eklampsii běžně podávaným.

V léčbě peroperační hypertenze je doporučován přede- vším ultrakrátce působící betablokátor esmolol. Nitráty a ura- pidil jsou léky volby.

Při hypertenzi navozené exogenními noxami je pravdě- podobná vazokonstrikce a tachykardie. Vhodná je proto vazodilatační a bradykardizující medikace.

ZÁVĚR

Léčba emergentních hypertenzních stavů přes určitý pokrok zůstává stále převážně empirická. Opírá se o zkuše- nosti a názory expertů. Největší přínos lze v blízké budouc- nosti očekávat od zavedení nových ultrakrátce působících a dobře snášených léků.

Zkratky

CMP	– cévní mozková příhoda
ČSH	– Česká společnost pro hypertenzi
ESC	– European Society of Cardiology
ESH	– European Society of Hypertension
TK	– arteriální tlak

LITERATURA

1. **Petrášek J, Šimonová J.** Kritické stavy ve vnitřním lékařství. Praha: Státní pedagogické nakladatelství 1979.
2. **Widimský J jr, Cífková R, Špinar J, Filipovský J, Grundmann M, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Souček M, Víto- vec J, Widimský J sr.** Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Cor Vasa 2008; 50: K3–K16.
3. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Soci- ety of Cardiology. Guidelines Committee 2007. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105–1187.
4. **Slama M, Modeliar SS.** Hypertension in the intensive care unit. Curr Opin Kardiol 2006; 21: 279–287.
5. **Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P.** Hypertensive Urgencies and Emergencies: Prevalence and Cli- nical Presentation. Hypertension 1996; 27: 144–147.
6. **Cobanian AV, Baktrris BL, Black HR, et al.** The Seventh Report of the John National Committee on Prevention, Detection, Evalu- ation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA 2003; 289: 2560–2572.

Přehledový článek

Význam echokardiografie v diagnostice kardiovaskulárních onemocnění u těhotných žen

Král J.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika VFN

SOUHRN

Nejméně u 1 % žen je těhotenství komplikováno onemocněním kardiovaskulárního systému. Tyto choroby patří mezi nejdůležitější příčiny mateřské mortality. Echokardiografické vyšetření poskytuje cenné informace o velikosti, funkci srdečních oddílů, morfologii a funkci chlopní, hemodynamických důsledcích různých srdečních patologií. To je důležité zejména v těhotenství, kde mohou být subjektivní obtíže i fyzikální nález zavádějící. Echokardiografie představuje vhodnou diagnostickou metodu pro rychlé rozpoznání patologie u těhotných žen s podezřením nebo se známou diagnózou srdečního onemocnění. Přehledový článek se zabývá přínosem echokardiografie pro přesnou diagnózu a léčení kardiovaskulárních chorob v graviditě.

Klíčová slova: těhotenství, echokardiografie, kardiovaskulární choroby.

SUMMARY

Král J. The role of echocardiography in cardiovascular diseases assessment during pregnancy

Maternal heart disease complicates at least 1% of pregnancies and is one of the most important causes of maternal death. Echocardiographic examination provides valuable information about the size and function of cardiac chambers, valve morphology and function, hemodynamic consequences of various cardiac pathologies. It is particularly important during pregnancy when the complaints and physical signs may be misleading. Echocardiography is well suited to rapid diagnosis in pregnant women with known or suspected cardiac disorders. This review article deals with the contribution of echocardiography to precise diagnosis and management of cardiovascular diseases in pregnancy.

Key words: pregnancy, echocardiography, cardiovascular diseases.

Kr.

Čas Lék čes 2009; 148: 374–378

ÚVOD

V roce 1984 byla ve Všeobecné fakultní nemocnici založena „Poradna pro těhotné s kardiovaskulárními chorobami“ při Gynekologicko-porodnické klinice. Od samého začátku v ní nepřetržitě pracuji jako kardiolog. Za uplynulých pětadvacet let prošly touto poradnou stovky těhotných kardiacek. Měl jsem tak možnost věnovat se dlouhodobě a systematicky této problematice. I přes bouřlivý rozvoj nových zobrazovacích diagnostických kardiologických metod zůstává echokardiografické vyšetření i nadále jedním z nejčastěji využívaných a nejcennějších pilířů naší činnosti. Tento článek se snaží nastínit přehled klinicky nejprůběžnějších indikací tohoto vyšetření.

ČETNOST ONEMOCNĚNÍ KARDIOVASKULÁRNÍHO SYSTÉMU U MATKY

Přibližně 1% těhotenství (v USA 1–4 %) je spojeno s přítomností komplikujícího onemocnění kardiovaskulárního systému u matky (1). Zatímco v rozvojových zemích stále patří mezi nejčastější postižení revmatická choroba srdeční, v průmyslově vyspělých zemích se spektrum těchto chorob v posledních 30 letech významně změnilo (2, 3). Revmatická choroba srdeční je již jen vzácným postižením. Mezi častá onemocnění patří arteriální hypertenze. Díky pokrokům v diagnostice a úspěchům v kardiochirurgické terapii vrozených srdečních vad přibývá těhotných žen po operaci těchto vad. Chirurgická korekce patologických strukturálních a hemodynamických změn jim dnes umožňuje nejen otěhot-

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Jiří Král, CSc.,
III. Interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
e-mail: jiri.kral@lf1.cuni.cz

nět, ale ve většině případů i těhotenství úspěšně dokončí (4). Dalším významným trendem je narůstající věk těhotných žen a s tím související zvyšování výskytu ischemické choroby srdeční (5, 6).

Vedle obvyklých postižení kardiovaskulárního systému se v těhotenství setkáváme i s chorobami, které jsou specificky vázané na vlastní graviditu. Patří k nim například těhotenská arteriální hypertenze, preeklampsie, eklampsie a těhotenská kardiomyopatie.

Zásadní význam onemocnění oběhového systému u těhotných žen spočívá ve skutečnosti, že tyto choroby představují třetí nejčastější příčinu mateřské mortality a jsou na prvním místě mezi neporodnickými příčinami úmrtí (7, 8).

Důležité je také to, že řada i závažných kardiovaskulárních chorob může být před těhotenstvím minimálně symptomatická nebo dokonce zcela asymptomatická a projeví se až v průběhu gravidity, především ve třetím trimestru a při porodu. V tomto období pak nejčastěji dochází k rozvoji klinických příznaků s možností jejich vystupňování až do akutního, život ohrožujícího stavu pro matku i plod. Mezi takto závažné choroby patří například aortální a mitrální stenóza, plicní arteriální hypertenze, choroby spojené s fragilní aortou, jako je Marfanův syndrom, kardiomyopatie, defekt síňového septa a ischemická choroba srdeční (9).

Pravidelná zpráva o příčinách mateřské mortality ve Velké Británii v letech 2000–2002 ukázala, že k většině kardiovaskulárních úmrtí došlo u žen, u kterých nebylo závažné srdeční onemocnění včas rozpoznáno, tj. ještě před otěhotněním nebo na začátku gravidity (10).

Je tedy zřejmé, že včasná a co nejpřesnější diagnóza srdečního postižení má rozhodující význam pro odhad rizika a předpokládaného průběhu gravidity, pro indikaci korekce srdečních vad i pro stanovení potřeby specializované komplexní kardiologické, porodnické, anesteziologické a neonatologické péče u těchto žen.

Beze zbytku to platí především pro ženy s chlopenními vadami spojenými s fixní obstrukcí ústí v levém srdci (těsná aortální a mitrální stenóza), s mechanickými chlopenními náhradami, pro cyanotické srdeční vady, stavy spojené se systolickou dysfunkcí levé komory srdeční nebo s významnou plicní hypertenzí a pro choroby spojené s rizikem dilatace, disekce a ruptury fragilní aorty (11).

ZMĚNY SYSTÉMOVÉ HEMODYNAMIKY

Proč právě těhotenství je pro ženy s kardiovaskulárními chorobami tolik rizikové?

Je to dáno tím, že gravidita představuje zvýšenou zátěž pro mateřský organismus. Nově se vytváří uteroplacentární oběh, v děloze se vyvíjí plod. Mateřský organismus musí pokrýt všechny metabolické potřeby rostoucího plodu.

Jako projev adaptace matky na těhotenství proto pravidelně dochází k řadě typických změn v systémové hemodynamice, elektrolytovém a vodním hospodářství, v činnosti endokrinního, respiračního a urogenitálního systému. Zdravá, mladá žena se díky zachované funkční srdeční rezervě vyrovná se zvýšenou zátěží pro oběhový systém, kterou gravidita přináší, bez větších problémů. V případě těhotenství u ženy s onemocněním kardiovaskulárního systému však mohou vést fyziologicky se vyskytující změny, v kombinaci se změnami hemodynamiky vyvolanými vlastním srdečním onemocněním, ke zhoršení zdravotního stavu. A to od demaskování dosud latentního nebo oligosymptomatického srdečního onemocnění až po bezprostřední ohrožení života matky.

Z hlediska oběhového systému dochází v těhotenství ke dvěma zásadním změnám: ke **zvýšení objemu krve a zvýšení srdečního výdeje**. Během gravidity se v mateřském organismu retinuje celkem 6–8 litrů vody, která je rozdělena mezi plod, plodovou vodu a plazmu. Cirkulující objem krve se v průměru zvyšuje o 30–50 %, tj. o 1100 až 1600 ml. Vzestup

počtu erytrocytů je menší než nárůst objemu plazmy. Proto se v graviditě setkáváme s takzvanou diluční neboli „fyziologickou anémií“.

Druhou podstatnou změnou je zvýšení srdečního výdeje o 30–50 % (průměrně 1,8 l/min), na kterém se podílí zvýšení žilního návratu (preloadu, předtížení), zvýšení tepového objemu, které je podmíněné zvýšenou kontrakcí levé komory a vzestupem srdeční frekvence o 10–20 tepů za minutu, a snížení periferní cévní rezistence (afterloadu, dotížení).

K dalším oběhovým změnám dochází i v průběhu porodu, kde se uplatňují psychické vlivy, děložní kontrakce, krevní ztráty při porodu a zvýšení žilního návratu při vypuzení krve z kontrahující se dělohy po porodu (12, 13).

Znalost charakteru a průběhu oběhových změn v těhotenství má rozhodující význam pro hodnocení kardiovaskulární zátěže a kvalifikovaný odhad rizika, které představuje těhotenství a porod u žen s daným konkrétním srdečním onemocněním.

DIAGNOSTIKA SRDEČNÍCH CHOROB

Diagnostika onemocnění kardiovaskulárního systému má v těhotenství některé specifické rysy. Stejně jako mimo graviditu je základem anamnéza a fyzikální vyšetření.

V **anamnéze** pátráme především po vrozených srdečních vadách, rodinné zátěži ve smyslu náhlých úmrtí, kardiomyopatií, arteriální hypertenze a Marfanova syndromu. Pokud již byla žena těhotná, je důležité vyptat se i na průběh a komplikace předchozí gravidity. Je to důležité především ve vztahu ke gestační arteriální hypertenzi, preeklampsii, srdečnímu selhávání a těhotenské kardiomyopatii.

I u žen bez přítomného srdečního onemocnění je možné se setkat s příznaky a nálezy, které mohou vzbudit podezření na přítomnost významné patologie. K častým **subjektivním obtížím** v těhotenství patří snížená tolerance tělesné zátěže, námahová dušnost, palpitace, zvýšená únavnost, presynkopální až synkopální stavy.

Při **fyzikálním vyšetření** pak lze nalézt hyperventilaci, zvýšené pulzace krčních žil, klidovou tachykardii, nepravidelnou srdeční akci podmíněnou předčasnými stahy, chrůpky nad plicními bázemi, které vymizí po zakašlání nebo při hlubokém dýchání, živý úder srdečního hrotu, akcentaci prvé srdeční ozvy s rozštěpem, slyšitelnou třetí srdeční ozvu, funkční šelest ve střední části systoly v mezokardu a v posledním trimestru i otoky dolních končetin (14).

Je velmi důležité rozhodnout, kdy jsou tyto příznaky pouze projevem adaptačních změn organismu na těhotenství a kdy je pravděpodobná přítomnost závažného srdečního onemocnění a je třeba provést další podrobnější kardiologické vyšetření. Může k tomu napomoci pečlivá anamnéza, zaměřená především na přítomnost symptomů a jejich vztahu k tělesné zátěži před těhotenstvím. Negativní anamnéza však postižení srdce zcela spolehlivě nevyloučí. Napomoci může i fyzikální vyšetření se zřetelem na velikost srdečního ztemnění, přítomnost známek plicní hypertenze, patologických šelestů, známek plicní kongesce a přítomnost cyanózy.

Výběr **laboratorních vyšetření** závisí na suspekci na určité konkrétní srdeční nebo cévní onemocnění. Je vždy třeba dbát na to, aby při vyšetření nebyl poškozen plod. Rentgenologické metody jsou proto obecně využívány velmi málo. Mezi nejcennější diagnostické metody u těhotných žen patří vyšetření **EKG, krevního tlaku a ultrazvuková vyšetření**. Vedle klidového EKG záznamu je přínosné především ambulantní monitorování EKG k objektivizaci nebo vyloučení závažnějších arytmií při anamnéze paroxysmálních palpitací, synkopálních stavů, u významných chlopenních vad a kardiomyopatií. Síňové a izolované monomorfní komorové extrasystoly spolu s AV nodální re-entry tachykardií patří v těhotenství k relativně častým a benigním arytmiím. Naproti tomu perzistující sinusová tachykardie, fibrilace síní, flutter síní

nebo komorová tachykardie patří mezi projevy možného závažného kardiálního postižení a tyto nálezy by měly být vždy podnětem pro další podrobné kardiologické vyšetření.

Ambulantní monitorování krevního tlaku je přínosné ke stanovení závažnosti arteriální hypertenze v graviditě, ke zhodnocení efektu terapie a určení přítomnosti fenoménu „bílého pláště“, který je u mladých, těhotných žen poměrně častý. Echokardiografie umožňuje spolehlivě určit přítomnost, příčinu a funkční důsledky kardiálního postižení. Duplexní dopplerovské vyšetření žil dolních končetin je využíváno v diagnostice hluboké žilní trombózy.

ECHOKARDIOGRAFIE

Moderní ultrazvukové přístroje umožňují kvalitní zobrazení srdce a velkých cév a jsou vybaveny širokým arzenálem dopplerovských metod. Poskytují velké množství informací využitelných k podrobnému hodnocení fyziologických i patologických změn kardiovaskulárního systému. Echokardiografie tak představuje nesmírně cennou vyšetřovací metodu pro rychlou a přesnou diagnózu přítomnosti a závažnosti kardiovaskulárních chorob u těhotných žen. Echokardiografické vyšetření má často kruciólní význam při rozhodování o dalším postupu u těhotných se srdečním onemocněním. Vzhledem k neinvazivnosti vyšetření a jeho neškodnosti pro matku i plod lze vyšetření v průběhu gestace podle potřeby opakovat. Posouzení charakteru a vývoje změn hemodynamiky v průběhu těhotenství může u rizikových nemocných významně napomoci i při rozhodování o nejvhodnějším termínu a způsobu vedení porodu (15).

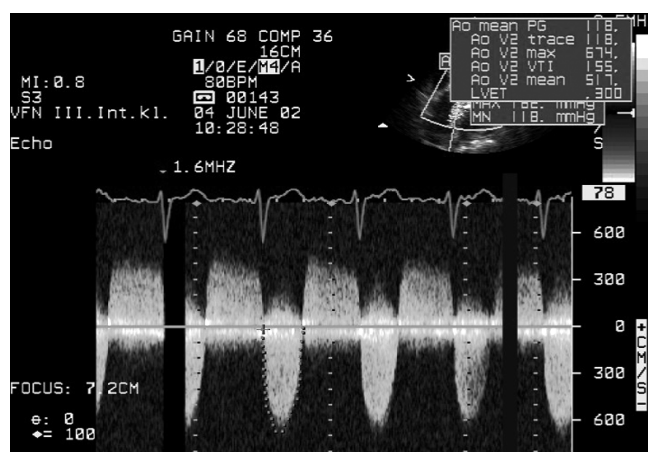
Nejdůležitější situace, ve kterých může echokardiografie významným způsobem ovlivnit další péči o těhotné, jsou uvedeny v tabulce 1.

Tab. 1. Nejvýznamnější uplatnění echokardiografie u těhotných žen

• normální nálezy
• aortální stenóza
• mitrální stenóza
• kardiomyopatie a stavy se systolickou dysfunkcí komor
• vrozené srdeční vady
• onemocnění spojená s dilatací hrudní aorty
• chlopenní náhrady

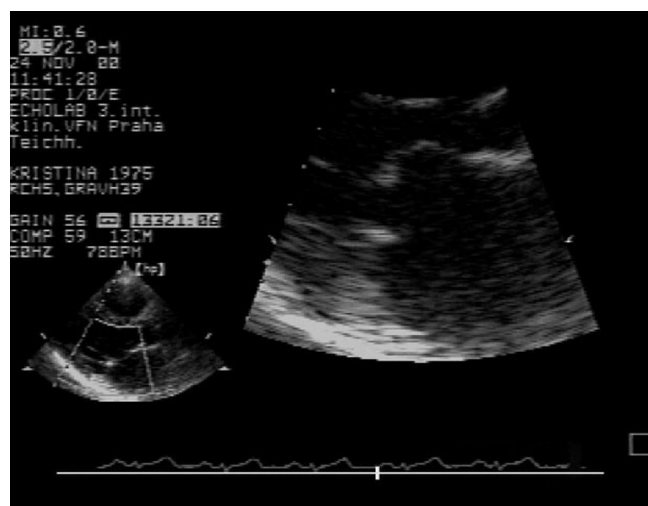
Jednou z obvyklých indikací k provedení echokardiografického vyšetření u těhotných žen je poslechový nález systolického šelestu v mezokardu. Tento šelest bývá často „funkční“, tj. podmíněný jen hyperkinetickou cirkulací v graviditě. **Normální echokardiografický nález**, který spolehlivě vyloučí srdeční vadu a ukáže normální velikost a funkci srdečních komor, je velmi cenný a umožní indikovat u těchto pacientek standardní gynekologickou péči. Obdobně je tomu i u gravidních s nespecifickými subjektivními obtížemi, u kterých je vysloveno podezření na možné kardiální onemocnění a u asymptomatických těhotných žen s anamnézou překonané myokarditidy. Je u nich vhodnější indikovat echokardiografické vyšetření k vyloučení srdečního postižení než čekat na nástup klinických příznaků, které se mohou dostavit například v podobě akutního srdečního selhání, v dalším průběhu gravidity.

Echokardiografie s využitím dopplerovských metod představuje velmi citlivé vyšetření pro diagnostiku chlopenních vad. U významných regurgitačních vad, pokud je zachována systolická funkce komor, je těhotenství obvykle tolerováno dobře. Významné stenotické vady představují vždy závažnou komplikaci (16–18). Z regurgitačních vad se v graviditě set-



Obr. 1. Kontinuální dopplerovská echokardiografie – rychlosti krevního proudění na bikuspidální aortální chlopi s doprovodnou kombinovanou aortální vadou
Zachycený maximální tlakový gradient činí u aortální stenózy 182 mm Hg, střední gradient 118 mm Hg.

káváme nejčastěji s mitrální regurgitací u prolapsu mitrální chlopně. Echokardiografické vyšetření zde má rozhodující význam jak pro stanovení diagnózy prolapsu, tak i pro určení hemodynamické závažnosti doprovodné regurgitace (19–21).



Obr. 2. Dvojměrná echokardiografie – mitrální stenóza
V detailu je zobrazeno fibrózní ztlustění cípů s charakteristickým diastolickým vydouváním předního cípu mitrální chlopně.

Aortální stenóza bývá nejčastěji podmíněna vrozenou srdeční vadou s bikuspidální aortální chlopní. Echokardiografie je schopna zachytit morfologické změny na chlopní. Mnohem důležitější je však to, že nám poskytuje i možnost zhodnocení závažnosti vady. Vlivem hemodynamických změn v graviditě jsou maximální rychlost, maximální a střední tlakový gradient na aortální chlopní vyšší než před otěhotněním a mohou vést k nesprávnému nadhodnocení závažnosti vady (obr. 1). Rozhodující je proto plocha ústí, kterou lze zjistit přímým měřením z dvouměrného obrazu nebo lépe výpočtem pomocí rovnice continuity. O těsnou aortální stenózu se jedná, pokud je při zachované systolické funkci levé komory plocha aortálního ústí < 1,0 cm² nebo < 0,6 cm²/m² tělesného povrchu (17, 22).

Snižená periferní cévní rezistence v graviditě může doprovázet s aortální stenózou vznik námahou vyprovokované synkopy. Takovéto nemocné je třeba navést na terapii betablokátořem a zajistit jim tělesný klid na lůžku při

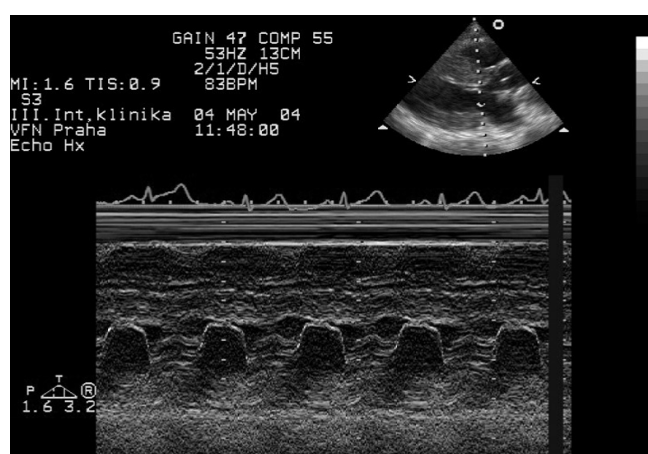
monitorování stavu plodu. Opakované echokardiografické vyšetření může odhalit postupnou deterioraci systolické funkce levé komory, která bývá následně provázena projevy akutního srdečního selhání. Podle rychlosti rozvoje a stupně dysfunkce levé komory je možné včas rozhodovat o dalším postupu. Nejčastěji o ukončení těhotenství císařským řezem. Při kritickém stavu rodičky je možné přistoupit k paliativní balonkové dilataci chlopně nebo její náhradě chlopní umělou. Při rozhodování je třeba vědět, že kardiologická operace s mimotělním oběhem je v těhotenství spojena s 20–30% rizikem úmrtí plodu (23).

Echokardiografické vyšetření pomůže odhalit porematickou **mitrální stenózu** jako vyvolávající příčinu progredující námažové dušnosti nebo i edému plicního v graviditě (obr. 2). Závažnost mitrální stenózy spočívá ve skutečnosti, že i významná vada může být před těhotenstvím zcela asymptomatická a že v dnešní době, s ústupem revmatické horečky v ekonomicky vyspělých zemích, lékaři na tuto vadu nemyslí. Poslechový náález na srdci může být navíc, na rozdíl od aortální stenózy, jen nenápadný. K rozvoji klinických příznaků dochází v souvislosti s fyziologickými změnami systémové hemodynamiky v těhotenství obvykle od druhého trimestru. K dramatickému zhoršení stavu s vyústěním až do edému plicního může dojít při nástupu fibrilace síní s rychlou odpovědí komor nebo v průběhu porodu, při náhlém zvýšení žilního návratu (17, 24, 25). Echokardiografie spolehlivě rozpozná tuto vadu a dokáže stanovit její závažnost (těsná stenóza má plochu ústí < 1,5 cm² nebo < 1,0 cm²/m² tělesného povrchu). Z doprovodné trikuspidální regurgitace lze navíc odhadnout i přítomnost a závažnost plicní hypertenze, monitorovat efekt terapie betablokátozem a zhodnocením morfologických změn na chlopni je možné určit vhodnost řešení závažné vady v graviditě pomocí balonkové valvuloplastiky (26).

