

1. VYŠETŘOVACÍ METODY V KARDIOLOGII

Neinvasivní metody:

- Anamnéza, fyzikální vyšetření, měření TK, masáž karotického sinu
- EKG
- RTG S+P
- Zátěžový test
- Echokardiografie
- Angiologické metody (sonografie)
- Dlouhodobé ambulantní monitorování ekg (Holter)
- Ambulantní monitorování krevního tlaku
- Tilt test (Head-up Tilt Test) – indikace – synkopa nejasné etiologie (podezření na neurokardiogen. vasovagální synkopu)
- CT, MRI – plicní embolie, aortální disekce, zobrazení srdeční tkáně, podrobná morfologie, viabilita

Semiinvasivní metody:

- radionuklid. ventrikulografie, zobrazení myokardu (perfuzní scinti, SPECT na ischemii), scintigrafie plic (plicní embolie)

ANAMNÉZA

➤ **bolest na hrudi**

→ lokalizace, intenzita, charakter, trvání, propagace, provokující momenty, **úlevové manévry**

→ 1) angina pectoris – do 20 minut, provokace zátěží

2) AIM – přes 20 minut, vyšší intenzita

3) perikarditida (tupá, bodavá) – zklidnění v předklonu, provokace inspiem, změnou polohy

4) plicní embolie

5) disekce aorty - + šok, hypotenze

6) neurocirkulační astenie

➤ **dušnost**

○ námahová (NYHA I – IV) u LSS

○ **ortopnoe** = klidová dušnost (polštáře)

○ paroxysmální noční dušnost = 2-4 hodiny po ulehnutí → pacient musí vstát a otevřít okno (**astma kardiální**)

○ dušnost u plicního edému = **až 40 dechů/min** → zpěněné sputum, klidová dušnost, chroty

○ dušnost u plicní embolie (většinou vzniká náhle)

➤ **palpitace** → u arytmií – extrasystola, FiS, paroxysmální SVT,

➤ **synkopa**

= několik minut trvající ztráta vědomí - **kardiální (vážné) x nekardiální (nevážné)**

X presynkopa = zatmění před očima, mráčky, ohrožení stability

někdy aura, prodromy – pocení, nejistota, nauzea

➤ **otoky** - kardiální vždy symetrické (perimaleol., pretibiál., stehna, ingviny, anasarka), u ležících v sakrální krajině, > 5l tekutin

➤ **únava** - spíše u slabosti PK, nízký MO, po některých lécích (BB)

➤ **námahový kašel** → u plicního městnání (mitrální stenóza - L♥) → až IS edém plic

➤ **hemoptoe** - narůžovělé zpěněné sputum → u plicního edému nebo u plicního infarktu

FYZIKÁLNÍ VYŠETŘENÍ

» **pohled**

○ **dušnost při řeči, dechová frekvence, zvedavý úder hrotu srdečního (hypertrofie LK)**

○ **cyanóza** → P-L zkrat, selhání P♥, masívní plicní embolie

○ **facies mitralis** → ruměnek (= pletora) ve tvářích u mitrální stenózy

○ **zvýšená náplň krčních žil** - hodnotíme v pololeži v úhlu 45°, **norma do 4cm** nad klíčkem, ↑ CŽT

○ **otoky** → selhávání P♥ - otoky symetrické, ↑ náplň krčních žil, hepatomegalie (reflex)

» **pohmat** → vír u ♥ šelestů, pulzace krčních žil (trikusp. regurgitace), pulzace prekordia (aneurysma LK),

» **poslech - srdeční ozvy**

- aortální chlopeň – 2. mezižebří vpravo, pulmonální – 2. mezižebří vlevo, trikuspidální – 4-5. mezižebří vlevo, mitrální – 5-6. mezižebří vlevo

1. **systolická**

– uzávěr nejprve mitrální, poté trikuspidální chlopně na začátku systoly komor

- akcentace – pozdější uzavření u mitrální stenózy

- oslabení – degenerativní změny chlopně

- rozštěp – blokáda Tawaru

2. diastolická

- uzávěr semilunárních chlopní – nejprve aortální, pak pulmonální
- fyziologický rozštěp – v závislosti na dechovém cyklu – při nádechu se opozdí pulmonální chlopeň kvůli prohloubení negativního tlaku v hrudníku
- akcentace plicní komponenty – u dětí fyziologicky, u dospělých – plicní hypertenze, embolie
- akcentace aortální komponenty – hypertenze ve velkém oběhu
- oslabení až vymizení aortální komponenty – degenerativní změny na chlopni
- fixovaný rozštěp – nemění se v závislosti na dechu, známka defektu septa síní
- paradoxní rozštěp – při zatížení LK a prodloužení její systoly (stenóza aorty, ICHS, blok levého Tawaru..) – uzávěr aortální chlopně se opožďuje za pulmonální – při výdechu rozštěp, při nádechu splynou

- patologicky:

3. ozva → slabost LK, vzniká vibracemi komorového myokardu ve fázi rychlého plnění komor na začátku diastoly

4. ozva → omezená poddajnost LK, vzniká vibrací myokardu při vstřiku krve do komory při systole síní

- **cval** – trojdobý rytmus vznikající přítomností patologické třetí ozvy, známka selhávání LK
- **opening snap** - vzniká při mitrální stenóze rozepnutím cípu zúžené chlopně
 - mitrální trojzvuk – 1. ozva, 2. ozva a mening snap = mitrální stenóza
- **časný systolický klik** – při aortální stenóze vzniká rozepnutím cípu zúžené chlopně
- **pozdní systolický klik** – při prolapsu mitrální chlopně
- **oslabené ozvy** – perikardiální výpotek, emfyzém

• srdeční šelest

1) systolický

- ejekční – 2. mezižebří vpravo, na začátku časně systolické klapnutí

- aortální stenóza propagace do karotis
- pulmonální stenóza

- mitrální regurgitace

- trikuspidální regurgitace (↑ inspirium)

- **hypertrofická kardiomyopatie**

- prolaps mitrální chlopně

- defekt septa síní (II. mezižebří vlevo)

- defekt septa komor (vlevo od dolního sternu)

2) diastolický

- aortální regurgitace (vlevo od dolního sternu)

- mitrální stenóza (kočičí předení)

3) systolicko-diastolický

- Botallova dučej, cévní přístup k hemodialýze

4) perikardiální

- chůze po sněhu

NEINVAZIVNÍ METODY

- měření krevního tlaku – norma 120/80 mmHg (aorta), LK 120/0, PK 25/0, a.pulm. 25/8
- 24 hodinový tlakový holter
- měření tepové frekvence – 60-90/min
- echokardiografie – A, B mód, Doppler, transezofageální
- HUTT – test na nakloněné rovině (60°, 40 minut), vazovagální synkopy
- CTA
- perfúzní scintigrafie – MIBI, TI, určení ložiska po IM, hybernující myokard
- **EKG** – klidové, Holter, zátěžové

EKG – dg IM a arytmií

ZÁTĚŽOVÉ EKG

- **bicyklový ergometr** nebo **farmakologicky**

- diagnostický průkaz ischemie myokardu nebo ♥ arytmií, zjištění pracovní kapacity

- **indikace** – dif.dg. bolesti na hrudi (ischemická x neischemická), palpitace (během zátěže), synkopa, testování kardiální rezervy

- kontinuální zátěž 50 → zvyšování po 50U po 3 minuty

- monitorujeme EKG, TK, pulz, KO

- **kritéria positivity zátěžového EKG:**

1) deprese ST

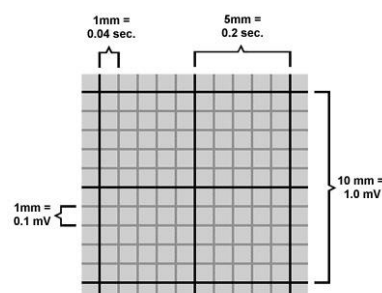
2) hloubka deprese > 1 mm

3) trvání deprese > 0,08 s

- **nutné ukončit:** stenokardie, dušnost, klaudikace, vyčerpání, porucha rytmu, ↓ TK