U **hypertrofické kardiomyopatie** určí echokardiografické vyšetření lokalizaci a rozsah patologické hypertrofie myokardu (nejčastěji v oblasti mezikomorového septa), přítomnost a závažnost obstrukce výtokového traktu levé komory (obr. 3). Na rozdíl od výše jmenovaných stenotických vad působí změny systémové hemodynamiky (zvýšení plnění levé komory při její dobré systolické funkci) příznivě na obstrukci výtokového traktu. Těhotenství je proto u tohoto postižení obvykle dobře tolerováno. Nebezpečná je však náhlá větší ztráta krve při porodu, která může být příčinou rychlého rozvoje symptomatické obstrukce výtokového traktu. U **dilatační kardiomyopatie** získáme informace o velikosti srdečních oddílů, systolické funkci srdečních komor, přítomnosti a významnosti chlopněných regurgitací.

Echokardiografické vyšetření má velký přínos také u **vrozených srdečních vad**. Tam, kde byla provedena korektivní operace, poskytuje cenné informace o reziduálních změnách, funkci srdečních komor a přítomnosti plicní arteriální hypertenze. Existují však i vrozené, necyanotické vady, které mohou v dětství uniknout diagnóze, nejsou korigovány a mohou být echograficky rozpoznány až v graviditě. Patří mezi ně stenóza plicnice, perzistující ductus arteriosus, koarktace aorty, defekty síňového a komorového septa, Ebsteinova anomálie trojčipé chlopně i Fallotova tetralogie, při které mohou ženy tolerovat těhotenství dobře, pokud není přítomna plicní hypertenze. Správné zhodnocení nálezu u komplexních vrozených srdečních vad je náročné a patří do rukou zkušeného echografisty ve specializovaných centrech zabývajících se touto problematikou (27–29).

Echokardiografické vyšetření má zásadní význam i při diferenciální diagnostice **příčiny progredující dušnosti** ve třetím trimestru těhotenství nebo kolem porodu. Při vyloučení arteriální hypertenze, významných vrozených či získaných chlopněných vad je průkaz dilatace a systolické dysfunkce levé srdeční komory rozhodující pro diagnózu těhotenské kardiomyopatie. Přítomnost echokardiografických a dopplerovských známek významné plicní hypertenze napomůže k diagnóze idiopatické či familiární plicní arteriální hypertenze a tromboembolické nemoci (30).



Obr. 3. Jednorozměrná echokardiografie – hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

Typický pohyb předního cípu mitrální chlopně s naznačením abnormálního dopředného pohybu závěsného aparátu v systole.

Echokardiografické vyšetření s možností opakovaných kontrol v průběhu gravidity má velký význam při péči o těhotné s **chlopněnými náhradami** a těhotné s rizikem **dilatace a disekce aorty**, jako je tomu například u Marfanova syndromu. Stanovení diastolické šířky kořene aorty a dynamiky progresu jejího zvětšování jsou nezbytné při rozhodování o doporučení umělého přerušení těhotenství nebo při rozhodování o termínu operativního ukončení gravidity (31). Těhotenství představuje hyperkoagulační stav. U žen s mechanickými chlopněnými náhradami je proto nezbytná účinná, laboratorně kontrolovaná antikoagulační léčba tak, aby na jedné straně nedošlo k poškození plodu, k trombóze chlopněných náhrad a na straně druhé aby nebyla matka ani plod ohroženi krvácením. Echokardiografie se zjištěním náhlého a významného nárůstu gradientů na chlopněné náhradě může rozhodujícím způsobem přispět k diagnóze trombózy. Vlastní trombus pak může být zobrazen při vyšetření jícnovou echokardiografií (32).

Ve vybraných indikacích lze v graviditě bezpečně provést i **vyšetření jícnovou echokardiografií**. Vedle těhotných žen s podezřením na možnou trombózu mechanické chlopněné náhrady a na disekci aorty se jícnová echokardiografie uplatní i v diagnostice infekční endokarditidy, u komplexních vrozených srdečních vad nebo při pátrání po možném zdroji kardioembolizační příhody před plánovanou kardioverzí pro fibrilaci síní nejasné délky trvání. Tato situace nastává nejčastěji u porematické mitrální stenózy.

Samostatnou kapitolou využití echokardiografie v těhotenství je prenatalní diagnostika srdečních onemocnění u plodu pomocí fetální echokardiografie. To však již je problematika přesahující rámec tohoto přehledového článku.

LITERATURA

1. Pieper PG. Expected and unexpected cardiac problems during pregnancy. *Neth Heart J* 2008; 12: 403–405.
2. Rizvi SFH, Khan MA, Kundi A, et al. Current status of rheumatic heart diseases in rural Pakistan. *Heart* 2004; 90: 394–399.
3. Siu SC, Coleman JM, Sorensen S, et al. Adverse neonatal and cardiac outcomes are more common in pregnant women with cardiac disease. *Circulation* 2002; 105: 2179–2184.
4. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2303–2311.
5. James AH, Jamison MG, Biswas MS, et al. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation* 2006; 113: 1564–1571.

6. **Roth A, Elkayam U.** Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 171–180.
7. **Presbitero P, Contrafatto I.** Pregnancy and the Heart. In: Dalla Volta S (ed), *Cardiology*. 2. ed. London: McGraw-Hill 1999: 795–798.
8. **Král J.** Kardiovaskulární onemocnění v těhotenství. In: Aschermann M. (ed), *Kardiologie*. 1. ed. Praha: Galén 2004: 1357–1368.
9. **Oakley C, Child A, lung B, Presbitero P, et al.** Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24: 761–781.
10. **Why Mothers Die 2000–2002.** Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; London: 2004.
11. **Siu SC, Sermer M, Harrison DA, et al.** Risk and predictors for pregnancy-related complications in women with heart disease. *Circulation* 1997; 96: 2789–2794.
12. **Bernstein IM, Ziegler W, Badger GJ.** Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 669–672.
13. **Silversides CK, Colman JM.** Physiological changes in pregnancy. In: Oakley C, Warnes C (eds). *Heart Disease in Pregnancy*. 2. ed. London: Blackwell BMJ Books 2007: 7–16.
14. **Nihoyannopoulos P.** Cardiovascular examination in pregnancy and the approach to diagnosis of cardiac disorder. In: Oakley C, Warnes C (eds). *Heart Disease in Pregnancy*. 2. ed. London: Blackwell BMJ Books 2007: 18–28.
15. **Lesniak-Sobelga A, Tracz W, Kostkiewicz M, et al.** Clinical and echocardiographic assessment of pregnant women with valvular heart diseases – maternal and fetal outcome. *Int J Cardiol* 2004; 94: 15–23.
16. **Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al.** ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e1.
17. **Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al.** Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation* 2008; 118: e523–e661.
18. **Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al.** Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230.
19. **Feed LA, Levy D, Levine RA, et al.** Prevalence and clinical outcome of mitral valve prolapse. *N Engl J Med* 1999; 341: 1–7.
20. **Aviernos JF, Gersh BJ, Melton LJ, et al.** Natural history of mitral valve prolapse in the community. *Circulation* 2002; 106: 1355–1361.
21. **Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al.** Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echo* 2003; 16: 777–802.
22. **lung B, Gohlke-Barwolf, Tomos P, et al.** Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *Eur Heart J* 2002; 23: 1253–1266.
23. **Arnoni RT, Arnoni AS, Bonini RC, et al.** Risk factors associated with cardiac surgery during pregnancy. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1605–1608.
24. **Oakley C, Child A, lung B, et al.** Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24: 761–781.
25. **Silversides CK, Colman JM, Sermer M, et al.** Cardiac risk in pregnant women with rheumatic mitral stenosis. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32: 419–494.
26. **Vahanian A, Palacios IF.** Percutaneous approaches to valvular disease. *Circulation* 2004; 109: 1572–1579.
27. **Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, et al.** Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation* 2006; 113: 517–524.
28. **Perloff JK.** *The Clinical Recognition of Congenital Heart Disease*, 5. ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003.
29. **Popelová J.** *Vrozené srdeční vady v dospělosti*. 1. ed. Praha: Grada Publishing 2003.
30. **Morley CA, Limb BA.** The risks of delay in diagnosis of breathlessness in pregnancy. *BMJ* 1995; 311: 183–184.
31. **Meijboom LJ, Vos FD, Timmermans J, et al.** Pregnancy and aortic growth in the Marfan syndrome; a prospective study. *Eur Heart J* 2005; 26: 914–920.
32. **Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS.** Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(Suppl. 3): 627S–644S.

Zprávy

CYTOGENETICKÁ KONFERENCE

Společnost lékařské genetiky České lékařské společnosti J. E. Purkyně a Cytogenetická sekce Československé biologické společnosti pořádají ve dnech 10.–11. září 2009 42. cytogenetickou konferenci s mezinárodní účastí.

Program konference se bude věnovat novým technologiím v klinické a cytogenetické praxi, zaváděným a využívaným v prenatalní a postnatalní cytogenetice, cytogenetice hematologických malignit a solidních nádorů a ve veterinární cytogenetice.

Konference se koná v prostorách Kanceláře veřejného ochránce práv, Údolní 39, Brno.

Konferenci organizačně zajišťuje Oddělení lékařské genetiky FN Brno, koordinátorem akce je RNDr. Alexandra Oltová.

Podrobnosti najdete na webových stránkách Společnosti lékařské genetiky www.slg.cz.

(aol)

Přehledový článek

Vliv znečištění ovzduší na kardiovaskulární mortalitu

Spáčil J.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika VFN

SOUHRN

Znečištění ovzduší je tvořeno směsí plynů, kapalin a pevných částí. Největší pozornost se věnuje malým prachovým částicím (průměr pod 10 μm), ve kterých bylo zjištěno tisíce látek a které pronikají až do bronchiálního stromu. Ještě menší částice (průměr pod 2,5 μm) pronikají až do alveolů a ty nejjemnější i do cirkulace. Částice v místě deponování vyvolávají kaskádu zánětlivých dějů a oxidační stress. Jejich krátkodobé i dlouhodobé působení vyvolává řadu patofyziologických dějů. Z epidemiologických prací vyplývá, že vyšší koncentrace škodlivin jsou obvykle spojeny s vyšší nemocností a mortalitou, celkovou i kardiovaskulární. Škodlivé působení je relativně malé a může být překryto jinými vlivy, zejména klasickými rizikovými faktory. Znečištění však působí na velké množství lidí, a to je závažné. V USA již bylo prokázáno, že dlouhodobé snížení znečištění ovzduší je provázáno prodloužením střední délky života.

Klíčová slova: znečištění ovzduší, prachové částice, mortalita.

SUMMARY

Spáčil J. Effects of Air pollution on cardiovascular mortality

Air pollution consists from a mixture of gases, fluids and solid particles. The highest attention receive the fine particulate matter (less than 10 μm in diameter), containing thousands of different substances and being able to penetrate the bronchial tree. The smaller particles (less than 2.5 μm in diameter) penetrate up to the alveoli and the finest ones into the blood stream. Within their deposits, particles trigger a cascade of inflammatory reactions and an oxidative stress. They initiate many short-term and long-term pathophysiological processes. Epidemiologic surveys demonstrate that the higher concentration of pollutants is usually related to the higher overall and particularly cardiovascular morbidity and mortality. Negative effects are usually rather small and can be drowned with other factors, namely the classical risk factors. Because pollution affects many people its effects can be very serious. It was confirmed in the US that the long lasting decrease of air pollution is accompanied with the prolongation of the average life expectancy.

Key words: air pollution, cardiovascular morbidity and mortality, risk factors, life expectancy.

Sp.

Čas Lék čes 2009; 148: 379–382

ÚVOD

Je všeobecně známo, že počasí a podnebí ovlivňují zdravotní stav lidí. Všichni víme, že se cítíme lépe při stálém počasí než při jeho změnách. Potíže nemocných i akutní zhoršení jejich zdravotního stavu a počty nemocných přijímaných do nemocnic se mění podle změn počasí. Nepochybný škodlivý vliv mají extrémní teploty. V obdobích veder i chladu stoupá mortalita. I u nás to bylo prokázáno při podrobné analýze úmrtí v mnohaletých obdobích (1, 2). V minulosti byla věnovaná velká pozornost různým meteorologickým vlivům jako změnám tlaku, vlhkosti, přechodům front a podobně (3). Studovaly se i vlivy slunečního záření, zemského magnetismu a vliv gravitace měsíce (4). Komplexnost vlivu vnějšího prostředí a jeho měnivost i adaptace organismu způsobují, že vzájemné

vztahy se analyzují obtížně a prokazují jen na velkých souborech po delší době.

Nepříznivý vliv znečištění ovzduší je znám již od 19. století. Pojem kyselý déšť vznikl v roce 1872. Ve 20. století se v hospodářsky vyspělých zemích znečištění ovzduší značně zhoršilo, zvláště ve velkých průmyslových oblastech. Vznikla a byla popsána řada extrémních smogových situací, které byly spojeny se zvýšením morbidity i mortality. Díky úsilí o snížení emisí se stav ovzduší začal v druhé polovině 20. století zlepšovat. U nás k tomu došlo až po změně režimu v 90. let minulého století. Znečištění ovzduší se však stále věnuje pozornost, neboť v mnoha různých oblastech světa znečištění trvá a je popisován vliv na vznik a průběh akutních i chronických chorob. Nejdříve byly v centru zájmu choroby dýchacího ústrojí, nyní se věnuje zájem především kardiovaskulárním chorobám včetně úmrtí na ně (5, 6).

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jiří Spáčil, CSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
e-mail: spacil.jiri@vfn.cz

SLOŽENÍ ŠKODLIVIN V OVZDUŠÍ

Znečištění ovzduší je způsobeno směsí plynů, kapalin a pevných částí. Velkou roli hrál dříve SO_2 . Je vysoce dráždivý a s vodou vytváří kyselinu sírovou. Je vychytáván v horních cestách dýchacích. Vznikal při spalování uhlí v tepelných elektrárnách a unikal ve velkém množství do ovzduší. Nyní se považuje za ukazatele domácího vytápění. Toxikologický a epidemiologický výzkum se soustřeďuje na NO_2 , neboť je sledován v celém světě. Vzniká z NO, který se tvoří ve spalovacích motorech vozidel, v průmyslu a v elektrárnách. Hraje roli při vzniku přízemního ozonu. Vysoké koncentrace NO jsou u rušných silnic ráno a pozdě odpoledne. CO vzniká při nedokonalém spalování paliv v průmyslu, zemědělství, vytápění i kouření tabáku. Je spíše ukazatelem znečištění jinými látkami, než aby se přímo uplatnila jeho toxicita. Ozon je vysoce reaktivní. Jeho nízké koncentrace jsou vsudyprítomné. Ve stratosféře vzniká působením slunečního záření na kyslík a brání vstupu ultrafialového záření do atmosféry. V troposféře vzniká působením ultrafialového záření na kysličníky dusíku vznikající v motorech aut a v průmyslu. Nejvíce ho vzniká v teplé letní dny. Největší pozornost v posledních letech je věnována prašným (prachovým, suspendovaným) částicím (PM, particulate matter). Jsou to heterogenní směsi pevných a kapalných částic a jejich složení se v čase i prostoru neustále mění. Vznikají z vytápění, z výfukových plynů aut, z útržků pneumatik, prachu silnic, při spalování v tepelných elektrárnách a při různé průmyslové i zemědělské činnosti, při požárech a podobně. Byly v nich zjištěny tisíce látek. Nejčastější součástí jsou nitráty, sulfáty, uhlík, polycyklické uhlovodíky, kovy i biologické látky jako endotoxiny a částičky buněk. Velikost částic velmi kolísá. Jen částice s průměrem pod $10 \mu\text{m}$ (PM_{10}) se mohou dostat do bronchiálního stromu, a proto byly v centru pozornosti. Jejich největším zdrojem u nás je vytápění domácností (38 %) a doprava (20 %) (7). Až do alveolů se mohou dostat drobné částice s průměrem pod $2,5 \mu\text{m}$ ($\text{PM}_{2,5}$) a ještě menší částice (ultrajemné s průměrem $0,1 \mu\text{m}$ a méně) ($\text{PM}_{0,1}$) mohou proniknout do krevního oběhu a do různých orgánů. K těmto nejmenším částicím se nyní přeusouává pozornost. Na znečištění ovzduší vnitřních prostor se významně podílí, jak je dobře známo, kouření a koncentrace škodlivin jsou mnohem vyšší než ve venkovním vzduchu (6). Jednotlivé škodliviny mohou působit samostatně, nejčastěji však v kombinacích.

MECHANISMUS PŮSOBENÍ

Mechanismus působení znečištěného ovzduší na organismus se stále zkoumá. Znečištěný vzduch v plicích ale i v cirkulaci, endoteliích, myokardu, vyvolává kaskádu zánětlivých dějů s celkovou odezvou (stoupá koncentrace C-reaktivního proteinu a dalších ukazatelů zánětu), tvoří se kyslíkové radikály a vzniká oxidační stres. Byl prokázán vliv na srdeční frekvenci (vzestup i pokles) a pokles její variability a na vzestup krevního tlaku v klidu i při cvičení, vzestup ejekční frakce levé komory srdeční. Mění se reaktivita vaskulárního tonu. Stoupá viskozita plazmy, bylo popsáno zkrácení protrombinového času, a tak vzniká prokoagulační stav. Takto lze vysvětlit při náhlém zhoršení znečištění vzduchu akutní zhoršení zdravotního stavu, jako je infarkt myokardu, náhlá smrt, srdeční insuficience, plicní embolie. Uvedené děje pravděpodobně se podílejí i na progresi aterosklerózy. Potvrzují to některé experimentální práce a nepřímo proto svědčí i řada epidemiologických studií (5, 6).

VLIVY ZNEČIŠTĚNÍ OVZDUŠÍ

Krátkodobé vlivy znečištění ovzduší se studují srovnávacím denních počtů zemědělných nebo nemocných s hodnotami

znečištění ve sledovaný den nebo v několika předchozích dnech při několika ročním sledování. Je nutné vzít v úvahu i vlivy počasí, roční období, dny v týdnu a podobně. I metodika měření znečištění není jednotná. Zpracování výsledků je velmi obtížné. V řadě studií v USA i v Evropě byl prokázán vzestup celkové i kardiovaskulární mortality, vyšší výskyt ischemické choroby srdeční, arytmií a srdeční insuficience při vzestupu koncentrace prachových částic (PM_{10} , $\text{PM}_{2,5}$), ale i NO_2 , SO_2 . Za zvláště ohrožené se považují starší osoby a pacienti s kardiovaskulárním onemocněním (5–8). Vliv znečištění ovzduší nemusí být ve všech oblastech a u všech skupin osob stejný. V západní Evropě a USA je situace podobná, riziko je však větší v Kanadě (7). V USA je menší riziko na západním pobřeží, v Kalifornii než ve střední a východní části (9). V Denveru při sledování starších osob byl větší příjem do nemocnic pacientů s kardiovaskulárními chorobami při vyšších venkovních teplotách, při vzestupu koncentrací ozonu, CO, SO_2 . Neprokázali však vliv znečištění prachovými částicemi a NO_2 (10). Největší riziko zvýšení mortality při znečištění ovzduší je u starších osob v Evropě prokázáno v jižních městech. Ve střední a severní Evropě je riziko jen nevýznamně zvýšené a v Ženevě byl dokonce opačný vztah (11). V Bratislavě a v některých polských městech se nepodařilo (při použití stejného, APHEA protokolu) prokázat vztah mezi znečištěním ovzduší a denní mortalitou v 80. letech minulého století (12, 13).

Řada prací prokazuje i škodlivý **vliv dlouhodobého znečištění ovzduší** na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu. Při zpracování výsledků je nutné vzít v úvahu počty kuřáků, rizikové faktory, věkovou skladbu a další faktory. Ve studii z šesti měst USA na 8000 osobách byl po 15letém sledování prokázán pevný a statisticky významný vztah mezi znečištěním a mortalitou. Riziko (RR) v nejvíce znečištěném městě oproti nejméně znečištěnému bylo pro celkovou mortalitu 1,26, pro kardiovaskulární mortalitu 1,37, u kuřáků však 2,0 a 2,3 (14). Další, mnohem větší studie (asi 500 000 osob), výsledky potvrdila: Při vzestupu $\text{PM}_{2,5}$ o $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bylo upravené riziko úmrtí na všechny kardiovaskulární choroby plus diabetes 1,12, na ischemickou chorobu srdeční 1,18, na dysrytmie 1,13 (15). I při sledování dlouhodobého vlivu znečištění se potvrdilo, že v Kalifornii vysoké znečištění ovzduší mortalitu nezvyšuje oproti střední a východní částem USA (14). Dvě velké studie prokázaly škodlivý vliv prachových částic (PM_{10} a $\text{PM}_{2,5}$) na kardiovaskulární příhody a mortalitu u žen (16, 17). Další menší studie prokázala škodlivý vliv částic různé velikosti u žen, nikoli u mužů. Riziko bylo největší pro $\text{PM}_{2,5}$ a při působení ozonu (18). Ve Francii sledovali v 7 městech 25 let mortalitu a vztahovali ji k úrovni znečištění ovzduší v roce 1970. Až při opakovaném zpracování prokázali vliv prachových částic jako celku, NO, NO_2 pro mortalitu (RR 1,05) a podobný vztah byl i pro kardiopulmonální onemocnění (19). Ve Stockholmu sledovali 30 let osoby středního věku. Neprokázali vztah dlouhodobého znečištění k výskytu infarktu myokardu, byla tendence k větší úmrtnosti na infarkt myokardu zvláště mimo nemocnici (pro NO_2 , CO, PM_{10} , SO_2) (20).

Hlavním zdrojem znečištění ovzduší je v posledních letech doprava. Proto nepřekvapí, že řada prací prokazuje zvýšenou kardiovaskulární nemocnost, známky aterosklerózy i mortalitu v blízkosti rušných ulic, např. (21).

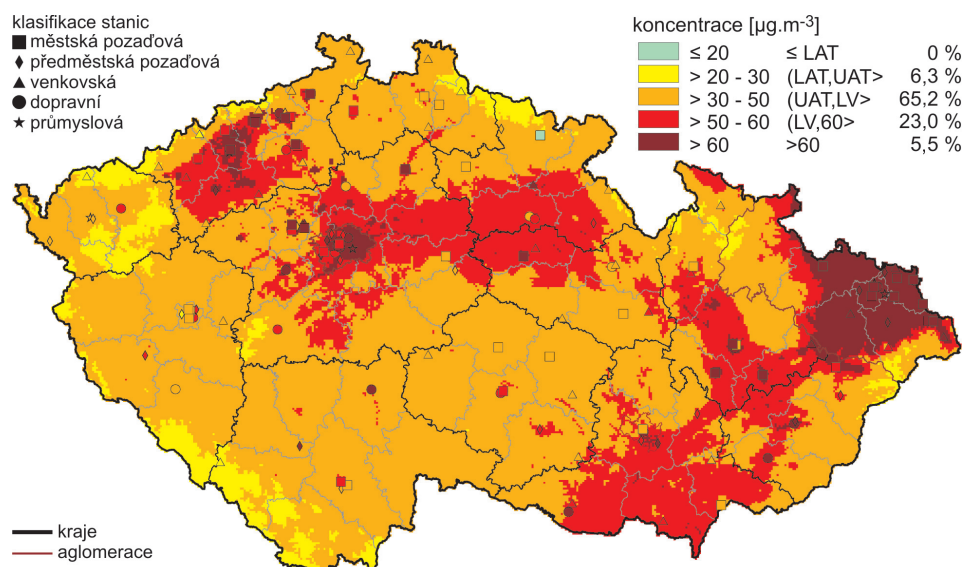
Vyspělé státy již několik desetiletí úspěšně usilují o zlepšení stavu ovzduší. Až v poslední době se objevily doklady, že pokles znečištění jemnými prachovými částicemi ($\text{PM}_{2,5}$) v 51 městských aglomeracích v USA je provázen prodloužením očekávané střední délky života (20). Podobný příznivý vliv nastal v Londýně po omezení dopravy v roce 2003 (22).