(rozsáhlé postižení koronárních cév), ↑ TK (nad 260/130 mmHg),

deprese ST úseku > 1 mm





Popis ekg - postup

- 1. Určení srdeční frekvence** (normokardie (50-100/min)
bradykardie (< 50/min) tachykardie (> 100/min)

- 2. Rytmus** -pravidelný - sinusový (SR,zřetelná P vlna) x nesinusový
- nepravidelný SR (+SVES,KES) x nesinusový

3. Komorový komplex

- elektrická osa srdeční (normální -30 +110, levá -30 a více, pravá nad +110)
- šířka (0.08 s – úzký, nad 0.12-široký –raménkový blok?
- tvar (přítomnost jizvy , specifický tvar raménkového bloku)

4. Repolarizační fáze

- elevace ST : ischemie (akutní infarkt,myokarditis) , jiné
- deprese ST : junkční-fyziologické, ischemické, zátěž levé komory
- vlna T: pozitivní-(norm) hodnotíme voltáž ve vztahu ke QRS
- negativní-(abnormální)- vztah k ST, šíři QRS,...

- farmakologicky: dipyridamol → dělá vazodilataci
- ATP
- dopamin (dobutamin) → ↑ nároky myokardu na kyslík

HOLTEROVO MONITOROVÁNÍ EKG

- snímání EKG **1 - 2 dny**, výhodou je korelace se symptomy v čase
- diagnostický záchyt ischemie, záchyt arytmií (palpitace, synkopy), ke zjištění účinku terapie antianginózní a antiarytmické, funkce kardiostimulátoru, ...
- *indikace*: hypertenze bílého pláště
- záchvatovitá hypertenze
- zhodnotit úspěch terapie hypertenze
- epizodická hypotenze

Invazivní metody

a) ELEKTROFYZIOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ

- = intrakardiální katetrová metoda k diagnostice arytmií (tachyarytmií)
- přesně lokalizovat místo arytmií → pro terapii radiofrekvenční katetrovou ablací

b) ECHOKARDIOGRAFIE

Standardní (TTE), jícnová (TEE), zátěžová (dobutamin)

- Morfologie (+chloupě, funkce umělých srdečních chlopní
- Funkce myokardu (LVEF) + sledování efektu léčby, viabilita myokardu (zátěž)
- Kardiomyopatie (obstrukce, dilatace, ...)
- Ischemie (dg. AIM) – hypokineza, akineza, dyskineza, jizvy
- Intrakardiální tumory, tromby
- Infekční endokarditida (vegetace), perikarditida, perikardiální výpotek
- Disekce aorty (pblouk, vzestupná). dg. plicní embolizace

VYŠETŘOVACÍ METODY CÉV

1) anamnéza

- klaudikační bolest X klidová bolest
- na HKK a DKK vždy o etáž níž je postižení

2) pohled, teplota, palpce tepen, auskultace tepen (stenózy, aneuryzma)

3) funkční testy

- Ratschowův test
- test chůze

4) laboratorní vyšetření

- KO, FW, fibrinogen, viskozita, kreatinin, urea
- **obliterující ateroskleróza** – cholesterol, TAG, glykémie, inzulin, kys. močová
- **obliterující trombangiitida** – revmatický faktor, gama-globuliny, IgA, M, G, cirkulující imunokomplexy, C3 a C4 komplement
- **kolagenózy, vaskulitidy** – revmatologické vyšetření

5) RTG srdce a plic

- neinvazivní hodnocení plicního městnání, mitrální konfigurace, aortální konfigurace