A JAKÁ JE SITUACE U NÁS?

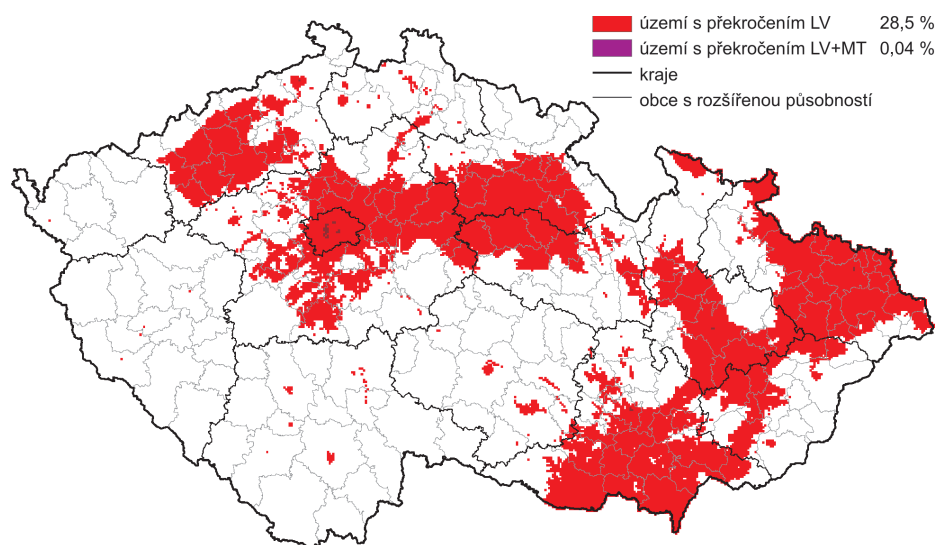
Znečištění ovzduší v 80. letech minulého století bylo extrémní. Proto neudivuje, že byl prokázán vliv znečištění na

mortalitu dětí (23). Nemocnost dětí v okrese Teplice a Prachatice v letech 1994–1996 byla sledovaná v další práci. Oba okresy se značně liší znečištěním prachovými částicemi a SO_2 . Výsledky naznačily, že znečištění ovzduší může zvýšit citlivost dětí k infekci (24). Krátkodobý vliv ovzduší na mortalitu byl u nás studován v rámci Evropské studie APHEA. Její výsledky byly publikovány v mnoha pracích. Bylo zjištěno, že ve střeoevropských městech byl vliv menší než v jiných oblastech (11–13). Výsledky od nás nebyly samostatně publikovány. V publikaci zaměřené na starší osoby (11) jsou na obrázku uvedeny údaje z jednotlivých měst.

v tomto vztahu mezi muži a ženami. Signifikantní vzestup v celkové a kardiovaskulární mortalitě byl nalezen u mužů mladších než 65 let, zatímco u žen stejného věku bylo nalezeno významné snížení. V populaci starší než 65 let naopak úmrtnost žen významně vzrostla, úmrtnost mužů se významně snížila. Autoři neprokázali vliv PM_{10} ani $\text{PM}_{2.5}$. Vysvětlení pro nečekané nálezy nemají a doporučují další výzkum. U nás nejsou studie, které by sledovaly dlouhodobý vliv znečištění. Pokračování ve sledování vlivu znečištění ovzduší je vhodné i proto, že v 90. letech minulého století se snížila mortalita a i ovzduší se radikálně zlepšilo. Přetrvává však



Obr. 1. Denní koncentrace prachových částic (PM_{10}) v České republice v roce 2006 (procenta plochy území, na kterém byly uvedené koncentrace)
 LAT – dolní mez pro posuzování, UAT – horní mez pro posuzování, LV – hodnota imisního limitu (26)

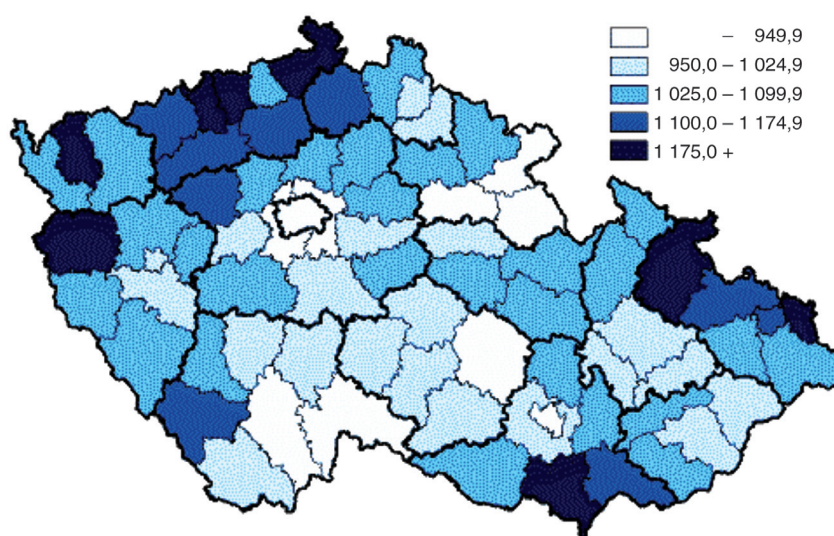


Obr. 2. Oblasti s překročenými limity pro ochranu zdraví obyvatel v roce 2006 – pro alespoň jednu znečišťující látku: SO_2 , CO, Pb, NO_2 , benzen
 LV – hodnota imisního limitu, MT – mez tolerance (26)

V Praze nebyl prokázán významný vzestup denní mortality při vzestupu koncentrace prachových částic a v Teplicích byla jen tendence k vzestupu (asi o 0,7%). Denní úmrtnost a znečištění ovzduší v severních Čechách (okresy Chomutov, Most, Teplice, Ústí nad Labem a Děčín) byly zkoumány v letech 1982–1994 (25). Vzestup celkové polétavého prachu o $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ byl spojen s významným vzestupem celkové denní úmrtnosti o 3,4 %. Byly zjištěny výrazné rozdíly

znečištění ovzduší prašnými částicemi, polycyklickými aromatickými uhlovodíky a přízemním ozonem (26).

Údaje o stavu ovzduší k mortalitě z posledních 15 let nemáme. Velmi hrubou orientaci přinesou mapy znečištění ovzduší (obr. 1 a 2) (26) a mapy ukazující standardní mortalitu (obr. 3) (27) v jednotlivých okresech. Podle očekávání je největší znečištění a mortalita v Severočeské uhelné pánvi a na Ostravsku. V těchto oblastech lze očekávat i vysoký



Obr. 3. Standardizovaná úmrtnost mužů v České republice v roce 2007 (27)

výskyt rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob a vysokou morbiditu. Velmi vysoké znečištění, avšak nízká celková i kardiovaskulární mortalita, je v Praze. V širokém pásu sahajícím do východních Čech a v nížinách na Moravě jsou velké oblasti s velkým znečištěním ovzduší a poměrně nízkou mortalitou. Nelze také prokázat korelaci mezi úrovní znečištění ovzduší v okresech a celkovou nebo kardiovaskulární mortalitou v okresech. Je zřejmé, že toto jednoduché zpracování nesvědčí pro významný vliv znečištění ovzduší na celkovou ani kardiovaskulární mortalitou v České republice.

Z uvedených údajů vyplývá, že škodlivý vliv znečištění ovzduší na zdravotní stav populace, na morbiditu i mortalitu celkovou i kardiovaskulární a plicní, je prokázán. Je však relativně malý. Vliv je malý z hlediska jednotlivce. U jednotlivých osob se musíme zaměřit na klasické rizikové faktory. Kouření znečišťuje ovzduší místnosti řádově více, než jsou nejvyšší venkovní koncentrace škodlivin. Znečištění ovzduší působí na velkou část populace, a proto je závažné. Škodlivý vliv na zdraví může asi být překryt mnoha různými faktory, např. meteorologickými, i vysokou úrovní klasických rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob, i pasivním kouřením i vysokou morbiditou a mortalitou v určitých oblastech. To by mohlo být vysvětlením pro prokazatelný škodlivý vliv ovzduší v městech jižní Evropy a ne ve střední Evropě a ani v Severočeské uhelné pánvi.

LITERATURA

1. **Kyselý J, Kříž B.** Vysoké letní teploty a úmrtnost v České republice 1982–2000. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2003; 52: 105–116.
2. **Kyselý J, Pokorna L, Kyncl J, Kriz B.** Excess cardiovascular mortality associated with cold spells in the Czech Republic. *BMC Public Health* 2009; 9: 19–30.
3. **Sítar J.** Vliv změn počasí a klimatu na zdravého a nemocného člověka. *Čas. Léč. čes.* 1993; 132: 5–69.
4. **Sítar J.** O mimozemských vlivech na zdravého a nemocného člověka. *Čas. Léč. čes.* 1994; 133: 103–110.
5. **Simkhovich BZ, Kleinman MT, Kloner RA.** Air Pollution and Cardiovascular Injury. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 719–726.
6. **Brook RD, Franklin B, Cascio W, et al.** Air Pollution and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2004; 109: 2655–2671.
7. **Samoli E, Peng R, Ramsay T, et al.** Acute effects of ambient particulate matter on mortality in Europe and North America: results from the APHENA study. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1480–1486.
8. **Maitre A, Bonnetere V, Huillard L, et al.** Impact of urban atmospheric pollution on coronary disease. *European Heart J* 2006; 27: 2275–2284.
9. **Dominici F, Peng RD, Bell ML, et al.** Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA* 2006; 295: 1127–1134.
10. **Kokon PJM, Piver WT, Ye F.** Temperature, air pollution, and hospitalization for cardiovascular diseases among elderly people in Denver. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1312–1317.
11. **Aga E, Samoli E, Toulomi G, et al.** Short-term effects of ambient particles on mortality in the elderly: results from 28 cities in the APHEA2 project. *Eur Respir J* 2003; 21 (Suppl. 40): 28–33.
12. **Bachárová L, Fandáková K, Bratinka J, et al.** The association between air pollution and the daily number of death: findings from the Slovak Republic contribution to the APHEA project. *J Epidemiol Comm Health* 1996; 50 (Suppl. 1): 19–21.
13. **Wotyniak B, Piekarski T.** Short term effect of air pollution on mortality in Polish urban populations—what is different? *J Epidemiol Comm Health* 1996; 50 (Suppl. 1): 36–41.
14. **Dockery DW, Pope CA, Xu X, et al.** An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 1993; 329: 1753–1759.
15. **Pope CA, Burnett RT, Thurston GD, et al.** Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution. *Circulation* 2004; 109: 71–77.
16. **Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, et al.** Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2007; 356: 447–458.
17. **Pietri RC, Schwarz J, Hart JE, et al.** Chronic particulate exposure, mortality and coronary heart disease in the Nurses Health Study. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 1161–1168.
18. **Chen LH, Knutsen SF, Slavik D.** The association between fatal coronary heart disease and ambient particulate air pollution: Are Females at greater risk? *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1723–1729.
19. **Filleul L, Rondelu V, Vandentorren S, et al.** Twenty five year mortality and air pollution: results from the French PAARC survey. *Occup Environ Med* 2005; 62: 453–460.
20. **Rosenlund M, Berglund N, Pershagen G, et al.** Long-term exposure to urban pollution and myocardial infarction. *Epidemiology* 2006; 17: 383–390.
21. **Hoffmann B, Foebus S, Möhlenkamp S, et al.** Residential exposure to traffic is associated with coronary atherosclerosis. *Circulation* 2007; 116: 489–496.
22. **Tonne C, Beevers S, Armstrong B, et al.** Air pollution and mortality benefits of the London Congestion Charge: spatial and socioeconomic inequalities. *Occup Environ Med* 2008; 65: 620–627.
23. **Bobak M, Leon DA.** Air pollution and infant mortality in the Czech Republic, 1986–1988. *Lancet* 1992; 340: 1010–1014.
24. **Dostál M, Hertz-Picciotto I, James R, et al.** Znečištění ovzduší a nemocnost dětí. *Čas. Léč. čes.* 2001; 140: 529–532.
25. **Kotěšovec F, Skorkovský J, Brynda J, et al.** Denní úmrtnost a znečištění ovzduší v severních Čechách. *Čas. Léč. čes.* 2000; 139: 66–173.
26. Zpráva o životním prostředí České republiky v roce 2006. www.mzp.cz
27. Zdravotnická ročenka 2007. www.uzis.cz

Přehledový článek

Budeme léčit srdeční selhání podle plazmatické koncentrace natriuretických peptidů?

Hradec J, Krupička J, Janota T.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika VFN

SOUHRN

Natriuretické peptidy, zejména BNP a NT-proBNP, se staly velmi užitečným nástrojem pro diagnostiku a odhad prognózy chronického srdečního selhání. Protože plazmatické koncentrace natriuretických peptidů kopírují změny klinického stavu, vznikla lákavá hypotéza, že léčba nemocných s chronickým srdečním selháním řízená plazmatickými koncentracemi BNP/NT-proBNP by mohla mít lepší klinické výsledky než léčba řízená klinickým stavem (symptomy) nemocného. Tato hypotéza byla v posledních letech ověřována v několika randomizovaných kontrolovaných studiích (STARS-BNP, TIME-CHF, PRIMA). Výsledky těchto studií však jsou velmi kontroverzní.

V této práci jsou také referovány předběžné výsledky klinické studie OPTIMA, která probíhala jako unicentrická na pracovišti autorů. V této studii bylo randomizováno 52 nemocných s chronickým srdečním selháním k jedné z výše uvedených léčebných strategií. Při řízení léčby koncentracemi BNP byl nižší výskyt kardiovaskulárních příhod ve srovnání s léčbou řízenou podle klinického stavu, rozdíl ale nebyl statisticky významný.

Klíčová slova: BNP/NT-proBNP, chronické srdeční selhání, léčba řízená BNP, studie OPTIMA.

SUMMARY

Hradec J., Krupička J., Janota T. Will the therapy of chronic heart failure be guided by plasma levels of natriuretic peptides?

Natriuretic peptides, especially BNP and NT-proBNP became useful tool for both, the diagnostics and the estimation of prognosis in chronic heart failure. As the plasma levels of natriuretic peptides copy changes in clinical status, an attractive hypothesis was formed saying that BNP/NT-proBNP guided therapy could have better clinical outcomes than therapy guided by patients' clinical status (symptoms). In past few years this hypothesis was tested in several randomized controlled clinical trials (STARS-BNP, TIME-CHF, PRIMA). However, results of these trials are very controversial.

There are preliminary results of clinical trial OPTIMA referred in this paper, too. This one-centre study was performed at the authors' institution. Altogether 52 patients with chronic heart failure were randomized to one of the above mentioned treatment strategies. The rate of cardiovascular events was lower in the patients in whom the treatment was guided by BNP values compared to the patients in whom the treatment was guided by their clinical status. However, the difference was not statistically significant.

Key words: BNP/NT-proBNP, chronic heart failure, BNP-guided treatment, OPTIMA study.

Hr.

Čas Lék Čes 2009; 148: 383-388

NĚKOLIK VZPOMÍNEK NA ZAČÁTEK

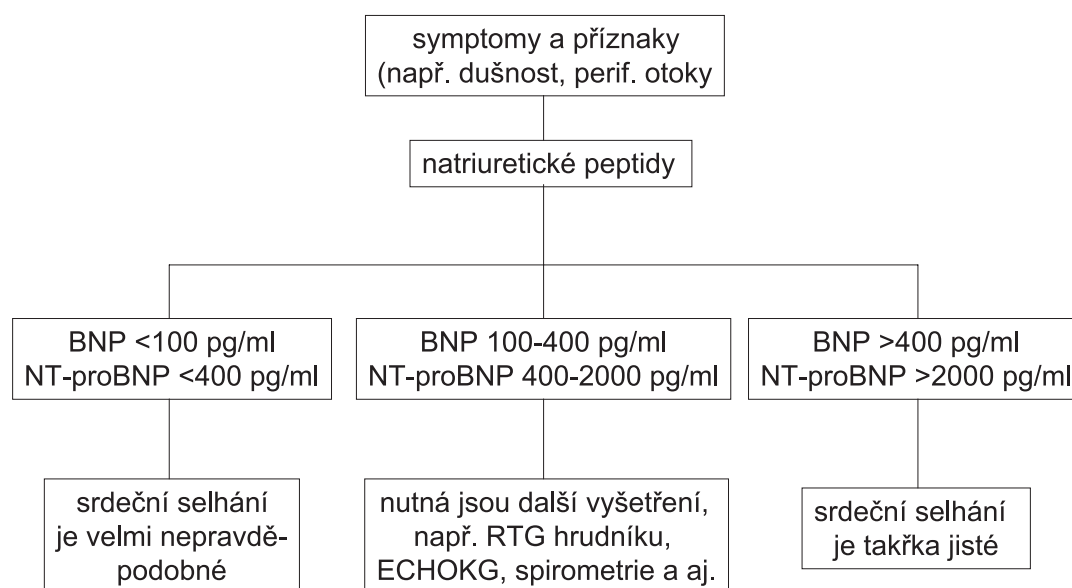
Profesor Josef Charvát založil v roce 1945 III. interní kliniku jako pracoviště, kde se nad rámec všeobecné interny pěstovala především endokrinologie. Není divu, prof. Charvát byl zakladatelem tohoto interního podboru u nás a jeho pracoviště se stalo jednak nositelem endokrinologického výzkumu, jednak se na něm soustřeďovali k vyšetření a byli pak dále ambulantně sledovaní nemocní s vzácnějšími endokrinopatiemi z celého tehdejšího Československa. Na klinice tak vznikly velké a dlouhodobě sledované soubory nemoc-

ných, zcela mimořádné nejenom v národním ale i mezinárodním měřítku. I profesor Jan Petrášek byl v první části své odborné kariéry na III. interní klinice endokrinologem, věnoval se klinickému a laboratornímu výzkumu feochromocytomu, napsal o tomto nádoru i monografii (1).

Já jsem nastoupil na III. interní kliniku v roce 1971 jako externista. Byl jsem v té době řádným aspirantem 2. ústavu lékařské chemie a biochemie tehdejší FVL UK v Praze. Vlastně i já jsem měl na začátku své odborné kariéry krátké „endokrinologické“ období. Moje dizertační práce totiž byla věnována melanocyty-stimulujícímu hormonu a jeho klinickému

Adresa ke korespondenci:

prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
fax: +420 224 922 268, e-mail: jhradec@vfn.cz



Obr. 1. Algoritmus diagnostického využití plazmatických koncentrací natriuretických peptidů BNP a NT-proBNP u dosud neléčených nemocných, kteří mají symptomy a příznaky vzbuzující podezření na srdeční selhání (podle 13)
BNP – natriuretický peptid typu B (brain natriuretic peptide), NT-proBNP – N-terminální konec prohormonu BNP, ECHOKG – echokardiografie

významu. V době, kdy jsem na III. internu nastoupil, zde však vznikl a velmi dynamicky se rozvíjel i další podobor interny – kardiologie. A právě prof. J. Petrášek měl na tom, že se kardiologie stala rychle druhým nosným oborem III. interní kliniky Iví podíl. Založil na klinice jednu z prvních koronárních jednotek v zemi, podílel se na vzniku diferencované péče o kardiologické nemocné, spoluinicioval vznik katetrizační laboratoře a prozíravě vycítil, že se rodí nová důležitá vyšetřovací metoda a pořídil na kliniku jeden z prvních echokardiografických přístrojů. Vznikla tak jedna z prvních echokardiografických laboratoří v zemi. Hlavně se ale kolem něho soustředila malá skupina mladých a nadšených lékařů, které on, původně endokrinolog, nadchnul, přitáhl a nasměroval ke kardiologii. Jedním z nich jsem byl i já, a tak jsem zažil to, co mohu bez rozpaků nazvat „zlatou érou“ kardiologie na III. interní klinice.

Začátkem 70. let minulého století se nezdálo, že by toho endokrinologie a kardiologie měly příliš společného. Jak se ale později ukázalo, měly a mají toho společného mnoho. Nejprve jsme využili výjimečných možností, které nám úzká koexistence dvou oborů na klinice nabídla a s pomocí tehdy nové diagnostické metody – echokardiografie – jsme studovali kardiovaskulární projevy a komplikace celé řady endokrinopatií (např. 2, 3).

Ve druhé polovině 80. let pak začala nahrazovat hemodynamickou koncepcí vzniku a progresu srdečního selhání koncepce neurohumorální. Léky inhibující dlouhodobou patologickou aktivaci neurohumorálních systémů, jako jsou inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu a antagonisté aldosteronu, které inhibují reninový–angiotenzinový–aldosteronový systém (RAAS), nebo beta-blokátory, blokující systém sympatoadrenální (SAS), radikálně začaly měnit osud nemocných se srdečním selháním. Nejenom, že působily symptomaticky, jako do té doby používaná diuretika a digitalis, ale snížily také významně mortalitu a prodloužily nemocným život.

Konečně v roce 1981 se s definitivní platností ukázalo to, co výzkumníci již nějaký čas tušili, že srdce má nejenom mechanickou funkci čerpadla, ale je také endokrinním orgánem. Zjistilo se totiž, že sekreční granula v myokardu síní obsahují látku, která je tvořena přímo v myokardu a která má natriuretické a vazodilatační účinky (4). Tato látka byla nazvána atriální natriuretický peptid (faktor, hormon) – ANP. V roce 1983 byla popsána jeho chemická struktura (5). V roce 1988 pak byl z mozku prasete izolován natriuretický peptid B (6) a v roce 1990 natriuretický peptid C (7).

CO JSOU NATRIURETICKÉ PEPTIDY A K ČEMU SLOUŽÍ?

Natriuretické peptidy se tvoří v myokardu a uvolňují se z něho do krve jako reakce na zvýšené myokardiální napětí, ať již při objemovém, nebo tlakovém přetížení. ANP je uvolňován především z myokardu srdečních předsíní, BNP z myokardu srdečních komor. Oba tyto natriuretické peptidy si jsou podobné chemickou strukturou i fyziologickými funkcemi. Jsou klíčovými regulátory v homeostáze vylučování soli a vody a regulaci krevního tlaku. Plazmatické koncentrace natriuretických peptidů se zvyšují především při srdečním selhávání. Protože BNP je uvolňován především z myokardu srdečních komor, je přímějším markerem komorové (dys)funkce než ANP. BNP je v kardiomyocytech syntetizován jako prohormon, který se nazývá proBNP. Po stimulaci kardiomyocytů zvýšeným napětím myokardu je proBNP proteolyticky štěpen na biologicky neaktivní N-terminální část molekuly (NT-proBNP) a biologicky aktivní hormon BNP. Oba peptidy jsou uvolňovány do cirkulace. Biologický poločas BNP je 20 minut, NT-proBNP 60–120 minut (8). Celá řada klinických i epidemiologických studií ukázala, že plazmatické koncentrace obou peptidů, BNP i NT-proBNP, výrazně stoupají při dysfunkci levé komory, a to jak systolické, tak diastolické. Proto mohou být využity jako citlivé biochemické markery srdečního selhání i asymptomatické komorové dysfunkce (9, 10). Plazmatické koncentrace BNP a NT-proBNP spolu velmi dobře korelují a za fyziologické situace jsou přibližně stejné. Při dysfunkci levé komory a při srdečním selhání však koncentrace NT-proBNP stoupají exponenciálně na hodnoty až několikanásobně vyšší než BNP. Výhodou stanovení NT-proBNP je jeho delší biologický poločas a daleko větší stabilita, takže odebraný vzorek krve není nutné zpracovávat okamžitě nebo ho zmrazovat.

Natriuretické peptidy vzbudily velké naděje, že se stanou jednoduchým a spolehlivým biochemickým testem (jakousi krevní zkouškou) k průkazu či vyloučení diagnózy srdečního selhání (11). Protože je diagnostika srdečního selhání, zejména v jeho mírných formách, obtížná a naprosto nedostatečná, vzbudila vidina jejího zjednodušení a zpřesnění naprosto zaslouženou pozornost. Tyto naděje se však splnily jenom částečně. V roce 1997 sice byla v Lancetu publikována britská studie, která referovala, že v rámci primární péče identifikovalo stanovení NT-proBNP nemocné se srdečním

selháním se senzitivitou 97% a specificitou 84% (12). Autoři této studie naznačili, že stanovení natriuretických peptidů by se mohlo stát takřka ideálním screeningovým testem pro srdeční selhání. Bohužel, taková přesnost nebyla v dalších podobně koncipovaných studiích potvrzena. Problémem je nastavení správné diskriminační hodnoty BNP nebo NT-pro-BNP. Plazmatické koncentrace natriuretických peptidů totiž stoupají s věkem, jsou výrazně vyšší u žen a navíc je ovlivňují i jiné faktory včetně extrakardiálních. Nejčastěji používané diskriminační hodnoty pro BNP a NT-proBNP jsou kolem 100 pg/ml. U starších zdravých žen jsou však často hodnoty obou peptidů vyšší než 100 pg/ml. Při posunu diskriminační hodnoty směrem nahoru klesá senzitivita pro správnou diagnózu dysfunkce levé komory a řada případů tak zůstává nerozpoznána. Při jejím posunu směrem dolů klesá zase velmi rychle specificita a přibývá falešně pozitivních diagnóz. Čím dál více je jasné, že nejcennější je vysoká negativní prediktivní hodnota stanovení natriuretických peptidů, která se pohybuje kolem 96 %. Znamená to, že normální hodnota BNP/NT-proBNP s vysokou pravděpodobností blížíci se jistotě vylučuje srdeční selhání. Mnohonásobně zvýšená hodnota (několik set pg/ml pro BNP a několik tisíc pg/ml pro NT-pro-BNP) takřka jistě znamená srdeční selhání. Problémem zůstávají mírně zvýšené hodnoty natriuretických peptidů, které mohou signalizovat poruchu funkce levé komory, ale mohou být také způsobeny jinými vlivy včetně extrakardiálních (např. chronická renální insuficience aj.). V těchto případech zasluhuje nemocný podrobnější odborné vyšetření včetně objektivního posouzení funkce levé komory, např. echokardiograficky. Je také čím dál jasnější, že diskriminační hodnoty natriuretických peptidů pro vyloučení srdečního selhání nebo dysfunkce levé komory se musí lišit podle toho, zda jde o symptomatického nemocného, který navštíví svého praktického lékaře, nebo o nemocného s akutní dušností, přivezeného na oddělení akutního příjmu nemocnice.

U nemocného, který má symptomy vzbuzující podezření, že by se mohlo jednat o srdeční selhání a zatím není léčen, znamenají podle současného doporučení Evropské kardiologické společnosti plazmatické koncentrace BNP < 100 pg/ml nebo NT-proBNP < 400 pg/ml, že diagnóza srdečního selhání je velmi nepravděpodobná. Naopak, při plazmatických koncentracích BNP > 400 pg/ml nebo NT-proBNP > 2000 pg/ml je diagnóza srdečního selhání velmi pravděpodobná. V pásmu mezi těmito hodnotami, tedy při plazmatických koncentracích BNP 100–400 pg/ml a NT-proBNP 400 až 2000 pg/ml je diagnóza srdečního selhání nejistá a je potřeba provést další diagnostické testy (obr. 1) (13). Proti tomuto diagnostickému algoritmu lze mít nepochybně řadu výhrad. Má ale nesmírnou výhodu v jednoduchosti.

Ukázalo se, že natriuretické peptidy u chronického srdečního selhání jsou také mohutnými a nezávislými ukazateli prognózy nemocného. Čím vyšší je jejich plazmatická koncentrace, tím je prognóza nemocného horší. Hromadí se důkazy o tom, že větší předpovědní hodnotu jednoroční mortality má plazmatická koncentrace natriuretických peptidů po hemodynamické stabilizaci nemocného (14, 15). Hodnoty při propuštění z nemocnice korelují s prognózou nemocného lépe než hodnoty při přijetí, v situaci akutní hemodynamické dekompenzace. Stanovení natriuretických peptidů získává význam i v jiných oblastech kardiologie, než je diagnóza a odhad prognózy srdečního selhání. Jejich plazmatické hladiny stoupají také při akutních koronárních syndromech a jsou nezávislým prediktorem prognózy nemocných. U akutní plicní embolie předpovídají krátkodobou prognózu. Při zvýšení lze očekávat špatný průběh, delší hospitalizaci a vysoké riziko úmrtí. Při arteriální hypertenzi korelují plazmatické hladiny BNP/NT-proBNP s hmotností svaloviny levé komory (16) a zvýšené hladiny signalizují horší prognózu, a to i při anti-hypertenzní léčbě (17). U aortální stenózy a insuficience korelují hladiny BNP/NT-proBNP s hemodynamickou závažností vady a mají také prognostický význam. U nemocných s fibrilací síní predikuje koncentrace BNP úspěšnost elektric-

ké kardioverze a její pokles po kardioverzi napovídá, zda a jak dlouho se udrží sinusový rytmus (18).

STANOU SE NATRIURETICKÉ PEPTIDY „GLYKOVANÝM HEMOGLOBINEM“ LÉČBY SRDEČNÍHO SELHÁNÍ?

S poznáním, že plazmatická koncentrace natriuretických peptidů představuje mohutnou prognostickou informaci a že změny této koncentrace odrážejí poměrně přesně změny klinického i hemodynamického stavu nemocných, vznikla velmi lákavá představa o využití monitorování natriuretických peptidů k řízení léčby srdečního selhání. Tedy uplatnit v léčbě srdečního selhání podobný koncept, jaký je v současnosti univerzálně přijímán například v léčbě hypertenze, dyslipidemií nebo diabetes mellitus. Léčit se snahou dosáhnout cílových/normálních hodnot krevního tlaku, LDL-cholesterolu nebo glykovaného hemoglobinu, v případě chronického srdečního selhání cílových/normálních hodnot BNP nebo NT-proBNP. Nicméně, tento koncept má celou řadu úskalí. Nevíme, zda můžeme ovlivnit riziko, které natriuretické hormony předpovídají. Klinické studie u nemocných s chronickým srdečním selháním, ve kterých byly natriuretické peptidy stanovovány, nám jednoznačně ukazují, že lékaři obecně neléčí srdeční selhání dostatečně agresivně (19). Přestože agresivita léčby je u nemocných v klinických studiích nepochybně větší než v běžné klinické praxi, jsou i v nich léky, jejichž prospěšný účinek je doložen důkazy „evidence based medicine“, podávány v podstatně nižších dávkách, než uvádějí aktuální doporučené postupy. Například z nedávno publikované analýzy farmakoterapie 500 českých nemocných s chronickým systolickým srdečním selháním ischemické etiologie, kteří byli zařazeni do studie CORONA, vyplývá, že průměrná denní dávka inhibitoru ACE ramiprilu byla jen 3,7 mg, enalaprilu 15,4 mg, lisinoprilu 8,6 mg. Průměrná denní dávka beta-blokátorů byla u bisoprololu jen 3,3 mg, karvedilolu 17,5 mg a metoprololu 74,2 mg (20). Znalost koncentrace natriuretických peptidů může být užitečnou připomínkou, že konkrétnímu nemocnému je potřeba podat více léků a/nebo jejich vyšší dávky.

Hypotéza, že léčba řízená hodnotami natriuretických peptidů je účinnější a bude mít lepší výsledky než léčba řízená klinickým stavem, tj. symptomy nemocného (nejčastěji dušností a/nebo periferními otoky), je sice lákavá a zní logicky, ale zůstává stále jenom neověřenou hypotézou. Ověřit ji je možné pouze kontrolovanými klinickými studiemi. Velké naděje vzbudila pilotní studie z Austrálie, ve které bylo randomizováno celkem 69 nemocných s nedávno dekompenzovaným srdečním selháním s ejekční frakcí $\leq 0,40$ do dvou skupin s různými strategiemi léčby (21). V první skupině byla léčba vedena snahou snížit plazmatickou koncentraci NT-proBNP na hodnotu < 200 pmol/l, ve druhé skupině pak klinickým stavem podle symptomů nemocného. U nemocných, u kterých byla léčba řízena podle NT-proBNP, došlo k poklesu pravděpodobnosti úmrtí nebo hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání (19 vs. 54 příhod). Tento pokles byl na hranici statistické významnosti ($p = 0,049$). Nemocní ve studii byli léčeni hlavně inhibitory ACE a diuretiky, beta-blokátory prakticky neužívali. Autoři výsledky této studie uzavřeli, že léčba srdečního selhání řízená podle hodnot NT-proBNP se zdá ve srovnání s léčbou řízenou klinickým stavem snižovat výskyt kardiovaskulárních příhod, a proto si tato léčebná strategie zaslouží další výzkum. Stejná skupina proto zahájila randomizovanou studii BATTLESCARRED s větším počtem nemocných, u kterých již beta-blokátory byly součástí standardní léčby srdečního selhání. V následujících letech byly sice dílčí výsledky z této studie prezentovány na různých kongresech, ale finální výsledky dosud publikovány nebyly.

Naděje, že léčba nemocných se srdečním selháním řízená natriuretickými peptidy povede k lepším klinickým výsled-

kům, výrazně posílily výsledky francouzské multicentrické randomizované studie STARS-BNP (22). Zařazeno do ní bylo 220 nemocných s chronickým systolickým srdečním selháním ve funkční třídě II–III podle NYHA, u kterých byla jejich ošetřujícím kardiologem léčba kombinací inhibitoru ACE, beta-blokátoru a diuretika považována za optimální. Tito nemocní byli randomizováni k léčbě podle současných doporučení (klinická skupina) nebo k léčbě, jejímž cílem bylo snížit plazmatickou koncentraci BNP < 100 pg/ml (BNP skupina). Primárním sledovaným ukazatelem byl součet úmrtí a hospitalizací ve vztahu k srdečnímu selhání. U nemocných v BNP skupině docházelo k častějším změnám v medikaci a dávkování všech tří základních skupin léků. Byla u nich také významně vyšší průměrná denní dávka inhibitorů ACE a beta-blokátorů ($p < 0,05$), ale nikoliv furosemidu než u nemocných v klinické skupině. Zvýšení denních dávek inhibitorů ACE i beta-blokátorů bylo nemocnými dobře tolerováno. Za průměrnou dobu sledování 15 měsíců dosáhla třetina nemocných v BNP skupině cílovou hodnotu plazmatické koncentrace BNP < 100 pg/ml. Výskyt primárního kombinovaného klinického ukazatele byl u nemocných, u kterých byla léčba řízena hladinami BNP, významně nižší než u nemocných léčených podle guidelines (24 % vs. 52 %; $p < 0,001$). Autoři se proto domnívali, že i u „optimálně“ léčených nemocných s chronickým srdečním selháním snižuje léčebná strategie řízená podle plazmatických koncentrací BNP riziko úmrtí na srdeční selhání a hospitalizací pro zhoršení srdečního selhání. Toto zlepšení prognózy by mělo být výsledkem vyššího dávkování léků ze skupiny inhibitorů ACE a beta-blokátorů.

Všeobecným zklamáním byly výsledky zatím největší klinické studie, která testovala léčbu srdečního selhání řízenou hladinami natriuretických peptidů – TIME-CHF. Tato randomizovaná multicentrická studie probíhala v letech 2003–2008 v 15 ambulantních centrech ve Švýcarsku (23). Bylo do ní zařazeno 499 nemocných se systolickým srdečním selháním ($EF \leq 0,45$) ve věku 60 let a více, kteří měli při zařazení plazmatickou koncentraci NT-proBNP vyšší než dvojnásobek horní hranice normálních hodnot. Pracovní hypotéza, kterou měla studie potvrdit, byla, že léčba řízená podle NT-proBNP bude prospěšnější než léčba řízená podle klinického stavu především u starších nemocných. Tato hypotéza vycházela z představy, že starší nemocní jsou málo fyzicky aktivní, mají proto méně výrazné symptomy, zejména dušnost, a symptomy jsou u nich méně spolehlivé. Na druhou stranu jsou ale starší nemocní citlivější na léky a jejich nežádoucí účinky. Primárními sledovanými ukazateli byl jednak čas do hospitalizace z jakýchkoliv důvodů, jednak kvalita života hodnocená strukturovaným validovaným dotazníkem. Dávky léků byly upřesněny častěji u nemocných léčených podle hladin NT-proBNP. Kvalita života se za průměrnou dobu sledování 18 měsíců zlepšila v obou skupinách nemocných stejně. Nebyl nalezen také žádný rozdíl mezi oběma skupinami v času do první hospitalizace (41 % vs. 40 %, $HR = 0,91$; $p = 0,39$). Klinické výsledky – hospitalizace z jakýchkoliv důvodů a hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání – byly lepší ve skupině léčené podle NT-proBNP pouze u mladších nemocných (< 75 let) s hodnotou $p < 0,02$ pro interakci. Léčba srdečního selhání řízená podle natriuretických peptidů tedy nezlepšila ani celkové klinické výsledky ani kvalitu života nemocných ve srovnání s léčbou řízenou symptomy. Nepotvrdila se také hypotéza, že natriuretickými peptidy řízená léčba bude prospěšnější u starších nemocných. Ve skutečnosti byla zjištěna přesně opačná interakce mezi věkem a prospěchem z léčby řízené BNP – větší prospěch z ní měli mladší nemocní (< 75 let). Naopak, u starších nemocných se při upřesnění denních dávek léků na základě vysoké plazmatické koncentrace NT-proBNP objevily častěji nežádoucí účinky léků.

Podobně pesimisticky vyzněly i výsledky zatím poslední klinické studie PRIMA, které byly předneseny na letošním výročním sjezdu American College of Cardiology koncem

března v Orlando (24). V této multicentrické studii z Holandska bylo zařazeno 345 nemocných, kteří byli hospitalizováni pro akutní zhoršení srdečního selhání, měli vstupní hodnotu NT-proBNP > 1700 pg/ml s poklesem během hospitalizace o více než 10 %. Tito nemocní byli randomizováni buď k léčbě podle klinického stavu (symptomů), nebo k léčbě řízené monitorováním NT-proBNP se snahou docílit individuální cílovou hodnotu. Individuální cílová hodnota byla nejnižší plazmatická koncentrace NT-proBNP dosažená u konkrétního nemocného při hospitalizaci. U nemocných s léčbou řízenou NT-proBNP byly častější změny medikace a jejího dávkování. Nejčastěji se změny týkaly diuretik ($p = 0,018$ proti nemocným léčeným podle klinického stavu). Přesto se primární sledovaný klinický ukazatel – počet dnů naživu bez hospitalizace – mezi oběma skupinami nemocných nelišil ($p = 0,49$). Nelišila se ani celková mortalita – 26,5 % u nemocných léčených podle NT-proBNP vs 33,3 % u nemocných léčených podle symptomů ($p = 0,196$).

STUDIE OPTIMA A JEJÍ PŘEDBĚŽNÉ VÝSLEDKY

V roce 2005, tedy v době, kdy nebyly známy výsledky jiných studií než pilotní australské (21), jsme podobně jako na několika jiných pracovištích v různých státech zahájili klinickou studii OPTIMA (OPTIMAlization of heart failure treatment guided by plasma BNP levels). Do této randomizované studie prováděné v jednom centru bylo zařazeno 52 nemocných s nově diagnostikovaným nebo akutně zhoršeným pokročilým chronickým srdečním selháním (funkční třída III–IV dle NYHA), kteří byli hospitalizováni na III. interní klinice 1. LF UK a VFN v Praze a následně sledováni ambulantně v pravidelných tříměsíčních intervalech ve specializované ambulanci pro srdeční selhání stejného pracoviště. Tito nemocní byli randomizováni buď k léčbě srdečního selhání podle klinického stavu, tedy podle symptomů se snahou co nejlépe adherovat k platným doporučením postupům České kardiologické společnosti (25) (klinická skupina), nebo k léčbě řízené plazmatickou koncentrací BNP se snahou o normalizaci této koncentrace (< 100 pg/ml) nebo o dosažení co nejnižší hodnoty (BNP skupina). V klinické skupině byla koncentrace BNP stanovena pouze při hospitalizaci před zařazením nemocného do studie a dále již ne, v BNP skupině byla koncentrace BNP stanovena při každé pravidelné tříměsíční kontrole stejně jako při neplánovaných kontrolách při zhoršení srdečního selhání. Znalost BNP byla ošetřujícím lékařem využívána pro léčebné rozhodování. Primárním sledovaným ukazatelem byla kombinace následujících klinických příhod: kardiovaskulární úmrtí + hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání + zhoršení srdečního selhání vedoucí k navýšení denní dávky diuretika o ≥ 50 % bez nutnosti hospitalizace. Jako sekundární ukazatele byly vyhodnocovány: 1. doba do prvního zhoršení srdečního selhání bez ohledu na nutnost hospitalizace, 2. počet úprav medikace „evidence based“ léky, tj. inhibitory ACE nebo sartany, beta-blokátory, diuretika a spironolaktonem, 3. dosažené průměrné denní dávky „evidence based“ léků při poslední kontrole ve studii.

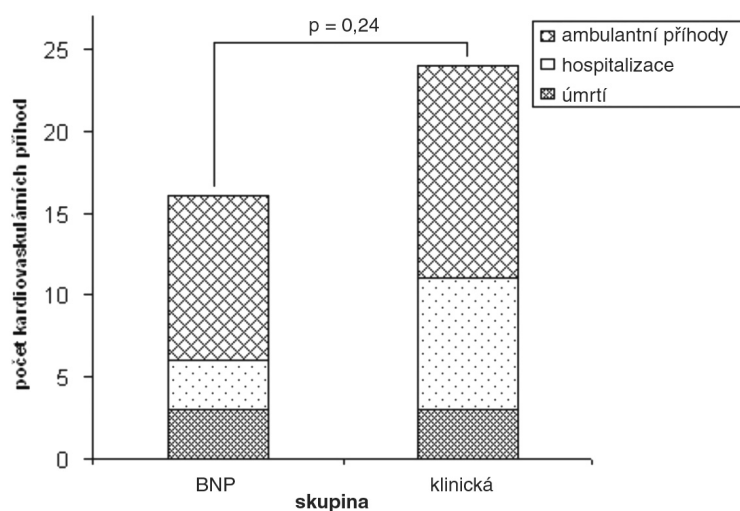
Průměrný věk zařazených nemocných byl 70 ± 11 let (rozmezí 36–89). Mužů bylo 35 (67 %) a žen 17 (33 %). U 32 nemocných (62 %) byla příčinou chronického srdečního selhání ischemická choroba srdeční, u 20 nemocných (38 %) byla etiologie srdečního selhání neischemická. Nemocní byli velmi dobře léčeni v souladu s platnými doporučenými postupy (25): diuretika užívalo 96 %, 90 % inhibitory ACE (preferenčně ramipril) nebo při intoleranci sartan, 92 % beta-blokátory (karvedilol nebo bisoprolol) a 62 % spironolakton. Důvodem, proč někteří nemocní neužívali

Tab. 1. Průměrné denní dávky léků, jejich účinek v léčbě srdečního selhání je doložen výsledky klinických studií („evidence based“ léky) při vstupu do studie OPTIMA a při poslední kontrole

Lék	Průměrná denní dávka v mg při vstupu do studie (průměr ± SD)	Průměrná denní dávka v mg při poslední kontrole (průměr ± SD)	Statistická významnost rozdílu: hodnota p
furosemid	37,1 ± 3,3	58,0 ± 9,6	0,04
ramipril	4,7 ± 0,4	6,3 ± 0,6	0,003
karvedilol	17,0 ± 3,3	24,4 ± 2,9	0,03
bisoprolol	4,3 ± 0,5	5,0 ± 0,5	n.s.

Tab. 2. Průměrné denní dávky „evidence based“ léků ve skupině nemocných, u kterých byla léčba řízená hladinami BNP (BNP skupina), a u nemocných, u kterých byla léčba řízená podle klinického stavu (Klinická skupina) ve studii OPTIMA při poslední kontrole

Lék	BNP skupina (mg/den)	Klinická skupina (mg/den)	Statistická významnost rozdílu
furosemid	45,0	74,4	n.s.
ramipril	5,7	6,6	n.s.
karvedilol	25,0	29,5	n.s.
bisoprolol	5,5	4,3	n.s.
spironolakton	20,3	24,2	n.s.

**Obr. 2.** Studie OPTIMA: výskyt kardiovaskulárních příhod ve skupině léčené podle plazmatických koncentrací BNP a ve skupině léčené podle klinického stavu

některý z „evidence based“ léků, byla vždy intolerance nebo nežádoucí účinky. Tři nemocní (6 %) měli intoleranci inhibitorů ACE pro kašel, ti užívali jako alternativu losartan, další tři nemocní (6 %) neužívali žádný blokátor RAAS pro symptomatickou hypotenzi a další 2 (4 %) pro hyperkalémii, beta-blokátor neužívali čtyři nemocní (8 %) pro symptomatickou bradykardii.

Dílič výsledky této studie byly nedávno publikovány (26). Průměrná doba sledování byla 18 měsíců. U 90 % nemocných se podařilo v průběhu sledování snížit koncentraci BNP pod 400 pg/ml, u dvou třetin nemocných se pak podařilo dosáhnout dokonce normální plazmatické koncentrace BNP (< 100 pg/ml). V obou skupinách se v průběhu sledování významně zvýšily průměrné denní dávky podávaných léků (tab. 1), ale při vstupu do studie ani při poslední kontrole se průměrné denní dávky v klinické skupině a BNP skupině nelišily, pouze u furosemidu byl při poslední kontrole zaznamenán trend k vyšší denní dávce, paradoxně

však v klinické skupině (tab. 2). Byl patrný trend k nižšímu výskytu kardiovaskulárních příhod ve skupině nemocných, u kterých byla léčba řízena podle BNP, ve srovnání se skupinou nemocných, u kterých byla léčba řízena podle klinického stavu (16 vs. 24). Vzhledem k relativně malému absolutnímu počtu příhod však rozdíly nedosáhly statistické významnosti (obr. 2). Počet úmrtí se v obou skupinách nelišil (3 vs. 3). Zdá se, že by léčba řízená koncentracemi natriuretických peptidů mohla mít ekonomický dopad – mohla by snížit počet nutných hospitalizací.

Definitivní výsledky studie OPTIMA budou publikovány do konce roku 2009.