6) Dopplerovo UZV měření tlaku

→ kotníkový index

- nad 1 → fyziologické
- = 1 → podezření na patologii
- pod 1 → porucha prokrvení

- kotníkový tlak fyziologicky o 10-30 mmHg vyšší než na paži

→ stranový rozdíl HKK pod 20 mmHg je v normě

7) duplexní UZV

- turbulence, emboly, tromby, uzávěry, zúžení, aterosklerotické pláty

8) CT – dg akutní plicní embolie

9) arteriografie s kontrastní látkou

10) SPECT myokardu - viabilita, IM, *kombinovaná plicní scintigrafie*

2. ZÁSTAVA OBĚHU A KARDIOPULMONÁLNÍ RESUSCITACE

- primární zástava oběhu – zástava přítoku krve do mozku – bezvědomí a zástava dechu
- primární zástava dechu – zástava oběhu během 2 minut
- příčiny – maligní arytmie, AIM, masivní embolie, ztráta krve, hypovolemie, vazodilatace, poranění CNS (CMP), léky, aspirace, tonutí, laryngospasmus, léze krční míchy
- 4H4T – reverzibilní příčiny
 - o hypoxie, hypovolemie, hypo/hyperkalemie, hypotermie
 - o trombóza koronární a plicní, tamponáda, toxiny, tenzní pneumotorax
- resuscitace – soubor činností k obnově a podpoře životních funkcí (ventilace a cirkulace)
- k ireverzibilnímu poškození CNS dojde po 5 minutách, roli hraje věk, teplota
- dělení:
 - o základní KPR – bez specializovaného vybavení
 - o rozšířená KPR – kvalifikovaní zdravotníci s potřebnými pomůckami

KPR

- oslovení, bolestivý podnět
- volání o pomoc
- záklon hlavy, tlak na čelo, tah za bradu – pohledem a poslechem kontrolujeme dýchání
- pokud nedýchá, nebo lapá po dechu, voláme 155 a zahájíme KPR
- 30 stlačení hrudníku, 2 vdechy, frekvence 100/min
- AED – automatický externí defibrilátor – analýza srdečního rytmu, případná defibrilace (komorová tachykardie, komorová fibrilace – 320 – 400J)
- ukončení – při obnově normálního dýchání, uvedeme do stabilizované polohy
 - o po předání záchrannému týmu
 - o po úplném vyčerpání

ROZŠÍŘENÁ KPR

- zajištění dýchacích cest – intubace, laryngální maska, ezofagotracheální rourka + ambuvak
- po zajištění dýchacích cest je masáž bez pauz 100/min a vdechy s frekvencí 10/min
- defibrilace
- farmakoterapie – nitrožilně, endotracheálně (3-5x víc, nutno naředit)
 - o adrenalin 1mg i.v. – asystolie, přetrvávání fibrilace komor/komorové tachykardie i po 2. defibrilačním výboji, opakovat po 3-5minutách
 - o amiodaron – při FK/KT i po 3. výboji, 300mg
 - o atropin – 0,5 – 1 mg při bradykardii
- kontraindikace KPR – neléčitelné onemocnění, při delším trvání zástavy než je ireverzibilní poškození CNS
- po KPR je vhodné vyvolat hypotermii

KPR U DĚTÍ

- základní – 5 vdechů, 2 minuty masáže a ventilace 30:2, voláme 155
 - o do 1 roku masáž 2 prsty
 - o AED od 1 roku
- rozšířená – zajištění dýchacích cest, 15:2
 - o defibrilace 4J/kg
 - o adrenalin i.v. 10μg/kg

3. KARDIOGENNÍ ŠOK

ŠOK

= generalizovaná porucha perfúze tkání + neschopnost kardiovaskulárního systému dodávat O₂ a odvádět CO₂ + metabolity → vede k buněčné smrti → MODS

– vyvíjí se mechanizmy, jejichž cílem je zachovat perfuzi životně důležitých orgánů