Zkratky

- ANP – atriální natriuretický peptid
- RAAS – reninový–angiotenzinový–aldosteronový systém
- SAS – sympatoadrenální systém

LITERATURA

1. **Petráček J.** Feochromocytom. Edice Thomayerova sbírka č. 471. Praha: Avicenum 1976.
2. **Hradec J, Marek J, Král J, Janota T, Poloniecki J, Malik M.** Long-term echocardiographic follow-up of acromegalic heart disease. *Am J Cardiol* 1993; 72: 205–210.
3. **Hradec J, Král J, Janota T, Kršek M, Hána V, Marek J, Malik M.** Regression of acromegalic left ventricular hypertrophy after lanreotide (a slow release somatostatin analog). *Amer J Cardiol* 1999; 83: 1506–1509.
4. **De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H.** A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89–94.
5. **Flynn TG, de Bold ML, de Bold AJ.** The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 117: 859–865.
6. **Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H.** A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78–81.
7. **Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H.** C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 168: 863–870.
8. **Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B.** The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 571–588.
9. **McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al.** Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9–13.
10. **Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al.** Utility of rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202–209.
11. **Hradec J.** Mohou se stát natriuretické peptidy křišťálovou koulí kardiologa? *J Am Coll Cardiol - CZ* 2003; 5: 255–257.
12. **Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al.** Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1347–1351.
13. **Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al.** for the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933–989.
14. **Kirk V, Bay M, Parmer J, et al.** N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 335–341.
15. **Hartmann F, Packer M, Coats A, et al.** NT-proBNP in severe heart failure: rationale, design and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 343–350.
16. **Jakubík P, Janota T, Widimský J jr, et al.** Impact of essential hypertension and primary aldosteronism on plasma brain natriuretic peptide concentration. *Blood pressure* 2006; 15: 302–307.
17. **Hildebrandt P, Boesen M, Olsen M, et al.** N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension – a marker for left ventricular dimensions and prognosis. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 313–317.
18. **Janota T, Jakubík P, Wichterle D, et al.** Předpovědní hodnota BNP po kardioverzi fibrilace síní pro dlouhodobé udržení sinusového rytmu. *Cor Vasa* 2007; 49: K273–K274.
19. The Study Group of Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure Survey program – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003; 24: 464–474.
20. **Hradec J, Wikstrand J, Černáková L.** Charakteristika a farmakoterapie nemocných s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie v České Republice. *Cor Vasa* 2009; 51: 268–273.
21. **Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al.** Treatment of heart failure guided by plasma amino terminal brain natriuretic peptide (N-BNP) levels improves outcome. *Lancet* 2000; 355: 1126–1130.
22. **Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al.** Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure. The STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1733–1739.
23. **Pfisterer M, Buser P, Rickli H, et al.** BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy. The trial of intensified vs standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 383–392.
24. **Eurlings L, Pinto Y.** PRIMA Study. NT-proBNP-guided management of heart failure based on individual target value. Předneseno na kongresu American College of Cardiology, Orlando, USA, 29. 3. – 1. 4. 2009.
25. **Špinar J, Hradec J, Meluzín J, et al.** Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006. *Cor Vasa* 2007; 49: K5–K34.
26. **Krupička J, Janota T, Kasalová Z, Hradec J.** Natriuretic peptides - physiology, pathophysiology and clinical use in heart failure. *Phys Res* 2009; 58: 171–177.

Angiogeneze v granulacích – všechno je jinak

Formace nových cév v granulační tkáni při hojení ran je obvykle spojována s pučící angiogenezí. Autoři zde ukazují, že hlavní je nonangiogenní expanze již existujících cév. Byly provedeny experimenty na chorioalantoické membráně kuřat a na myši rohovce, kde se ukázalo, že tkáňový tlak aktivo-

vaných fibroblastů nebo myofibroblastů při kontrakci rány řídí aktivně translokaci cévní sítě. Tyto síly vytahují cévy z preexistujícího lože v podobě klíček včetně fungující cirkulace, a to vše se rozloží v granulační tkáni jako její integrální část se současným zvětšením a prodloužením cév. Lze prokázat blokádou endoteliálního růstového faktoru, že vše probíhá bez jeho přispění. Tím lze vysvětlit rychlé objevení se vel-

kých funkčních cév v granulační tkáni během hojivého procesu.

Literatura:

Kilarski WW, et al. Biomechanical regulation of blood vessel growth during tissue vascularization. *Nature Medicine* 2009; 15: 657–664.

P. Barták

Původní práce

Diagnostika a léčba organického hyperinzulinismu – zkušenosti u 105 pacientů

^{1,5}Škrha J, ²Šváb J, ³Krušina L †, ⁴Dušková J, ⁵Hilgertová J, ⁶Keil R.

¹Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika

²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, I. chirurgická klinika

³Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, II. chirurgická klinika

⁴Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav patologie

⁵Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Laboratoř pro endokrinologii a metabolismus

⁶Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Interní klinika

ABSTRAKT

Východisko. Organický hyperinzulinismus způsobuje hypoglykémie, které se manifestují zejména nalačno. V tomto sdělení shrnujeme zkušenosti s diagnostikou a léčbou 105 pacientů s organickým hyperinzulinismem.

Metody a výsledky. Diagnóza byla u všech pacientů potvrzena rozvojem spontánní hypoglykémie a neuroglykopenických příznaků, které se vyvinuly při testu s kontrolovaným hladověním. K lokalizaci inzulinomu se nejvíce osvědčila endoskopická ultrasonografie (77 % nálezů shodných s nálezem při operaci), méně digitální subtrakční angiografie (29 % shodných nálezů s operací) a nejméně počítačová tomografie (18 %). I přes kombinaci metod zůstává u 20–25 % pacientů lokalizace inzulinomu jako nejčastější příčiny organického hyperinzulinismu před operací nejasná. Léčba je chirurgická, nejlépe s provedením enukleace tumoru, u vybraných stavů je úspěšné laparoskopické odstranění tumoru. Z 95 operovaných pacientů byl úspěšně vyřešen organický hyperinzulinismus (odstraněn inzulinom) u 84 osob (88 %), u dalších tří pacientů byla potvrzena mikroadenomatóza.

Závěry. U osmi osob nebyl při operaci a následném extenzivním histopatologickém vyšetření resekatu inzulinom nalezen, a proto musely být podobně jako neoperovaní pacienti (n = 10) léčeny diazoxidem v kombinaci s diabetickou dietou.

Klíčová slova: organický hyperinzulinismus, neuroglykopenie, test s hladověním, enukleace tumoru.

ABSTRACT

Škrha J, Šváb J, Krušina L, Dušková J, Hilgertová J, Keil R. Diagnostics and treatment of organic hyperinsulinism – experience in 105 cases

Background. Organic hyperinsulinism causes hypoglycaemia manifesting mainly in the fasting state. We summarize our experience with diagnosis and treatment of 105 patients with organic hyperinsulinism.

Methods and results. The diagnosis was confirmed in all patients by spontaneous hypoglycemia and neuroglycopenic symptoms, both developed during fasting test. Endoscopic ultrasonography was the most reliable method for the insulinoma localization (77% of insulinomas confirmed by surgery in the same location within the pancreas), less positive results were obtained by digital subtraction angiography (29%) and still less was found by computed tomography (18%). The localization remains unclear in about 20–25% of insulinomas despite of combined different exploring techniques. Surgical removal of insulinoma by enucleation is the best way of treatment, in some cases laparoscopic removal is a method of choice. From total number of 95 surgically treated patients the successful removal of insulinoma was performed in 84 patients (88%) and another 3 had histopathology diagnosis of micronodular polyadenomatosis.

Conclusions. Insulinoma was not found during surgery and subsequent thorough histopathology investigation of the whole resectate in 8 patients which have to be treated like other non-surgically treated patients by diazoxide together with diabetic diet.

Key words: insulinoma, neuroglycopenia, fasting test, tumor enucleation.

Šk.

Čas Lék čes 2009; 148: 389–394

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN

U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

fax: +420 224 916 745, e-mail: jan.skrha@lf1.cuni.cz

ÚVOD

Organický hyperinzulinismus označuje stav s opakovanými hypoglykémii podmíněnými autonomní sekrecí inzulínu z nádorově změněných B-buněk. Nejčastější příčinou bývá nesidiom vycházející z B-buněk pankreatu (inzulinom) jako vzácný endokrinní nádor, který se vyskytuje v populaci s incidencí asi 0,05–0,1 na 100 000 obyvatel. Inzulinom je většinou lokalizován v pankreatu, tedy eutopicky, kdežto ektopická lokalizace je vzácná (např. v duodenu). Je častější u žen než u mužů (poměr asi 4 : 1), bývá většinou solitární, u méně než 10 % nemocných se vyskytuje několik ložisek. Vícečetný inzulinom se častěji vyskytuje u pacientů s mnohočetnou endokrinní neoplazií (MEN I), vzácná je mikroadenomatóza. Inzuliny bývají v naprosté většině benigní, maligní formy se uvádějí u 5–10 % pacientů (1).

Organický hyperinzulinismus se vyznačuje pestrými klinickými projevy, které jsou následkem neuroglykopenie. Mají většinou charakter neurologických nebo psychiatrických příznaků, proto značná část pacientů bývá vyšetřována neurologem nebo psychiatrem (2). Správná diagnostika je tudíž nezbytným předpokladem úspěšné terapie.

V tomto sdělení shrnujeme vlastní téměř třicetileté zkušenosti s diagnostikou a léčbou pacientů s organickým hyperinzulinismem.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V letech 1980–2009 bylo na III. interní klinice vyšetřeno celkem 105 pacientů (26 mužů a 79 žen) s prokázaným organickým hyperinzulinismem. Jejich základní charakteristika je uvedena v tabulce 1. Všichni pacienti byli klinicky vyšetřeni za

Tab. 1. Charakteristika 105 pacientů s organickým hyperinzulinismem

Muži/ženy	26/79
Věk (roky)	53 (18–80)
Délka trvání nemoci (roky)	3 (0,1–25)
BMI (kg/m ²)	28,3 ± 5,3
Systolický krevní tlak (mm Hg)	134 ± 17
Diastolický krevní tlak (mm Hg)	79 ± 16

hospitalizace, během níž byl proveden standardně test s kontrolovaným hladověním. Pacient lačněl od oběda, který byl jako poslední pokrm, a v šestihodinových intervalech mu byl odebrán vzorek krve ke stanovení glykémie, inzulínu a C-peptidu. Při známkách neuroglykopenie byl pacientovi naposledy nabrán vzorek krve, test ukončen a podle závažnosti projevů aplikována nitrožilně glukóza nebo se pacient najedl.

Glykémie byla stanovena na glukózovém analyzátoru metodou s glukózooxidázovou reakcí. Koncentrace inzulínu v séru byla stanovena radioimunoanalýzou s kity firmy CIS Bio International, před rokem 1994 s inzulínem značeným jodem ¹³¹I (3), který byl připraven v naší Laboratoři pro endokrinologii a metabolismus. Koncentrace C-peptidu byla stanovena také radioimunoanalýzou s kity firmy Immunotech.

K topografickému vyšetření pankreatu byla použita v letech 1980–1994 transabdominální ultrasonografie, angiografie a CT, od roku 1990 digitální subtrakční angiografie a endoskopická ultrasonografie. U všech pacientů byly zvoleny minimálně dvě zobrazovací metody a při pochybách se použila třetí.

Pacienti indikovaní k revizi slinivky a k odstranění inzulino- mu byli operováni v letech 1980–1993 na II. chirurgické klinice, od roku 1993 pak na I. chirurgické klinice Všeobecné

fakultní nemocnice. Pacienti, u nichž nebyl operační výkon indikován z důvodů polymorbidity a současně se organický hyperinzulinismus neprojevoval závažnými hypoglykémii, a dále ti, u nichž nebyl při operaci odstraněn zdroj organického hyperinzulinismu (inzulinom nebo mikroadenomatóza), byli léčeni konzervativně diazoxidem (Proglidem 100 mg, 1–2 kapsle denně).

Lokalizace tumoru zjištěná při operaci byla porovnána s topografickým vyšetřením provedeným před operací. Histopatologické vyšetření umožnilo zhodnotit imunohistochemicky jeho endokrinní produkci a jeho biologickou povahu.

VÝSLEDKY

U všech 105 pacientů bylo vysloveno podezření na organický hyperinzulinismus na základě neuroglykopenických příznaků spolu s nálezem hypoglykémie. Klinické příznaky zahrnovaly pestrou škálu jak neurologických projevů (poruchy visu, diplopie, epileptické křeče typu grand mal, různé kvantitativní poruchy vědomí), tak psychických projevů (změny chování a jednání). Test s kontrolovaným hladověním byl ukončen po 2 až 60 hodinách (s průměrem 18 hodin) při rozvoji neuroglykopenických příznaků provázejících výraznou hypoglykémii, které potvrdily diagnózu organického hyperinzulinismu. Laboratorní výsledky z testu jsou uvedeny v tabulce 2. Hypoglykémie na konci hladovění nižší než 2,5 mmol/l

Tab. 2. Laboratorní parametry na začátku a na konci testu s kontrolovaným hladověním – trvání hladovění 18 (2–60) hodin

	Před hladověním	Na konci hladovění
glykémie (mmol/l)	3,4 ± 1,4	1,7 ± 0,4
inzulín v séru /IRI/ (mU/l)	54 ± 36	56 ± 46
koeficient IRI/glykémie	18,9 ± 15,3	34,2 ± 30,3
C-peptid (nmol/l)	1,11 ± 0,61	1,15 ± 0,74

Výsledek uveden jako průměr ± SD.

byla nalezena u všech pacientů, kdežto koncentrace inzulínu v plazmě zůstala v mezích normy (< 15 mU/l) u sedmi nemocných. Z laboratorních parametrů se ukázal vhodný poměr koncentrace inzulínu a glukózy na konci hladovění, který u zdravých osob nepřekročil hodnotu 5,0. U všech našich pacientů byl zvýšený a dosahoval velkého rozptylu od 5 do 145 s průměrem 34.

Následně byla vyšetřována lokalizace tumoru ve slinivce s využitím několika zobrazovacích metod (tab. 3). Pozitivní nález byl zjištěn u 69 a negativní u 26 osob z celkového počtu 95 operovaných nemocných. Transabdominální tomografie byla pozitivní pouze u 8 % pacientů, počítačová tomografie u 22 %, angiografie u 45 % a endoskopická ultrasonografie u 91 % vyšetřených.

Z celkového počtu 105 pacientů s organickým hyperinzulinismem bylo 95 operováno, kdežto zbývajících 10 bylo léčeno konzervativně vzhledem k věku a přidruženým nemocem. U 95 nemocných bylo tudíž možné porovnat topografickou lokalizaci určenou před operací s chirurgickým nálezem. Celkem u 84 (88 %) nemocných byl nalezen adenom, u 3 (3 %) mikroadenomatóza a u 8 (9 %) se nepodařilo nalézt zdroj hyperinzulinismu. Úspěšnost operačního řešení byla v 90 %, jedna pacientka s mikroadenomatózou musela dále užívat diazoxid. Z 84 odoperovaných inzulinomů bylo 62 (74 %) lokalizováno při topografickém vyšetření, kdežto 22 (26 %) se nepodařilo zobrazit před operací. Operační nález ukázal shodu s topografickou lokalizací u 55 z 62 pacientů s určenou lokalizací (tedy v 89 %), kdežto zbývajících sedm adenomů bylo lokalizováno v jiné části slinivky, než bylo stanoveno při topografickém vyšetření. Před operací se naopak nepodařilo

Tab. 3. Výsledky vyšetření lokalizace inzulinomu zobrazovacími technikami a porovnání s chirurgickým nálezem

Metoda	Zobrazené/ nezobrazené	Operační nález			
		shoda	jiná lokalizace	nenalezen	nalezen u nezobrazených
US	4 (8 %)/47 (92 %)	2	–	2	31 ze 47
EU	39 (91 %)/4 (9 %)	33	4	2	3 ze 4
CT	17 (22 %)/59 (78 %)	14	3	–	54 z 59
AG	39 (45 %)/48 (55 %)	25	8	6	38 ze 48

US – ultrasonografie, EU – endoskopická ultrasonografie, CT – počítačová tomografie, AG – arteriografie (včetně digitální subtrakční angiografie)

lokalizovat ložisko ve slinivce u 26 pacientů, ale u 22 (85 %) z nich byl úspěšně odstraněn inzulinom. Velikost odstraněných solitárních inzulinomů byla v průměru 14 mm s rozpětím od 4 do 40 mm. Histopatologicky se jednalo v naprosté většině případů o typický benigní inzulinom, u 4 byla zjištěna angioinvasze, tři nemocní zemřeli pro maligní formu inzulinomu. Pouze dva nemocní byli reoperováni pro recidivu inzulinomu.

Celkem 15 pacientů bylo dlouhodobě léčeno diazoxidem (Proglidem 100 mg, cps.) v denní dávce 100–200 mg, přičemž se podařilo odstranit klinicky významné hypoglykémie. U jednoho pacienta bylo třeba provést totální pankreatektomie pro mikroadenomatózu, která nezabírala na diazoxid, kdežto u jiné pacientky s mikroadenomatózou bylo možné diazoxidem úspěšně odstranit hypoglykémie supresí aktivity zbývající části slinivky po předchozí hemipankreatektomii.

V uvedeném období zemřeli dva pacienti ještě před operací – zřejmě v důsledku protrahované noční hypoglykémie.

DISKUZE

Naše zkušenosti dokumentují úskalí diagnostiky i terapie organického hyperinzulinismu, které jsme získali na unikátním souboru pacientů s poměrně vzácným endokrinním onemocněním.

Diagnostika

Za základ pro diagnostiku organického hyperinzulinismu považujeme podrobnou analýzu klinického stavu pacienta. Již samotná správně zhodnocená anamnéza umožní pomyslet na toto onemocnění. Příznaky vyplývající z neuroglykopenie se vyskytují u více než 80 % pacientů (4), kdežto projevy autonomní stimulace bývají mnohem méně vyjádřené. Manifestaci neuroglykopenie považujeme za základní klinické kritérium, které jsme v našem souboru mohli pozorovat u všech pacientů. Část z nich proto byla v prvních fázích nemoci odesílána pro neurologické příznaky (bolesti hlavy, poruchy řeči, diplopii, rozmazané vidění, tranzitorní cévní mozkovou příhodu, křečové stavy až typický grand mal, poruchu vědomí aj.) či změny chování a nálady na neurologii či psychiatrii v domnění, že se jedná o onemocnění příslušného oboru. Teprve průkaz hypoglykémie při rozvinutých příznacích, které vznikly typicky spontánně nalačno, orientoval další vyšetření správným směrem. Whippleova trias (hypoglykémie, klinické projevy a úprava stavu po sladkém pokrmu) je stále důležitou charakteristikou v diagnóze organického hyperinzulinismu, i když ji lze mylně prokázat i u funkčního hyperinzulinismu, u něhož však obvykle chybějí příznaky z neuroglykopenie. Vedle hypoglykémie nalačno se však vyskytuje u pacientů s inzulinomem i postprandiální hypoglykémie (v 6 %) nebo kombinace obou (ve 21 %) (5).

Náhodně stanovená glykémie při klinických příznacích bývá u inzulinomu většinou nižší než 2,5 mmol/l. Nejdůležitějším testem je kontrolované hladovění s hodnocením průběhu glykémii a koncentrace inzulinu v séru. Pro význam v diagnostice inzulinomu jej podle našich zkušeností nelze nahradit žádným jiným vyšetřením. Klinické sledování vývoje stavu během hladovění a současně sledování glykémii jsou oporou v diferencially diagnostické úvaze. V našem souboru byla glykémie na konci testu nižší než 2,5 mmol/l u všech pacientů, přičemž test jsme ukončili u 85 z 105 (81 %) nemocných do 24 hodin, kdežto u všech kromě jednoho pacienta byl test ukončen do 48 hodin. V retrospektivní studii hodnotící test s hladověním u 23 pacientů s inzulinomem byl test ukončen do 24 hodin u 17 osob (74 %), do 48 hodin pak u 22 pacientů (95,7 %) (6).

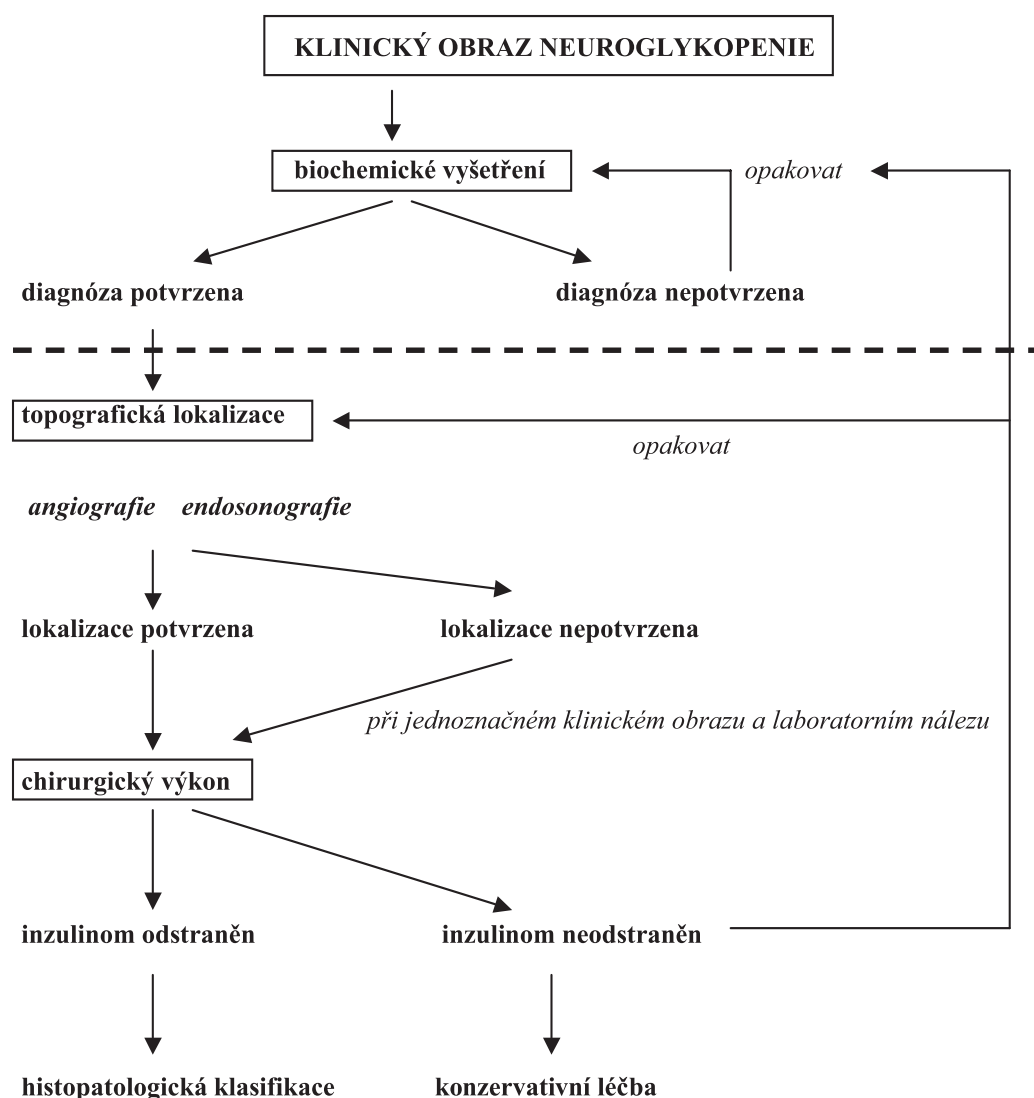
Pouze hypoglycemia factitia, kterou jsme diagnostikovali u několika pacientů v průběhu třiceti let, může velmi věrně napodobit inzulinom a je pak diagnosticky obtížné oba stavy odlišit. V případě, že pacient požil inzulinové sekretagogum (např. derivát sulfonylmočoviny), nelze odlišit hypoglycemia factitia od inzulinomu ani laboratorně (u obou je zvýšená koncentrace inzulinu i C-peptidu v séru), kdežto stanovení minimálního množství požitých sulfonylurey selhává. Naopak aplikace inzulinu vede k supresi C-peptidu a za této situace jde o jediný stav, kdy má stanovení C-peptidu význam pro diferencially diagnostiku hyperinzulinismu (7). Stav může být natolik přesvědčivý, že pacient je indikován k chirurgické revizi pankreatu (7).

Podrobnosti a další neinvazivní diagnostické testy jsou uvedeny v monografii, i když jejich provádění je prakticky nadbytečné a v algoritmu vyšetření se jimi nezpřesní diagnóza organického hyperinzulinismu (2).

Diagnóza organického hyperinzulinismu musí být jasná z klinického obrazu a laboratorního vyšetření při testu s hladověním. Pokud vznikly u našich pacientů jakékoliv pochybnosti, bylo třeba vyšetření opakovat.

Topografická (lokalizační) diagnostika se má provádět teprve tehdy, když klinicko-biochemický obraz svědčí pro organický hyperinzulinismus. **Diagnóza organického hyperinzulinismu (inzulinomu) se má tudíž stanovit před vyšetřováním jeho lokalizace.**

Sonografické vyšetření (transabdominální) většinou nezachytí více jak třetinu inzulinomů (8), ale v našem souboru byly ultrazvukem prokázány jen u 8 % pacientů. **Počítačová tomografie** poskytuje značně rozdílné výsledky (20–40%) a v našem souboru byla pozitivní jen v 22 %. Kombinací transabdominální ultrasonografie a počítačové tomografie se podařilo na jednom pracovišti dosáhnout senzitivity až v 84 %, ale jednalo se vesměs o větší inzulinomy (9). Podobně **nukleární magnetická rezonance** dosud nepřispěla podle literárních údajů větší měrou k diagnóze inzulinomů. Výsledky těchto metod jsou značně závislé na velikosti a vlastnostech, například na denzitě tkáně nádoru v porovnání s okolním parenchymem pankreatu.



Obr. 1. Algoritmus diagnostiky a léčby inzulinomu

Čárkovaná čára vyznačuje úroveň, na níž musí být rozhodnuto o diagnóze organického hyperinzulinismu a jeho chirurgickém řešení.

V diagnostice nesidiomů se stále více využívá **endoskopická ultrasonografie**, jejíž senzitivita je v případě inzulinomů 77–89 % (10, 11). V našem souboru jsme dosáhli u 43 pacientů až 39 (91 %) pozitivních výsledků, ale lokalizace byla potvrzena operačním nálezem u 33 (77 %) pacientů. Endoskopickou ultrasonografií lze doplnit tenkojehlovou aspirační cytologií. Jinou metodou je **oktrotidový scan** (scintigrafie somatostatinových receptorů), který bývá pozitivní jen asi u třetiny až poloviny pacientů, což je zřetelně méně než u gastrinomů. Somatostatinové receptory nebývají často přítomny na buňkách inzulinomu, a proto tato metoda není pro lokalizaci přínosem.

Další metodou je **arteriografie**, jejíž výtěžnost se udává mezi 40–60 % (12). V našem souboru jsme získali sice 45 % pozitivních výsledků před operací, ale při operaci byla potvrzena lokalizace jen u 64 % z nich. Na některých pracovištích se provádí **transhepatická katetrizace portálního řečiště** se separovaným náběrem vzorků krve z různých úseků portální žíly, v nichž se pak stanoví koncentrace inzulinu (12). Z jeho gradientu je pak možné stanovit regionální zdroj hyperinzulinémie. Ke zvýšení citlivosti metody se používá současně intraarteriální aplikace kalcia. Tento test je zřetelně specifičtější a vyšetření vede k lokalizačnímu průkazu inzulinomu u více než 90 % pacientů (13, 14).

Přes významný pokrok v zobrazovacích metodách platí, že diagnóza inzulinomů je založena na pečlivé analýze klinického obrazu podpořeného biochemickým průkazem hypoglykémie.

Jde tedy o diagnózu klinicko-biochemickou, která je předpokladem volby topografických vyšetření tvořících druhou fázi, a to tehdy, kdy se plánuje chirurgické řešení. Je zbytečné indikovat zobrazovací vyšetření ještě předtím, než je potvrzena diagnóza organického hyperinzulinismu, neboť negativní topografický výsledek vlastní diagnózu nemůže zpochybnit.

Naše zkušenosti s hodnocením nálezů zobrazovacích metod ukázaly rozdíly mezi nejpoužívanějšími technikami. Transabdominální sonografie byla pozitivní u 8 %, počítačová tomografie u 22 % a angiografie u 45 % pacientů s inzulinomem. U šesti z 39 pacientů (15 %) byl nález na angiografii falešně pozitivní, jak bylo doloženo později operačním a histopatologickým došetřením. Endoskopická ultrasonografie provedená v posledních patnácti letech u 43 pacientů přináší pozitivní výsledky u 91 %, takže se v našich podmínkách jeví tato metoda jako nejperspektivnější, i když lokalizace stanovená před operací byla shodná s operačním nálezem jen u 77 % pacientů. V řadě případů zůstává tedy lokalizace tumoru před operací nejasná a pak zbývá provést explorativní laparotomii (viz níže). Ke zpřesnění může přispět zřejmě jen invazivní vyšetření se stimulací kalciumem (13, 14).

Terapie

Léčba organického hyperinzulinismu je chirurgická, jen pokud to není možné, pak konzervativní. Úspěšnost chirurgické

gického řešení na pracovištích zabývajících se touto problematikou bývá vyšší než 80 %. Moderní chirurgické výkony umožňují cílenou enukleaci inzulinomu, kdežto dříve prováděné hemipankreatektomie jsou již výjimkou (15). Při operaci je třeba lokalizovat nádor, a to se daří palpací slinivky případně doplněnou peroperační ultrasonografií. Pokrokem je laparoskopické odstranění nádoru (16–18), kdy se většinou tumor tzv. enukleuje. Na rozdíl od inzulinomu je hemipankreatektomie či totální pankreatektomie indikována u difúzní mikronodulární hyperplazie ostrůvků, jejíž diagnózu však nelze provést bez předchozího histopatologického vyšetření, které se provede v průběhu operace. Přetrvávající hyperinzulinismus při difúzním onemocnění se musí řešit druhou operací v případech, kdy onemocnění neodpovídá na léčbu diazoxidem a pro těžké hypoglykémie je třeba provést totální pankreatektomii. Rozhodnutí je složitější v případě negativního peroperačního nálezu, kdy by měl indikující endokrinolog úzce spolupracovat s chirurgem a histopatologem tak, aby o řešení bylo rozhodnuto ihned při operaci. K tomu je nezbytně nutná znalost dosavadního klinického stavu pacienta, hormonální aktivity nádoru, a tím i závažnost hypoglykemických stavů ohrožujících zdraví pacienta. I pacienty s komplikacemi, u nichž je klasické operační řešení rizikové, je možné v současné době léčit pomocí etanolové ablace tumoru při použití endoskopické techniky (19).

V resekátu pankreatu s nesidiomem je třeba provést odpovídající histopatologické došetření v souladu s pravidly WHO klasifikace nádorů (20). Inzulinomy jsou sice definovány jako benigní novotvary, avšak v ICD-O klasifikaci jsou charakterizovány kódy 8151/1 (Insulin produkující „tumory“), popř. 8151/3 pro karcinomy. Makroskopicky jde zpravidla o opouzdřené tumory, v případě karcinomů i o objemnou rychle progresující masu (21). Nezbytné je imunohistochemické došetření, cca polovina tumorů jsou multihormonální. Prognostické faktory reprezentuje určení proliferativní aktivity (MIB-1) a angioinvasivity (CD31).

Z našich 105 pacientů vyšetřených pro organický hyperinzulinismus jsme indikovali k chirurgickému řešení celkem 95 pacientů. U 84 z nich (u 87,5 %) byl nalezen inzulinom, u dalších tří pacientů byla přítomna mikroadenomatóza. Lokalizace inzulinomu byla u 32 % pacientů v hlavě, u 27 % v těle slinivky a zbývajících 41 % inzulinomů bylo umístěno v ocasu slinivky. U 15 pacientů (22 %) z 69 operovaných byla neshoda s topografickou předoperační lokalizací tumoru, kdežto u dalších 26 pacientů (27 % z operovaných) se nepodařilo zobrazit před operací lokalizaci inzulinomu, z nichž však byl inzulinom odstraněn ve 22 případech. U tří pacientek byl tumor nalezen až při reoperaci. Maligní nález byl hodnocen histologicky u šesti pacientů (6,5 %). Celková úspěšnost operace byla v celém souboru u 88,5 %.

V případech, kdy se nepodaří chirurgicky odstranit inzulinom, nebo pacient není pro závažný zdravotní stav indikován k chirurgickému řešení (obr. 1), zbývá navrhnout konzervativní řešení spočívající jednak v režimových opatřeních, jednak v terapii diazoxidem. Pacientům se doporučuje diabetická dieta, neboť omezení jednoduchých cukrů podstatně snižuje stimulaci sekrece inzulinu, a tím zabraňuje vzniku následné hypoglykémie. Důležité je, aby pacient rozložil konzumaci stravy do více dávek včetně zařazení malého jídla v noci. Preventivní konzumace cukru (např. glukopuru) je nesprávná, neboť naopak u pacienta vyvolá hypoglykémii. Sladký pokrm je vhodný teprve v rámci terapie již rozvinutého hypoglykemického stavu. Druhým opatřením je vyloučení zvýšené fyzické námahy, která snadno vyvolá hypoglykémii.

Cílem farmakoterapie je snížit sekreci inzulinu diazoxidem (Proglycem, Schering Plough, 25 a 100 mg kapsle), derivátem thiazidu, který otvírá ATP-dependentní draslíkový kanál, což vede k hyperpolarizaci buněčné membrány a k zablokování vzestupu koncentrace intracelulárního kalcia s následnou inhibicí sekrece inzulinu. U většiny pacientů postačuje dávka 100–200 mg denně, zcela výjimečně vyšší. U některých pacientů nedochází k odstranění hypoglykemických

stavů ani při vysokých dávkách (tzv. non-respondéři) a pak je tato léčba zbytečná.

Na našem pracovišti bylo dosud dlouhodobě léčeno diazoxidem 15 pacientů, kteří nebyli z různých důvodů indikováni k chirurgickému řešení, nebo u nichž nebyl inzulinom nalezen (u pěti pacientů). U nich vedla tato léčba k odstranění fatálních hypoglykemií. Léčba diazoxidem u naší pacientky s mikroadenomatózou v průběhu dvaceti let dosud odstraňuje klinické známky hypoglykemií a umožňuje jí plnohodnotný život.

Dále se někdy používá somatostatin a jeho analoga s prodlouženým účinkem (oktreotid), které působí inhibičně na sekreci inzulinu, zejména při léčbě nesidioblastózy u dětí. U některých pacientů byl pozorován dokonce i pokles glykémie po oktreotidu, který je podmíněn současnou inhibicí glukagonu. Tato léčba je značně nákladná a většinou se používá dočasně před definitivním chirurgickým řešením.

Léčba inzulinomů má být vyhrazena specializovaným pracovištím, která se touto problematikou zabývají, neboť se tím předejde jak diagnostickým, tak terapeutickým problémům, které mohou tyto stavy způsobovat.

ZÁVĚR

Pro diagnózu organického hyperinzulinismu má zásadní význam pečlivě odebraná anamnéza, od níž se následně odvíjí laboratorní průkaz hypoglykémie a hyperinzulinémie v průběhu testu s kontrolovaným hladováním. Teprve prokázaný organický hyperinzulinismus má smysl vyšetřovat topograficky s ohledem na plánovaný chirurgický výkon. Z lokalizačních vyšetření se zatím jeví jako perspektivní endoskopická ultrasonografie doplněná dle možností i tenkojehlovou aspirační cytologií. Pokud se podaří získat materiál pro cytoblok, může být tumor i imunohistochemicky typizován.

I v případě negativního topografického nálezu je třeba provést revizi slinivky a peroperačně rozhodnout o typu výkonu, neboť část inzulinomů se daří lokalizovat až peroperačně a případně až podrobným histopatologickým došetřením. Konzervativní farmakologická léčba diazoxidem je určena pro pacienty s doloženou odpovědí na preparát, tedy s vymizením klinických hypoglykemií, u nichž se nepodařilo chirurgicky odstranit zdroj hyperinzulinémie nebo kteří nebyli operováni.

Pro diagnostiku a léčbu inzulinomu platí, že všichni členové týmu (endokrinolog, pracovníci zobrazovacích metod, chirurg a histopatolog) jsou erudovanými pracovníky se zkušeností s endokrinními nádory pankreatu, jejichž diagnostika i léčba má být tudíž prováděna na specializovaných pracovištích.

LITERATURA

1. Service FJ, McMahon MM, O'Brien P, Ballard DJ. Functioning insulinoma – incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 711–719.
2. Škrha J. Hypoglykemický syndrom, 1. vydání. Praha: Grada Publishing, 2001, 114 s.
3. Šrámková J, Páv J, Engelberth O. Inordinately high levels of serum immunoreactive insulin in monoclonal immunoglobulinemia. *Diabetes* 1975; 24: 214–224.
4. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinoma. *Am J Med* 1999; 106: 307–310.
5. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, Andrews JC, Lloyd RV, Service FJ. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1069–1073.
6. Quinckler M, Strelow F, Pilich M, Rohde W, Biering H, Lochs H, Gerl H, Strasburger CJ, Ventz M. Assessment of suspected insulinoma by 48-hour fasting test: A retrospective monocentric study of 23 cases. *Horm Metab Res* 2007; 39: 507–510.

7. Škrha J, Šindelka G, Melenovský V, Kábrt J. Od hyperinzulinismu k psychiatrii. Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa 1998; 1: 10–11.
8. Bottger TC, Weber W, Beyer J, Junginger T. Value of tumor localization in patients with insulinoma. World J Surg 1990; 14: 107–112.
9. Liu H, Zhang SZ, Wu YL, Fang HQ, Li JT, Sheng HW, Wang Y. Diagnosis and surgical treatment of pancreatic endocrine tumors in 36 patients: a single-center report. Chinese Med J 2007; 120: 1487–1490.
10. Rösch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV, Yasuda K, Heyder N, Palazzo L, Dancygier H, Schisdziarra V, Classen M. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. N Engl J Med 1992; 326: 1721–1726.
11. Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, Shahraeeni S, Ainechi S, Zeinali F, Kolahdoozan S. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. Endocrine 2007; 31: 238–241.
12. Vinik AI, Delbridge L, Moattari R, Cho K, Thompson N. Transhepatic portal vein catheterization for localization of insulinomas: a ten-year experience. Surgery 1991; 109: 1–11.
13. Guettier JM, Kam A, Chang R, Skarulis MC, Cochran C, Alexander HR, Libutti SK, Pingpank JF, Gorden P. Localization of insulinomas to region of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: The NIH experience. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 1074–1080.
14. Noldge G, Weber MA, Ritzel RA, Werner MJ, Kauczor HU, Grenacher L. Invasive diagnostic procedures for insulinomas of the pancreas. Radiologe 2009; 49: 224–232.
15. Šváb J, Pešková M, Krušina L, Škrha J, Šindelka G. Naše zkušenosti s chirurgickou léčbou inzulinomu. Rozhledy v chirurgii 2001; 80: 77–81.
16. Arbuckle JD, Kekis PB, Lim A, Jackson JE, Todd JF, Lynn J, Isla A. Laparoscopic management of insulinomas. Br J Surg 2009; 96: 185–190.
17. Luo Y, Liu R, Hu MG, Mu YM, An LC, Juany ZQ. Laparoscopic surgery for pancreatic insulinomas: A single-institution experience of 29 cases. J Gastrointest Surg 2009; 13: 945–950.
18. Šváb J, Škrha J, Gürlich R, Maruna P, Krška Z, Trča S, Hořejš J, Bárta M. Laparoskopická diagnostika a léčba organického hyperinzulinismu – naše první zkušenosti. Rozhledy v chirurgii 2005; 84: 70–74.
19. Deprez PH, Claessens A, Borbath I, Gigot JF, Maiter D. Successful endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation of a sporadic insulinoma. Acta Gastroenterol Belgica 2008; 71: 333–337.
20. De Lellis RA, Lloyd R., Heitz PU, Eng Ch.: Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press 2004.
21. Dušková J, Škrha J, Štolba P. Neuroendokrinní karcinom pankreatu se syndromem hyperinzulinismu. Čas Lék čes 1994; 133: 603–605.

Zprávy

SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH V PRAZE

Spolek lékařů českých v Praze pořádá v září a říjnu 2009 pravidelné přednáškové večery s diskuzí.

Začátek v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

DNE 14. ZÁŘÍ 2009

Přednáškový večer Gynekologicko-porodnické kliniky 2. LF UK a FN Motol
přednosta: prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc.

Fuchsův večer

Koordinátor: prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc.

1. L. Rob: Úvod (5 min)
 2. T. Binder: Diagnostika a léčba závažného peripartálního krvácení (15 min)
 3. P. Zaban: Současný pohled na péči o extrémně nezralého novorozence (15 min)
 4. R. Vlk: Možnosti predikace preeklampsie (15 min)
 5. J. Hořejš: Těhotenství a porody žen po operační korekci různých typů gynatrezií (15 min)
- Diskuze

DNE 21. ZÁŘÍ 2009

Přednáškový večer Chirurgické kliniky dospělých
2. LF UK a FN Motol
přednosta: prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.

Intenzivní péče v chirurgii

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.

1. J. Hoch: Úvod (5 min)
 2. J. Neumann: Chirurgická nebo mezioborová JIP? (10 min)
 3. M. Pelichovská: JIP? KAR? (10 min)
 4. Neumann: Metabolická a nutriční péče na chirurgickém JIPu (10 min)
 5. F. Pazdírek: Intenzivní péče při krvácení do GIT (10 min)
 6. O. Nyč: Infekce a chirurgický JIP (10 min)
 7. S. Smutný: Dva pohledy na pacienty chirurgického JIPu (10 min)
 8. V. Sýkorová: Nejlepším monitorem na JIPu je sestra (10 min)
- Diskuze

DNE 5. ŘÍJNA 2009

15. přednáškový večer Spolku bavorských internistů
předseda: Dr. Med. Wolf von Römer

Aktuální pokroky v onkologii/hematologii

Koordinátor: prof. Dr. med. Reiner Hartenstein (prezident Bavorské onkologické společnosti)

1. H. Stöckle, J. Zehner: Úvod (10 min)
 2. M. Hentrich: Cytokiny v léčbě nádorů s přihlednutím k faktorům stimulujícím trombocyty (15 min)
 3. M. Schlemmer: Molekulárně-onkologická léčba stromálních nádorů GIT (15 min)
 4. H. Menzel: Indikace a význam léčby transplantací kostní dřeně a kmenovými buňkami u hemostáz (15 min)
 5. S. Dusilová-Sulková: Sekundární hyperparatyreóza jako nemoc receptorů (10 min)
- Diskuze

DNE 12. ŘÍJNA 2009

Přednáškový večer Kliniky nefrologie IKEM
přednosta: prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Brodův večer

Novinky v nefrologii

Koordinátor: prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

1. O. Viklický: Úvod (5 min)
 2. K. Matoušovic: Vzpomínky na Jana Broda (10 min)
 3. O. Viklický: Prognostický vliv zánětlivého transkriptomu u IgA nefropatie (10 min)
 4. J. Slatinská: Chronická humorální rejeckce transplantované ledviny (10 min)
 5. S. Dusilová-Sulková: Sekundární hyperparathyreóza (téma se změní) (10 min)
 6. M. Bürgelová: Vliv použití imunosupresivní léčby na cirkadiální variabilitu krevního tlaku u pacientů po transplantaci ledviny (10 min)
 7. Š. Vítko: Výsledky dlouhodobého sledování dárců ledvín (10 min)
- Diskuze

DNE 19. ŘÍJNA 2009

Přednáškový večer Kardiologické kliniky IKEM
Přednosta: doc. MUDr. Josef Kautzner, CSc.

spolu s Klinikou kardiovaskulární chirurgie IKEM
Přednosta: prof. MUDr. Jan Pirk, DrSc.

Weberův večer Aortální stenóza

Koordinátor: prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc.

1. J. Kautzner: Úvod (5 min)
 2. T. Marek: Problematické indikace k náhradě aortální chlopně (15 min)
 3. J. Pirk: Chirurgická léčba aortální stenózy a typy chlopních náhrad (15 min)
 4. M. Želízko: Perkutánní implantace aortální chlopně (15 min)
 5. B. Janek: Vyšetřovací program u kandidátů perkutánní implantace aortální chlopně – multidisciplinární přístup (15 min)
- Diskuze

DNE 26. ŘÍJNA 2009

Přednáškový večer I. interní kliniky 1. LF UK a VFN
přednosta: doc. MUDr. Marek Trněný, CSc.
spolu s Ústavem hematologie a krevní transfuze Praha

Eiseltův večer Myelodysplastický syndrom

Koordinátor: MUDr. Anna Jonášová

1. M. Trněný: Úvod (5 min)
 2. R. Neuwirtová, Z. Zemanová, O. Fuchs, H. Bruchová: Regulace krvetvorby u MDS (10 min)
 3. M. Šišková, B. Novotná, R. Neuwirtová: Oxidativní poškození buňky v patogenezi MDS (10 min)
 4. A. Jonášová: Terapie nízké rizikových skupin MDS (10 min)
 5. J. Čermák, L. Nováková, D. Šponerová, M. Marková, J. Maaloufová-Soukupová: Terapie pokročilých forem MDS (10 min)
 6. M. Marková, A. Vítek, J. Čermák, V. Válková, D. Pohreich, P. Cetkovský: Transplantační léčba MDS (10 min)
- Diskuze

prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.
vědecký sekretář

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
předseda

Vybrané souhrny

Klimek L.

From scientific evidence to a potent modern-day treatment of today's allergic patients*Drugs of Today 2009; 45: 213–225.***Od vědeckého důkazu k moderní vysoce efektivní léčbě alergicky nemocných v současné době**

Stále narůstá počet důkazů, které ukazují, že většina pacientů s alergickou rinitidou je v současné době senzibilizována na více než jeden pouhý alergen. Důvodem je pravděpodobně trvalá expozice zvyšujícím se hladinám tradičních, ale i nových alergenů, a to od exotického ovoce až po zvířecí srsti. Tato expozici pak vyústí v manifestaci symptomatologie, která je v současné době trvalá a co do intenzity středně těžká až těžká. Konsekvantně tzv. iniciativa ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) doporučuje, že alergická rinitida by měla být klasifikována buď jako „intermitentní“, nebo „perzistující“ s odvozením od hloubky symptomů a dopadu tíže choroby na kvalitu života nemocných. Navíc tato iniciativa doporučuje hodnotit účinnost H₁-antihistaminik jakožto předmětu dlouhodobého hodnocení ve věci klinické účinnosti, bezpečnosti a farmakologických vlastností tak, aby plně docenila jejich efektivitu ve všech myslitelných směrech. Mezi v praxi dostupnými recentními antihistaminiky jsou analyzovány srovnávací studie s levocetirizinem, kde se poukazuje na to, že toto léčivo se jeví jako jedno z nejužitečnějších pro indikaci alergické rinitidy a chronické idiopatické urtiky. Důvodem je jeho všestranně příznivý farmakokinetický i farmakodynamický profil v porovnání s ostatními H₁-antihistaminiky – stejně jako jeho vysoká účinnost a dlouhodobá bezpečnost, a to jak u dospělých, tak i u dětí. Nadto je kontinuální terapie s levocetirizinem opravdu zjevně efektivnější než ta vedená v režimu dle potřeby, což se jeví jako odůvodněný přínos pro alergické pacienty dneška, kteří trpí stále častěji formami spíše perzistujícími a s těžší symptomatologií.

van der Vaart MG, Meerwaldt R, Reijnen MM, et al. Endarterectomy or carotid artery stenting: the quest continues*Am J Surg 2008; 195: 259–269.***Endarterektomie nebo stentování karotid: hledání pokračuje**

Karotická endarterektomie (CEA) je stále považována za „zlatý standard“ léčby pacientů s významnou karotickou stenózou, neboť se jasně osvědčila během posledních dekád.