1. fáze → stádium kompenzovaná hypotenze - aktivace sympatiku a RAAS – tachykardie, selektivní vazokonstrikce a vazodilatace – redistribuce objemu k srdci a mozku, oligurie (<25ml/hod), pominutí příčiny, nebo účinná terapie vede k obnově funkcí tkání

2. fáze → stádium dekompenzovaná hypotenze – hypotenze, hypoperfuze mozku a srdce – neklid, zmatenost, bezvědomí, snížení srdečního výdeje. Dilatují arterioly, ale zůstává postkapilární vazokonstrikce – tekutina přestupuje z plazmy do tkání, prohlubuje se hypoxie a acidóza

3. fáze → selhání mikrocirkulace většiny orgánů → nekróza vlivem toxinů, ischemie a imunitních procesů, smrti nezabrání ani odstranění příčiny

– může se vyvinout šoková plíce, šoková ledvina, ischemická kolitida, DIC

– dg – hodnocení srdečního výdeje pomocí echo, fyzikální nález, RTG obraz plicního měštnání, výpotku, EKG, markery myokardiální nekrózy

– terapie – kauzální, cílem je odstranit vyvolávající příčinu

HYPOVOLEMICKÝ ŠOK

- příčiny:

- ztráta krve, plazmy (popáleniny), vody, elektrolytů (zvracení, průjmy, pocení, polyurie)
- vazodilatace při sepsi, anafylaxi, endotoxémii, z neurogenických příčin

» **ztráty** 10 – 20% intravaskulárního objemu → dobré

20 – 30 % → tachykardie, periferní vazokonstrikce, TK normální, chladný pot, studený akra, bledý, oligurie

nad 30% → ztráta vědomí, kóma, hypotenze, anurie

- monitorujeme:

- EKG, TK, ventilační parametry, vědomí, diurézu, ČŽT, arteriální krevní plyny (Astrup), ABR, Hb, hematokrit, kreatinin, ureu, minerály, koagulační faktory
- hodinová diuréza (odraz perfúze ledvin) – 25-50 ml
- ČŽT – dle něj kontrolujeme zavodňování roztoky
- ↓ pO₂ – obraz šokové plíce
- koagulace – obraz rozvíjení DIC (čerstvá zmražená plazma + čerstvá krev + prokoagulační faktory + destičky)

» **myokard** → mikroinfarkty, edém

šoková plíce → edém, poškození alveolů

šoková ledvina → nekróza tubulů, anurie, edém

játra → steatóza, nekróza, ikterus

GIT → ulcerace, krvácení

- doplnění cirkulujícího objemu v závislosti na ČŽT (10 – 15mmHg)

KARDIOGENNÍ ŠOK

= selhání ♥ jako pumpy

» příčiny:

- porucha kontraktility – AIM, myokarditidy, pohmoždění srdce, kardiodepresivní působení látek, CHSS, volumové přetížení při chlopní nedomykavosti
- mechanická abnormalita srdce, kdy část tepového objemu obejde srdce, většinou v kombinaci s volumovým přetížením (mitrální regurgitace, ruptura papilárního svalu při AIMu nebo při zkratové vadě (ruptura mezikomorové přepážky při AIM)
- arytmie s příliš rychlou, nebo příliš pomalou akcí
- tamponáda, plicní embolie, myxom

» klinický obraz kardiogenního šoku:

- hypotenze < 90 mmHg + projevy hypoperfuze a ischemie orgánů (hypoxie)
- pokles srdečního výdeje na hodnoty menší než 1,8 – 2,2 l/min/m²
- oligurie < 20 ml/hod
- alterace vědomí (somnolence, zmatenost)
- studená akra a studený pot
- ↓ ♥ index pod 1,8 (norma = 3,1 – 3,4)
- ↑ tlaku v LS nebo PS (katetrizace)

» **diagnóza:**

- RTG
- biochemické vyšetření
- EKG
- !! nutné **monitorovat náplň LK pomocí měření tlaku v zaklínění (držet kolem 20 mmHg) + minutový ♥ objem**

» **terapie:**

• **AIM** - co nejrychleji **koronární intervence**, překlenovací infuze levosimendanu, intraaortální balónková kontrapulzace, případně chirurgická korekce strategických struktur lk (papilární sval, mezikomorové septum) + tlumení bolesti + O₂

• **dopamin**

- 1-2 ug/kg/min → **dilatace renální a splanchnické oblasti** = podporuje diurézu a redistribuci krve
- 2-10 ug/kg/min → ↑ ♥ frekvence a minutového ♥ objemu (beta-receptory)
- vyšší dávky → reflexní tachykardie a cévní rezistence (alfa-receptory)

• **dobutamin (Dobutrex)**

- má pozitivní inotropní účinek, snižuje cévní rezistenci, natriuretický účinek → ↑ minutového ♥ objemu

• **noradrenalin**

- 0,1-1 ug/kg/min
- **při ↓ TK pod 80 mmHg**

• stejně jako noradrenalin působí i **levosimendan** (Simdax), je to kardiotonikum

• **mortalita stále mezi 50 – 60%, bez použití PCI je to až 80 %**

• **balónková kontrapulzace** - pro dočasnou stabilizaci (roztahování), balonek se nafukuje v diastole – zlepšení prokrvení myokardu

• **chirurgie**

• **levosimendan (infúze)**

• **oxygenace**

-**šok při akutní chlopenní regurgitaci** – **vasodilatancia** (isosorbid dinitrát, nitroglycerin), **náhrada chlopně**

-**šok při akutní diastolické dysfunkci** – (může to být způsobeno **tamponádou** nebo tachyarytmií) – punkce perikardu, kardioverze (tedy rychle odstranit příčinu)

SEPTICKÝ ŠOK

= systémová zánětová odpověď na infekci (SIRS) → až MODS

» **charakterizován:** (alespoň 2)

- 1) teplota nad 38 °C nebo pod 36°C
- 2) ♥ frekvence nad 90/min
- 3) dechová frekvence nad 20/min nebo pCO₂ < 32 mmHg
- 4) leukocyty < 4 x 10⁹/l nebo nad 12 x 10⁹/l nebo nad 10% nezralých forem

» **příčina:**

- **více G-** (E. coli, klebsiella, enterobakter, proteus, pseudomonas)
→ šokový stav z toxinů (nejčastěji jsou endotoxiny uvolňované ze stěny bakterií při jejich rozpadu)
- **více G+** (stafylokoky, streptokoky, pneumokoky)

» **projevy:**

- akumulace neutrofilů v plicích → uvolnění jejich enzymů → poškození endotelu plicních kapilár → **ARDS** = šoková plíce
- aktivace koagulační kaskády + destiček → mikrotromby v orgánech → **DIC**
- městnání krve v paralyzovaném kapilárním řečišti
- průnik plazmatických bílkovin do intersticiálního prostoru → ↓ volumu krve → **hypotenze**
- **vasodilatace, ↓ cévní rezistence, ↓ CŽT, ↑ minutového ♥ objemu**
- z nedostatku prokrvení → **laktátová metabolická acidóza**

» **výskyt:** u oslabených pacientů (kortikoidy, cytostatika), DM, nádory, popáleniny, dlouho katetrizování, narkomani

» **primární fokus:** urogenitální infekce, GIT, plíce, žlučové cesty

» **klinický obraz:**

- zimnice, třesavka, horečka
- zvracení
- oligurie až anurie
- laktátová acidóza (↓ pCO₂)
- hypotenze
- periferní cyanóza, bledá chladná akra („teplý šok“ = v počáteční fázi šoku teplá suchá pokožka)
- tachypnoe
- tachykardie
- ztráta vědomí → kóma

» **laboratorní nález:** ↑ FW, hemokultura +, ↑ nebo ↓ leukocyty

» **terapie:**

- odstranit zdroj infekce
- ATB i.v. dle citlivosti
- **glukokortikoidy** (první 2 dny)
 - hydrokortizon 2-5 g/den
 - methyprednizolon 2 g/den
 - dexametazon 200 mg/den
- vazomotorní látky – dopamin, dobutamin
- volumová expanze – krystaloidy, dextran, lid. albumin, plazma → řídíme se dle CŽT a tlaku v zaklínění
- výživa i.v.