Avšak v poslední době se stále více také zavádí endovaskulární techniky. Takovou metodou je například stentování karotických arterií (CAS), která je i výzvou v kompetici o nejlepší léčebný postup pro tyto nemocné oproti klasické CEA. Tento přehledový článek prezentuje rozvoj a perspektivy CAS dle nejnovějších referencí a výsledků recentních randomizovaných studií. Zpracována byla data nejen z databáze PubMed, ale i Cochrane se zvláštním zaměřením na klíčové otázky jak CEA, tak i CAS. Analýza CEA versus CAS jasně prokázala signifikantně vyšší riziko smrti nebo mozkové příhody jakožto následné komplikace po výkonu na cévě u endovaskulární léčby CAS versus CEA (9,6 % vs. 3,9 %!). To se projevilo zejména u pacientů s těžší symptomatickou stenózou v období 30 dnů následně po výkonu.

Resumé: Metoda CAS ukázala, že může být efektivní v terapii karotických stenóz. Avšak v současné době neexistuje žádný důkaz, že CAS poskytuje lepší výsledky v prevenci mozkových příhod než CEA.

Ahmet I, Spangler E, Shukitt-Hale B, et al. Blueberry-enriched diet protects rat heart from ischemic damage*PLoS One 2009; 4: e5954 (Laboratory of Cardiovascular Science, NIH, Baltimore, Maryland, USA).***Diety bohaté na borůvky chrání králičí srdce před ischemickým poškozením**

Předmětem experimentální studie na zvířecím modelu bylo zhodnotit kardioprotektivní vlastnosti diety bohaté na borůvky. Tyto bobule jsou dostupným přírodním produktem s velmi vysokou antioxidační kapacitou, a mohou tedy sehrát významnou protektivní roli před účinkem reaktivních forem kyslíku v rozvoji myokardiálního poškození na základě ischemie. Předmětem posuzování byly kardiomyocyty získané z mladých samčích králíků. Detailní zkoumání prokázala, že trvalé podávání (3 měsíce) diety bohaté na borůvky (nebo její vysazení) po srdečním infarktu oslabilo (nebo akcelerovalo) počet postmyokardiálních remodelací a infarktových expanzí.

Resumé: Dieta bohatá na borůvky skutečně chránila myokard před poškozením indukovaným ischemií a demonstrovala potenciál k oslabení rozvoje postinfarktového chronického srdečního selhání.

*doc. MUDr. Petr Čáp, PhD.
Nemocnice Na Homolce
150 30 Praha 5, Rentgenova 2
e-mail: petr.cap@homolka.cz*

Zprávy

CENU ČLS JEP
PRO ROK 2009 ZÍSKAL
PROF. MUDr. JIŘÍ TICHÝ, DrSc.

Cena J. E. Purkyně je nejvýznamnější ocenění, které Česká lékařská společnost J. E. Purkyně (ČLS JEP) uděluje členům společnosti již od roku 1962. Kandidáty na ocenění navrhuje odborné společnosti ČLS JEP, respektive regionální spolky lékařů a konečný výběr laureáta provede tajným hlasováním předsednictvo ČLS JEP. Slavnostní předání



Profesor MUDr. Jiří Tichý, DrSc.
s Cenou J. E. Purkyně

se tradičně uskutečňuje v rámci tzv. Purkyňova dne, který se koná – letos již po jednapadesáté – na zámku v Libochovicích, rodišti tohoto významného vědce a lékaře. Cenu pro daný rok získává zpravidla jeden, zcela výjimečně dva lékaři. Držitelem Ceny J. E. Purkyně pro rok 2009 se stal prof. MUDr. Jiří Tichý, DrSc., emeritní přednosta Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN Praha, který ji 24. června převzal od předsedy ČLS JEP prof. MUDr. Jaroslava Blahoše, DrSc.

Prof. MUDr. Jiří Tichý, DrSc. se narodil 6. dubna 1929 v Praze. V roce 1953 promoval na Fakultě všeobecného lékařství UK v Praze a poté několik let pracoval na neurologickém oddělení primáře Ponči v Ústí nad Labem, v letech 1955–1957 jako neurolog v sanatoriu Imperial v Karlových Varech. V roce 1957 získal místo sekundáře na Neurologické klinice v Praze u akademika Kamila Hennera, ale po 6 týdnech nastoupil dvouletou základní vojenskou službu, pracoval jako neurolog v Terezíně. Po návratu na kliniku získal místo vědeckého pracovníka v laboratoři pro patofyziologii nervové soustavy, kde se systematicky věnoval studiu lipidů v mozkomíšním moku a jejich srovnávání s lipidy séra. Je autorem originálních metod extrakce likvorových lipidů, chromatografie polárních a neutrálních lipidů na tenkých vrstvách s kvantitativní densitometrií

a pokračovatelem ve vedení školy, k níž v současnosti patří řada významných odborníků v neurologii a v neurověděch.

V roce 1990 byl profesorem Jiří Tichý jmenován přednostou Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN. V době jeho přednostování bylo v prostorách neurologické kliniky vybudováno oddělení magnetické rezonance a otevřena jednotka intenzivní péče. V roce 1990 byl také zvolen prvním porevolučním děkanem 1. LF UK.

Cenné zkušenosti a poznatky, které neustále rozšiřoval, získal především za svého ročního pobytu v Göteborgu a později jako visiting prof. na stejném pracovišti. Publikoval řadu prací o složení mastných kyselin v jednotlivých třídách lipidů, jež zkoumal pomocí tenkovrstevné a plynové chromatografie. Je autorem či spoluautorem několika monografií, z nichž nejaktuálnější je Neurologie z roku 2002 (Nevšimalová, Růžička, Tichý) vydaná pražským nakladatelstvím Galén. Mezinárodního uznání došel zejména jeho způsob chromatografického dělení esterů cholesterolu podle stupně nenasycenosti mastných kyselin. Sám ale považuje za nejpůvodnější práce o menším výskytu arteriosklerózy u osob s karcinomy, jak zjistil na základě 6500 pitev ve II. patologicko-anatomickém ústavu UK a publikoval v roce 1952.

Z jeho mimolékařských aktivit je třeba připomenout hru na trubku a dlouholeté vedení populárního Dixielandu 1. lékařské fakulty UK.

Pana profesora Jiřího Tichého jsme se zeptali:

Co Vás přivedlo k medicíně?

V posledním roce gymnázia jsem změnil původní záměr studovat techniku. Měl jsem



Profesor Jiří Tichý (vpravo) přijímá první gratulace od předsedy ČLS JEP prof. Jaroslava Blahoše (vlevo) a místopředsedy společnosti prof. Vladimíra Paličky.

pocit, že nejsem dost dobrý v matematice, a začala mne víc a víc zajímat medicína.

Co považujete ve svém oboru za „převratný“ objev či přínos?

Jsou to nepochybně funkční zobrazovací metody, které umožňují nejen neurologům a neurochirurgům „nahlédnout“ do mozku, ale i obrovský rozvoj poznání v neuropsychologii, psychiatrii a celkově v neurověděch.

Jak relaxujete a co máte rád?

Kromě již zmíněné dixielandové hudby, kterou aktivně provozujeme během roku, je to rekreace na chalupě o prázdninách a víkendech. Rád poslouchám vážnou hudbu, miluji Händla, Mozarta, Mahlera a Beethovena.

heg, foto www.cls.cz

Tab. 1. Nositelé Ceny J. E. Purkyně ČLS JEP od roku 1962

1962	prof. J. Vaněk	1989	akademik J. Zachar
1963	prof. V. Vortel	1990	prof. J. Švejcár
1964	MUDr. Z. Richter	1991	prof. B. Niederle
1965	doc. Z. Mařátka	1992	prof. J. Antal
1966	MUDr. B. Mossinger	1993	prof. J. Král
1967	doc. Š. Šita	1994	prof. Z. Mařátka
1969	prof. V. Kruta	1995	prof. O. Gregor
1970	prof. A. Fingerland	1996	prof. O. Schüick
1971	prof. T. R. Niederland	1997	MUDr. J. Liška
1972	akademik J. Čharvát	1998	prof. E. Černý,
1973	akademik J. Cerveňanský	1999	prof. L. Vyhnanek
1974	akademik V. Laufberger	2000	prof. J. Blahoš
1975	prof. M. Ondřejíčka	2001	prof. M. Šamánek
1976	prof. F. Herles	2002	prof. L. Sazama
1977	prof. J. Michalíková		prof. R. Petr.
1978	prof. J. Mašek	2003	prof. J. Procházka
1979	akademik M. Thurzo	2004	doc. I. Přerovský
1980	akademik J. Houštek	2005	prof. V. Špičák
1981	prof. B. Špaček	2006	prof. M. Hájek
1982	prof. J. Rusnák		prof. K. Lewit
1983	prof. D. Dieška	2007	prof. J. Kos
1984	prof. J. Dobiáš		prof. L. Chrobák
1985	prof. J. Hořejší	2008	prof. T. Fučíková
1986	prof. J. Homolka	2009	prof. J. Tichý
	akademik K. Šiška		
1987	MUDr. J. Mariányi		
1988	prof. S. Věšín		

OD SMRTI J. E. PURKYNĚ
UPLYNULO 140 LET

Dne 28. července letošního roku uplynulo 140 let od smrti českého vědce, fyziologa, anatoma, biologa, filozofa a humanisty Jana Evangelisty Purkyně. Česká lékařská společnost J. E. Purkyně si toto výročí připomněla již 11. května 2009 slavnostním večerem v Lékařském domě. Odborný pro-

gram zaměřený na výzkum v oblasti fyziologie symbolicky zajistil pro tento večer Fyziologický ústav 1. LF UK a Spolek lékařů českých Praha ČLS JEP.

Další vzpomínka na tohoto významného českého vědce, který se kromě jiného významně zasloužil o založení Spolku lékařů českých a Casopisu lékařů českých v roce 1862 a který si svými vědeckými objevy, organizačními počiny a neúnavnou

výchovnou a vlasteneckou činností zajistil nesmrtelnost, je plánována v podzimních měsících do Blatné, kde si mladý J. E. Purkyně obstarával finanční prostředky na své živobytí výchovatelkou činností výukou syna barona Hildprandta.

V současnosti je ve spolupráci s Nakladatelským a tiskovým střediskem ČLS JEP připravována Pamětní brožura na J. E. Purkyně.

heg

Kniha

**Matoušovic Karel, Rychlík Ivan,
Dusilová-Sulková Sylvie (eds.)**
HEREDITATIS PETITIO ČESKÉ
NEFROLOGIE

Praha: Tigris 2009, 456 s., cena neuvedena. ISBN 978-80-903750-8-6.

Monografie Hereditatis petitio české nefrologie (Přihlášení se k odkazu české nefrologie) vzniklá zásluhou tří editorů za přispění přes 130 autorů představuje neobyčejně cenné dílo osvětlující četné stránky české nefrologie. Postihnout historii a vývoj oboru formou historicky věrné studie je úkol nadmíru nesnadný a vyhnout se osobnímu pohledu autora je téměř nemožné. Editoři se proto rozhodli oslovit nefrology a pamětníky z jednotlivých velkých i menších nefrologických pracovišť a dialyzačních center s žádostí o sepsání příspěvků o vývoji oboru v místě jejich působení. Podařilo se tak zachytit historii a vývoj nefrologie v našem státě s řadou zajímavých podrobností, které by byly časem jistě zapomenuty.

V první polovině 20. století problematika onemocnění ledvin tvořila součást vnitřního lékařství. Začátkem 50. let vznikla volná sdružení lékařů zabývajících se chorobami ledvin v nemocnicích na Karlově náměstí a v Krči s pravidelnými semináři. Snaha o vytvoření odborné nefrologické společnosti vedla ke vzniku nefrologické komise při Internistické sekci ČLS JEP, kdy u kolébky stáli M. Chytil, J. Brod, L. Hradcová, O. Schüick a další. V roce 1962 vznikla Nefrologická sekce ČLS JEP (do prosince 1968 měly odborné společnosti název sekce ČLS JEP) a od roku 1969 Nefrologická společnost, která jako Československá nefrologická společnost ČLS JEP sdružovala až do rozdělení Československa v roce 1993 Českou a Slovenskou nefrologickou společnost. V roce 2002 se společnost osamostatnila jako Česká nefrologická společnost o.s., nezávislá na ČLS JEP, což mělo mimo jiné hlavně ekonomické výhody.

O vývoj nefrologie, dialyzační léčby a transplantací se zasloužily především fakultní a velké nemocnice. Ve Všeobecné fakultní nemocnici (VFN) se problematice nefrologie věnovaly především I. a II. interní klinika. Na I. interní klinice to byl Jan Brod, významný představitel české a světové lékařské vědy, aktivní účastník zahraničního odboje, první předseda České nefrologické společnosti a pozdější ředitel Ústavu pro choroby oběhu krevního (ÚCHOK). Díky svému odbornému věhlasu navázal bohaté styky s předními evropskými a světovými

nefrology. Zasloužil se o uspořádání II. kongresu Mezinárodní nefrologické společnosti (ISN) v Praze v roce 1965. Jako jeden z iniciátorů vzniku „2000 slov“ se musel v roce 1968 uchýlit do emigrace. Funkčním vyšetřením ledvin se na klinice zabýval Otto Schüick. Na II. interní klinice provedla první dialýzu pro akutní selhání ledvin při otravě sublimátem skupina M. Chytila v roce 1955 Alwallovým dialyzátorem. Přístroj byl získán ze Švédska zásluhou S. Dauma, tehdy ještě medika, a byl jím uveden do chodu. V roce 2003 vznikla ve VFN 1. LF UK klinika nefrologie, přednostka V. Tesař. Jedním z nejvýznamnějších nefrologických a dialyzačních pracovišť v České republice bylo interní oddělení Strahov za přednostství A. Válka, dlouholetého předsedy České nefrologické společnosti, který jako předseda společnosti pokládal sledování a rozvoj dialyzační aktivity za svou nejvýznamnější činnost. Pro Prahu se mu podařilo získat konání kongresů evropských společností EDTA/EDTNA (1980) a ESAO (1988). Dále zde pracovala Sylvie Sulková, která se zabývala peritoneální dialýzou a kostní nemocí. Ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové je vývoj nefrologie a dialyzační léčby neodmyslitelně spojen se jménem Josefa Erbena, který uskutečnil první dialýzu v roce 1958. Erben navrhl s J. Grohem a uvedl do chodu celokovový dialyzátor (1961). Podílel se na vyrobě prvního československého prototypu, tzv. hradecké dialyzačního systému (HDSy) v ZVÚ v Hradci Králové (1968) s centrálním ovládním, který umožnil simultánní dialyzační léčbu na šesti lůžkách. HDSy byl používán v dialyzačních střediscích nejen u nás, ale i na Slovensku, v NDR a Maďarsku. Na MZd dosáhl schválení pravidelné dialyzační léčby u nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Jeho světovou prioritou byla kanylace podklíčkové žíly. Po jeho odchodu byl otevřen ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové nový pavilon dialýzy s 24 lůžky pro chronickou dialýzu (2001 – P. Fixa).

Významnou roli v rozvoji dialýzy v našem státě sehrálo rovněž plzeňské pracoviště zásluhou Karla Opatrného sen., úspěšného organizátora konferencí dialyzačních a transplantačních pracovníků, s první dialýzou v roce 1969. V dalších letech byly v Plzni zavedeny další metody nahrazující funkci ledvin, kde plzeňské pracoviště bylo jedním z prvních, nebo i první u nás. Pokračovatelem jeho práce a snah byl jeho předčasně zesnulý syn Karel Opatrný jun., významně velmi aktivní a úspěšný pracovník. Jeho

hlavním zájmem byla biokompatibilita dialyzačních systémů.

Ve Fakultní nemocnici v Olomouci byla první hemodialýza provedena v roce 1964, peritoneální dialýza v roce 1992 a transplantace v roce 1984. Pro Jihomoravský kraj se stala centrem pro dialýzu FNŠP, dnes Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, s první hemodialýzou v roce 1971 a první transplantací v roce 1972. Dalšími dialyzačními středisky (DS) jsou dnes DS v Brně Bohunicích, DS INNEF Mendelovy nadace a dětské DS při II. dětské klinice FN. Rozvoj dialyzační aktivity v Brně je spojen s D. Sobotovou, dlouholetou členkou výboru ČNS (1981–1996).

Kromě již zmíněných DS pracuje v České republice dnes dalších 76 DS včetně devíti v Praze a tří v Ostravě.

V dalším období, hlavně po roce 1990, byly na jednotlivých DS zaváděny další moderní metody očišťování krve. Počet ročních dialýz na některých pracovištích jde do tisíců, výrazně stoupl počet renálních biopsií a transplantací ledvin. Dětské nefrologii se od 50. let věnovala L. Hradcová.

Výzkumné ústavy – nefrologická skupina v ÚCHOK, VÚET, IKEMu, experimentální nefrologie ČSAV a jejich pracovníci významně přispěli k řešení otázek patofyziologie, kliniky a terapie ledvinových onemocnění. O vzdělávání v nefrologii se zasloužila subkatedra IPVZ se zapojením do výuky předních nefrologických odborníků z České republiky. Článek J. Jirky nás zasvěceně seznamuje se zasahováním stranických orgánů do chodu a života ústavů a jejich pracovníků do roku 1989.

Podrobná kapitola s četnými vyobrazeními je věnována vývoji hemodialyzačních přístrojů a hemodialyzačních zařízení (F. Lopot). Jsou uvedeny další cenné přístroje umožňující bezpečnou dialýzu. Zmíněny jsou rovněž speciální techniky pro kontinuální mimotělní očištění krve (CVUA a CVUHD) a techniky peritoneální dialýzy. Renální biopsie se stala „zlatým standardem“, „světlem v temnotách“ v diagnostice parenchymatózních a glomerulárních renálních postižení a při posuzování rejekce transplantované ledviny (P. Rosmann) s použitím elektronové mikroskopie. Zavedení imunohistochemie přineslo nové poznatky o renální patologii. První transkutánní biopsii ledvin provedl v ÚCHOK v Krči J. Brod (1960) a dnes se provádí v České republice na 27 pracovištích. Významnou terapeutickou metodou u nemocných s nezvratným onemocněním ledvin se stala transplantace. První přibuzenskou transplantaci provedla hradecká skupina

na (J. Procházka, J. Šváb, P. Navrátil sen., R. Klen, J. Erben). Technicky byl problém zvládnut dokonale, ledvina byla funkční hned po operaci, ale nemocná zemřela na endogenní sepsi při těžkém útlumu po celotělovém ozáření. Systematicky se transplantacím věnovalo od roku 1966 pracoviště v Krči. Bylo třeba vyřešit celou řadu problémů týkajících se imunoprese, infekce, rejekce a dalších komplikací, aby se transplantace ledviny stala bezpečnou metodou.

Pro rozvoj nefrologie, hemodialýzy a transplantace ledvin byl důležitý vznik odborné nefrologické společnosti a aktivita jejích členů od Nefrologické sekce ČLS JEP s pořádáním pracovních schůzí a téměř pravidelnou účastí světových nefrologů po vznik Československé nefrologické společnosti (ČsNS ČLS JEP). V 70. a 80. letech minulého století došlo k určité stagnaci s omezením výjezdů členů společnosti na stáže a kongresy na západě. Kontakty se udržovaly hlavně zvaním významných nefrologů na pracovní schůzce společnosti. Po revoluci v roce 1990 byl demokraticky zvolen nový výbor společnosti se dvěma komisemi – transplantační a preventivní nefrologie. Bouřlivě se rozvíjí síť dialyzačních středisek. V rámci společnosti vzniká Klub mladých nefrologů a Dialyzační klub. Česká

nadace pro nemoci ledvin, vzniklá v Praze v roce 1999, se trvale zabývá činnostmi majícími za hlavní cíl pomoc nemocným s chorobami ledvin. K čistě odbornému zaměření společnosti přistupují po roce 1990 často složitá jednání se zdravotními pojišťovkami (především VZP) a MZd o úhradě léků a poskytování dialyzační péče, distribuování erythropoetinu a přístrojů. Zároveň však dochází k rozvíjení mezinárodních kontaktů s pořádáním mezinárodních kongresů, konferencí a symposií, o kterých je podrobně pojednáno v samostatných sděleních. (Konference EDTNA/ERCA se v roce 2008 v Praze zúčastnilo 2300 delegátů). Významnou aktivitou je konání postgraduálních kurzů na evropské úrovni, pro které se vžil název Nephrology Winter School. Cennou součástí monografie je seznam výborů ČNS od roku 1958, Čestných členů ČsNS ČLS JEP, ČNS JEP a ČNS o. s., úplný seznam kongresů, konferencí a symposií ČsNS a ČNS. Svým počtem překvapí přehled monografií českých nefrologů i počet českých časopisů zabývajících se nefrologií, případně hypertenzí a nefrologií. (NEFRO – informační bulletin ČNS, Aktuality v nefrologii, Kidney and Blood Pressure Research, Postgraduální nefrologie, česká verze Current Opinion in Hypertension and

Nephrology a Pokroky v oboru nefrologie).

Nezastupitelnou roli v rozvoji dialyzačního a transplantačního programu a v péči o nemocné s chorobami ledvin mají zdravotní sestry. Stalo se to podnětem pro vznik sesterské sekce při ČNS s významnou aktivitou a s napojením na mezinárodní společnosti (EDTA/ERCA).

Samostatná stať je věnována vývoji nefrologie na Slovensku, o který se zasloužili hlavně R. Dzúnik (Bratislava) a M. Mydlík (Košice) v úzké spolupráci s českými nefrology (J. Brod, J. Jirka, A. Válek, J. Erben). Četné, většinou barevné, fotografie a kopie historických dokumentů přispívají k výpravosti knihy a věrohodnosti textu.

Editoři se velkou měrou zasloužili o to, že čtenáři se dostává do rukou publikace, která dokumentuje, že česká (československá) nefrologie se čestně zapsala do světových dějin oboru. S knihou by se měl seznámit každý lékař zabývající se nefrologií, neboť, jak praví francouzský filozof Auguste Comte (1798–1857): „Není možné dobře poznat některou vědu, neznáme-li její historii.“

*prof. MUDr. Ladislav Chrobák, CSc.
Kabinet dějin lékařství LF UK
v Hradci Králové*

IX. ROČNÍK GASTROENTEROLOGICKÉHO SYMPOZIA

Tradiční znělkou a úvodním slovem odborného garanta symposia, primáře endoskopického centra Brno – Bohunice prof. MUDr. Aleše Hepa, CSc., byl zahájen další ročník Motilitního symposia, který se konal 25. června 2009 v budově kongresového centra Veletrhy Brno a.s. Na akci České gastroenterologické společnosti ČLS JEP pořádané Lékařskou fakultou Masarykovy univerzity v Brně, Klinikou geriatry a praktického lékařství a Endoskopickým centrem Fakultní nemocnice Brno – Bohunice se sešlo na osmdesát lékařů a neméně zdravotních sester. Organizační pracovní skupinu pod vedením prof. A. Hepa tvořili prim. MUDr. Karel Lukáš, CSc. ze IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN Praha a lékaři fakultní nemocnice Brno – Bohunice as. MUDr. Jiří Dolina, PhD. a as. MUDr. Radek Kroupa. Konferenci zajistily Veletrhy Brno a.s., hlavním sponzorem symposia byla již tradičně firma Zentiva. Jako vystavovatelé se účastnily firmy Abbott, Nycomed, Comesa a Medimport. Hlavní téma letošního ročníku gastroenterologického symposia

znělo: „Funkční porucha GIT – změna pohyblivosti, odchylka v příjmu stravy?“

Odborný program se sestával z 13 přednášek prezentovaných odborníky z fakultních nemocnic Brno – Bohunice, Praha – Motol, Ostrava, Hradec Králové, Všeobecné fakultní nemocnice Praha a Klinického centra ISCARE. Nejvíce skloňovaným tématem byla obezita. Výskyt tohoto onemocnění v celém světě výrazně stoupá a v České republice v současné době trpí nadváhou či obezitou více než 52 % lidí v dospělém věku. Možnosti konzervativní léčby obezity představila na sympoziu MUDr. Petra Šrámková z Centra pro léčbu obezity ISCARE, Endoskopickou terapií obezity se ve své prezentaci zabýval MUDr. Evžen Machytka z ostravské fakultní nemocnice, MUDr. Vladimír Procházka se ve svém příspěvku věnoval chirurgické léčbě morbidní obezity a od MUDr. Naděždy Machkové si mohli účastníci vyslechnout přednášku na téma „Obezita a GERD“. Témata se samozřejmě netýkala pouze obezity. MUDr. Jiří Dolina seznámil účastníky s novými vyšetřovacími metodami v gastroenterologii a o farmakoterapii onemocnění trávicího traktu digestiv hovořil doc. MUDr. Vladimír Zbořil. Podle

ohlasů účastníků měla největší úspěch prezentace doc. dr. Pavla Koláře a Mgr. Petra Bitnara z rehabilitační kliniky FN Motol „Vztah pohybové soustavy a funkčních poruch horního GIT“. Mgr. P. Bitnar zaujal účastníky prezentací výsledků výzkumu zaměřeného na vztah mezi pohybovým aparátem a dysfunkcemi v oblasti jícnu a žaludku. Jeho poutavá přednáška potvrdila úzké funkčně-reciproční a biomechanické vztahy mezi pohybovým systémem a GIT a poukázala na fakt, jak lze současnou RHB léčbou přispět v komplexní léčbě GIT chorob. Symposium bylo rozděleno do tří přednáškových bloků, přičemž po každém z nich následovala diskuze. Účast na sympoziu byla ohodnocena kredity v rámci celoživotního vzdělávání lékařů a zdravotních sester.

Termín X. motilitního symposia byl stanoven na 22. června 2010 opět do Brna.

Registrace účastníků bude probíhat prostřednictvím webového formuláře na stránkách www.motilitnisympozium.cz, na nichž zájemci o účast průběžně naleznou veškeré aktuální informace k příštímu ročníku.

Lenka Kopčáková

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

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.cls.cz/nts/casop/lekari/lekari.asp>). Příslušná částka bude fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku. Rukopisy s dedikací bez příložené 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: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel./fax: 224 266 226 (Marcela Havlíková), e-mail: havlikova@cls.cz.

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Je vydáván Českou lékařskou společností J. Ev. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním a přísně 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, kauzistiky, články o pre- a 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 – publikovány v plném překladu v Čas Lék čes 2000; 139(1): 31.

OBEČNÉ 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 **papírové formě** ve formátu A4 a celý **text, tabulky, obrázky, fotografie i seznam použité literatury včetně příloh také na CD nebo disketě 3,5"** (Word 6.0/95 a vyšší verze). Text, který má být zvýrazněn, podtrhněte, text, který má být vysázen kurzívou, podtrhněte vlnkou. **Text v elektronické podobě graficky neupravujte!** Pro urychlení komunikace **uvádějte e-mailovou adresu a telefonní číslo**.

Redakce netrvá na imprimatur vedoucího pracoviště. **K originálu rukopisu přiložte prohlášení podepsané všemi uvedenými autory**, že splňují požadavky autorství a že souhlasí s jeho uveřejněním v předkládaném znění.

Při autoršské korektuře není dovoleno měnit ani doplňovat text. Korekturu je nutné provést podle platných korektorských značek (CSN 88 0410). **Korektury vraťte obratem, nejpозději však do 8 dnů od data odeslání z redakce**. Na pozdější autoršské korektury nemůže být brán z časových důvodů zřetel.

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

Výsledky chemických, fyzikálních i klinických vyšetření se uvádějí v jednotkách SI normy (Système international de 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.**

TABULKY

Rozsáhlé tabulky přeplněné daty nebudou přijaty. Každá tabulka musí být opatřena 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. Označte horní okraj obrázku. Médium (disketu, CD...) označte jménem autora a názvem práce. **Autor je povinen zavit dokumentaci osobních iniciál pacienta. Číslo obrázku (grafu) musí být uvedeno na příslušném místě v textu.**

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 hraří autoři sami** (2000 Kč za jednu tiskovou stranu). **Obrazová dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle.**

LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. **Citace uvádějte v pořadí, v jakém se vyskytují v textu**. V textu citace vyznačte číslem z závorce, např. (1). Vyhýbejte se odkazům na abstrakta; tzv. „nepublikovaná pozorování“ a „osobní informace“. Správnost odkazu (citace) by měla být ověřena. **Při citacích upřednostňujte domácí autory a publikace před zahraničními.**

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

1. **Domínek J, Žáček P.** Chirurgie srdečních chlopní (...nejen pro kardiochirurgy) ve 200 vyobrazeních. Praha: Grada Publishing 2008.
2. **Jiskra J.** Autoimunitní polyorgánové syndromy. In: Límanová Z, et al. Trendy současné endokrinologie, Štítná žláza. Praha: Galén 2006; 227–237.
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; 5–15.
4. **Goetz P, et al.** Hrozí zneužití – diskreditace lékařské genetiky. Čas Lék čes 2008; 147: 159–161.

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.

ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

AKTUÁLNÍ TÉMA, PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK, FARMAKOTERAPIE, KAUZISTIKA, SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Titulní strana: krátký, výstižný název práce; zkratka jména, příjmení autora/ů; úřední název pracoviště.

Souhrn: 1x česky, 1x anglicky, max. rozsah 200 slov bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

Vlastní text – seznam použitých zkratk – literatura – poděkování.

Adresa pro korespondenci: 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: 1x česky, 1x anglicky, max. rozsah 200 slov s následujícím členěním:

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.

Adresa pro korespondenci: celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Všechny rukopisy typu původní práce a vyšetřovací metody jsou od 1. ledna 2008 redakcí 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

Adresa pro korespondenci: celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

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

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

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

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu:

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

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

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

e-mail: horak@fnkv.cz

Laureáti Nobelovy ceny

Nobelovu cenu za rok 1959 získali za objev mechanismů biologické syntézy ribonukleové a deoxyribonukleové kyseliny Severo Ochoa a Arthur Kornberg.

SEVERO OCHOA

(1905–1993)

Nejmladší ze sedmi dětí právníka a podnikatele téhož jména a Carmen rozené de Albornoz přišel na svět 24. září 1905 v městečku Lueca na pobřeží severošpanělské Asturie. Bylo mu sedm let, když otec zemřel a osiřelá rodina se přestěhovala do Málagy. Zde vychodil Severo školy včetně bakalářského Instituto de Bachillerato de Málaga, kde ho profesor chemie Rodejas přivedl k tak živému zájmu o přírodovědu, že chlapec začal studovat dílo jediného španělského nositele Nobelovy ceny (NC) za některou z věd Santiaga Ramóna y Cajala (1852 až 1934, NC 1906). Když pak v roce 1921 jako šestnáctiletý dosáhl bakalářského titulu, věnoval další rok přírodovědě, než se zapsal na lékařskou fakultu v Madridu – ke svému zklamání právě poté, co tam sedmdesátiletý Ramón y Cajal své působení profesora histologie a patologické anatomie skončil. Severovým snem byl laboratorní výzkum, jeho nejoblíbenější knihou se stala Arthusova učebnice fyziologie. Na katedře fyziologie, jejímž přednostou byl prof. Juan Negrín y López (1892–1956), začal pracovat na konci druhého ročníku, od třetího ročníku jako asistent. Léto 1927 strávil u prof. Diarmida Noëla Patona (1859–1929) na Ústavu fyziologie Glasgowské univerzity, o rok později navštívil v Ústavu císaře Viléma pro biologii v Berlíně-Dahlemu prof. Otto Fritze Meyerhofa (1884–1951, NC 1922). V roce 1929 pak získal v Madridu doktorát lékařství s vyznamenáním.

Téhož roku publikoval práci věnovanou funkci a metabolismu kreatinu a kreatininu (A Micro Method for the Estimation of Total Creatinine in Muscle. *J Biol Chem* 1929; 81(2): 351–357 (s Valdecasasem)) a v letech 1929 až 1931 jako stipendista Španělské rady pro vědecký výzkum studoval biochemii a fyziologii svalového stahu u Meyerhofa v Berlíně a pak v Heidelbergu, kam byl Meyerhof koncem roku 1929 povolán jako ředitel nového Ústavu císaře Viléma pro lékařský výzkum. Ochoa později označil Meyerhofa za učitele, který jeho zrání a směřování nejvíce ovlivnil. 8. července 1931 se Severo oženil s Carmen García Cobiánovou, dcerou asturského právníka a obchodníka, a vrátil se na madridskou univerzitu jako docent fyziologie.

Příští dva roky však strávil v londýnském Národním ústavu pro lékařský výzkum: první rok v laboratoři spoluobjevitele ergometrinu Harolda Warda Dudleye (1887–1935), kde při studiu glyoxalázy **objevil antiglyoxalázový účinek pankreatických výtažků a jejich vliv na glykolýzu ve výtažcích ze svalů**, druhý rok věnoval studiu vlivu nadledvinek na chemii svalového stahu u Henryho Halletta Dalea (1875–1968, NC 1936).

Po návratu do Madridu v roce 1933 dostal nabídku místa přednosty fyziologického oddělení právě zřizovaného Ústavu pro lékařský výzkum. Ochoa nabídku přijal a studoval tu glykolýzu v myokardu, když přišel rok 1936 a s ním občanská válka. Na jejím začátku se prof. Negrín stal ministrem financí a později předsedou vlády, kdežto jeho bývalý student Severo zvolil odchod: v září 1936 s manželkou emigroval do Německa a nastoupil opět v Heidelbergu u Meyerhofa. Zkoumal tu působení kozymázy, později zvané difosfopyridinnukleotid (DPN) a dnes nikotinamidadenindinukleotid (NAD). Inspirující pobyt v Heidelbergu však netrval ani rok: Pronásledovaný Žid Meyerhof se prozřavě rozhodl nacistické Německo opustit. Dříve však, než se v roce 1938 uchýlil do Paříže a později za moře, postaral se o budoucnost Severa i Carmen Ochoových, když koncem roku 1937 oběma zajistil půlroční práci u svého podřídníka na NC 1922 Archibalda Viviana Hilla (1886–1977) v Mořské biologické laboratoři v britském Plymouthu.

Zásluhou tamních kolegů pak Ochoa v roce 1938 získal místo výzkumného asistenta v biochemické laboratoři prof. Rudolpha Alberta Peterse (1889–1982) v Oxfordu, kde ho při studiu úlohy thiaminpyrofosfátu v metabolismu pyruvátu upoutala aerobní fosforylace (Vitamin B(1) and cocarboxylase in animal tissues. *Biochem J* 1938; 32(9): 1501–1515 (s Petersem)), **objevil obligátní spojení fosforylace s oxidací pyrohroznové kyseliny v mozku** (Pyruvate oxidation in brain: The active form of vitamin B(1) and the role of C(4) dicarboxylic acids. *Biochem J* 1939; 33(7): 1109–1121 (s Bangou a Petersem)), určil poměr počtu vázaných fosfátů na spotřebovaný atom kyslíku (P : O) kolem 3 : 1, **objevil nezbytnost kovových iontů hořčíku nebo manganu pro příjem kyslíku tkáněmi a prokázal, že oxidace je spojena s fosforylací AMP na ATP, následovanou přenosem fosfátu z ATP na sacharid** (Pyruvate oxidation in brain: Some dialysable components of the pyruvate oxidation system. *Biochem J* 1939; 33(12):

1980–1996 (s Bangou a Petersem)).

Vstup do války poznamenal veškerou výzkumnou činnost ve Velké Británii a přiměl Severa Ochoa přijmout v roce 1941 pozvání z Washingtonovy univerzity v Saint Louis v americkém státě Missouri. Tamní farmakologický ústav prof. Carla Coriho (1896–1984, NC 1947) získal světovou proslulost díky průkopnické práci přednosty i jeho ženy Gerty Coriové (1896–1957, NC 1947) ve výzkumu metabolismu sacharidů. Ochoa si tu za půldruhého roku (1941–1942) jako výzkumný asistent farmakologie dokonale osvojil metodu studia enzymů.

V roce 1942 byl přijat jako lékařský výzkumný pracovník na Newyorskou univerzitu (NYU), aniž mohl po dosažení kočování Evropou i Amerikou tušit, že tu zakotví na 32 let (1942–1974). V Bellevue Psychiatric Hospital se poprvé v životě zapojil do výuky studentů. Byl jmenován mimořádným profesorem biochemie (1945) a řádným profesorem a přednostou ústavu farmakologie (1946). V roce 1948 publikoval sérii tří článků o biosyntéze trikarboxylových kyselin vazbou karbondioxidu (Biosynthesis of Tricarboxylic Acids by Carbon Dioxide Fixation): v prvním (I. Preparation and Properties of Oxalosuccinic Acid. *J Biol Chem* 1948; 174: 115–122) popsal syntézu šťavelojantarové kyseliny (OSA), izolované precipitací ve formě nerozpustné baryové soli, účinek kovových kationtů na dekarboxylaci OSA a vliv hořčkových a manganových iontů na její štěpení. Ve druhém článku (II. Oxalosuccinic Carboxylase. *J Biol Chem* 1948; 174: 123–132 (s Weisz-Taboriovou)) popsal, jak dekarboxylaci OSA podporuje enzym z vepřového myokardu (nazval jej „OSA-karboxyláza“), ale jen v přítomnosti manganových iontů v roztoku. Ve třetím článku (III. Enzymatic Mechanisms. *J Biol Chem* 1948; 174: 133–172) popsal podmínky pro enzymatickou karboxylaci a dekarboxylaci trikarboxylových kyselin citronové a izocitronové.

V časných 50. letech **izoloval trifosfopyridinnukleotid**, důležitý pro fotosyntézu. Zkoumal Hansem Adolfem Krebsem (1900–1981, NC 1953) objevený cyklus kyseliny citronové, v němž jsou živiny metabolizovány v adenzin trifosfát (ATP), poskytující buňce energii; **zjistil, že spálením molekuly glukózy s kyslíkem vzniká 36 molekul ATP**, a objasnil mechanismus Krebsova cyklu, když **izoloval enzymy citrát syntetázu, izocitrát dehydrogenázu a malát dehydrogenázu** (Enzymic mechanisms in the citric acid cycle. *Advances in enzymology and related subjects of biochemistry* 1954; 15: 183–270). V roce 1954 se vzdal

vedení farmakologie, když byl jmenován řádným profesorem a přednostou ústavu biochemie Lékařské fakulty NYU. Tehdy obrátil pozornost k výzkumu nukleových kyselin: Už dříve jiní úspěšně syntetizovali nukleotidy, avšak spojit je v makromolekuly nukleových kyselin nedokázali. Ochoa pátral po příslušném enzymu a v roce 1955 s francouzskou Ruskou Marianne Grunberg-Managovou (nar. 1921) **objevil, z mikroba *Azotobacter vinelandii* izoloval a purifikoval polynukleotidfosforilázu**, představil ji jako enzym pro syntézu RNA a syntetizoval ve zkumavce RNA s různou skladbou bází, díky čemuž **rozluštil tripletový kód pro jedenáct aminokyselin** (Enzymatic Synthesis of Nucleic Acidlike Polynucleotides. *Science* 1955; 122: 907–910 (s Grunberg-Managovou a Ortizovou), Enzymatic Synthesis and Breakdown of Polynucleotides: Polynucleotide Phosphorylase. *J Am Chem Soc* 1955; 77: 3165–3166 (s Grunberg-Managovou)). Následujícím výzkumníkům tak **připravil cestu k rozluštění genetického kódu**.

V roce 1956 získali manželé Ochoovi americké občanství a Severo z materiálu RNA **vytvořil umělý virus ve zkumavce**. Dalšími pracemi potvrdil, že struktura syntetických polymerů je po všech stránkách shodná se strukturou přirozené RNA, a **objevil nezbytnost přítomnosti malého množství produktu v reakční směsi jakožto rozbušky ke spuštění syntézy RNA** (Studies on Polynucleotides Synthesized by Polynucleotide Phosphorylase: I. Structure of Polynucleotides with One Type of Nucleotide Unit. *J Biol Chem* 1957; 229: 679–694 (s Heppeltem a Ortizovou), II. Structure of Polymers containing a Mixture of Bases. *J Biol Chem* 1957; 229: 695–711 (s Heppeltem a Ortizovou)).

Po Španělu Ramónu y Cajalovi (1906) a Portugalci Monizovi (1949) se Ochoa stal třetím nositelem Nobelovy ceny za některou z věd, narozeným na Pyrenejském poloostrově. On a jeho bývalý postgraduální student Arthur Kornberg se o cenu za rok 1959 podělili rovným dílem „za svůj **objev mechanismů biologické syntézy ribonukleové kyseliny a deoxyribonukleové kyseliny**“. Na slavnosti ve Stockholmu v úterý 10. prosince 1959 byl mezi laureáty i československý chemik Jaroslav Heyrovský, vynálezce polarografie. Ochoa a Kornberga uvedl člen profesorského sboru Královského karolinského institutu Axel Hugo Theodor Theorell (NC 1955). Úsilí vypátrat postup, jakým příroda tvoří složité nukleové kyseliny, označil za hrdinské. Každý z obou vědců dosáhl syntézy jiným způsobem. Ochoa izoloval

enzym pro spojování ribonukleotidů v molekuly shodné s molekulami přirozených nukleových kyselin a odhalil význam přítomnosti malého množství produktu pro spuštění syntézy. Theorell vyjádřil přesvědčení, že na Ochoově a Kornbergově díle vyrostou brzy významné objevy v biochemii, virologii, genetice a výzkumu rakoviny.

Dne 11. prosince 1959 hovořil Ochoa v nobelovské přednášce Enzymatic Synthesis of Ribonucleic Acid o rozdílné úloze nukleových kyselin o tom, jak izoloval enzym katalyzující syntézu RNA z nukleosidů totožné s přirozenou, a vylíčil, jak zjistil nezbytnost přísady cílového produktu pro spuštění reakce. Zdůraznil Kornbergovu zásluhu o poznání mechanismu replikace druhé nukleové kyseliny – DNA, což může dospět k syntéze genetického materiálu ve zkumavce. Je-li RNA genetickým materiálem některých virů, může toto dílo „dláždít cestu umělé syntéze biologicky aktivní virové RNA“, tedy pro samotné viry, což může znamenat první kroky v syntéze živé hmoty (Enzymatic Synthesis of Ribonucleic Acid. *Les Prix Nobel, Stockholm* 1960. Nobel Lectures, Amsterdam 1964).

Brzy nato se ukázalo, že v otázce enzymu se Ochoa mýlil a jeho závěry platí jen *in vitro*, neboť v přirozeném prostředí naopak **polynukleotidfosforiláza katalyzuje štěpení RNA, nikoli její syntézu**. Čtyři samostatné skupiny badatelů (Weissova, Hurwitzova, Stevensova a Bonnerova) izolovaly v roce 1960 z *Escherichia coli* skutečnou RNA-polymerázu vyžadující rozbušku a ionty hořčíku, užívající jako substrát všechny čtyři nukleosidtrifosfáty a syntetizující produkt o skladbě podobné rozbušce. Všeobecnou vážnost Ochoova díla ani jeho autoritu průkopníka molekulární biologie však poznání dílčího omylu nesnížilo (mnohem později řekl Arthur Kornberg, že zdůvodnění Nobelovy ceny pro Ochoa by snad mělo být přeformulováno, avšak „jeho příspěvek biochemii je gigantický“). Uctívaný vědec žil s chotí Carmen ve Forest Hills v newyorském správním obvodu Queens, od 60. let bydleli v 10. podlaží domu na manhattanské 72. ulici s vyhlídkou na East River. Vysoký šedovlasý elegant dvorných způsobů, neustále zahalený v cigaretovém kouři, s oblibou poslouchal Bacha, Mozarta nebo Beethovena a věnoval se barevné fotografii.

V roce 1971 byl jmenován ředitelem Laboratorio de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid, zůstal však v USA. Po rezignaci na funkci přednosty biochemie NYU (1974) odmítl nabídku emeritní profesury a pokračoval ve výzkumu syntézy proteinů a replikace RNA-virů

v Roche Institute of Molecular Biology v New Jersey. Jeho 70. narozeninám byla věnována symposia v Barceloně a Madridu a pod Kornbergovou redakcí vyšel soubor všech jeho prací ve třísvazkových *Reflections on Biochemistry* (1975). Byl vyznamenán americkou Národní medailí vědy (1979) a dostalo se mu mnoha dalších poct včetně tří desítek čestných doktorátů. Svou celoživotní práci popsal jako „pěstování koníčka“ (The pursuit of a hobby. *Ann Rev Biochem* 1980; 49: 1–30).

Ve věku 80 let (1985) se vrátil do rodného Španělska jako profesor biologie na Universidad Autónoma de Madrid. Vybudovali tu pro něho Centro de Biología Molecular de Madrid. Triumfální návrat však v květnu 1986 zastínila smrt jeho ženy Carmen, která mu byla po celých 55 let pevnou oporou. Tato ztráta zahálila poslední Ochoova léta těžkým smutkem. V červnu 1993 ještě v jeho přítomnosti představil novinář Mariano Gómez-Santos v Madridu životopisnou knihu *La emoción de descubrir* (Vzrušení z objevování). Dne 1. listopadu 1993 pak Severo Ochoa zemřel v Madridu na pneumonii.

POUŽITÁ LITERATURA

1. **Anonym.** Severo Ochoa. *Biochemist, a Nobel Winner*, 88, *Dies*. The New York Times 3. 11. 1993; D 25.
2. **Daintith J, et al.** (eds.) *Biographical Encyclopedia of Scientists*, 2.ed. Bristol: Institute of Physics Publishing 1994; 2: 670.
3. **Kornberg A.** Remembering Our Teachers. *J Biol Chem* 2001; 276(1): 3–11.
4. **Kornberg A.** Severo Ochoa. *Proc Am Philos Soc* 1997; 141: 479–491.
5. **Kornberg A, Horecker BL, Comudella L, Oró J.** (eds.) *Reflections on Biochemistry*. In Honour of Severo Ochoa. Essays by participants in the celebration of his 70th birthday. New York: Pergamon Press 1975.
6. **Kresge N, Simoni RD, Hill RL.** Severo Ochoa's Contributions to the Citric Acid Cycle. *J Biol Chem* 2005; 280 (11): 8.
7. **Magill FN.** (ed.) *The Nobel Prize Winners*. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 2: 784–793.
8. **McMurray EJ.** (ed.) *Notable Twentieth-Century Scientists*. New York: Gale Research Inc. 1995; 3: 1498–1501.
9. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** *Kronika Nobelových cen*. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004; 310–311.
10. **Wasson T.** (ed.) *Nobel Prize Winners*. New York: The H. W. Wilson Company 1987; 773–775.

MUDr. Pavel Čech
Kabinet dějin lékařství 3. LF UK
Ruská 87, 100 00 Praha 10