ANAFYLAKTICKÝ ŠOK

- rozvíjí se během několika minut

- vzniká po opakovaném vniknutí antigenu do organismu po předchozí senzibilizaci

» **projevy:**

- šok
- bronchokonstrikce → akutní respirační insuficience
- Quinckeho edém
- urtika, pruritus
- GIT – nauzea, zvracení, křeče, průjem

» **příčiny:**

→ antisérum, hormony, enzymy, pyly, hmyzí bodnutí, polysacharidy, kontrastní látky, léky (ATB), ...

» **klinický obraz:**

- redistribuce krevního oběhu s centralizací krve
- zrychlený nitkovitý pulz
- bronchospasmus – kašel, nedostatek dechu, dušnost
- bledý, studený pot
- slabost, pocit na omdlení

» **terapie:**

1) **zajistit životní funkce** (+ kyslík, zajistit žílu, ...)

2) **přerušit průnik antigenu do organismu** (podvaz končetiny, výplach žaludku)

3) **léky**

• **i.v. glukokortikoidy**

- hydrokortizon 200 mg a ↑ methyprednizolon 40-80 mg
- p.o. Prednison, není-li ↑ či nelze-li i.v. v dávce 60 mg

• **i.v. Ca + antihistaminika** (Dithiaden)

• **adrenalin**

- frakcioně v ředění 1 : 1000
- nejprve s.c., i.m., pak i.v. v infúzi (ředění 1 : 1000 = 0,5 ml adrenalinu na 500 ml fyziologického roztoku)
- dospělí: 200-500 ug (= 0,2-0,5 ml) i.m., s.c. → lze opakovat po 10-15 minutách, maximální dávka je 1000 ug
- děti: 100 ug (= 0,1 ml)/10 kg → maximálně 0,5 ml
- u i.v. podání nutná monitorace

• **volumexpanze**

- vazomotorní látky = **vazodilatancia**
- **beta2-mimetikum** u bronchospasmu inhalačně (*Ventolin*)
- u bronchospasmu i.v. **Syntofylin** (aminofylin)

4. Levostranná srdeční nedostatečnost (dg., delení, léčba)

5. Pravostranné srdeční selhání

= stav, kdy abnormální ♥ funkce vede k **neschopnosti přečerpávat krev ve vyžadované míře** za předpokladu **dostatečného žilního návratu** (HDŽ, DDŽ) → **nedostatečná perfuze periferních tkání, nebo její zajištění, ale za cenu zvýšeného plicního tlaku**

- úmrtnost: 10% za rok
- obecné známky srd. nedostatečnosti: **TACHYKARDIE, DILATACE, HYPERTROFIE**
- může selhávat pravá komora nebo levá komora nebo obě!!!
- **rozdělení**

» akutní ♥ insuficience
» chronická ♥ insuficience
» latentní ♥ insuficience (je pouze při zátěži)

- kompenzovaná srdeční insuficience

= stav, kdy vlivem kompenzačních mechanismů nebo terapie došlo k obnově normální srdeční výkonnosti

- městnavá srdeční insuficience

= porucha srdeční funkce + příznaky z pronikání tekutiny z kapilár do intersticia
→ otoky – **malý oběh** – edém plic
- **velký oběh** – podkožní edémy

» patofyziologie

1) selhání **dopředu (...ŠOK)**

- podstatou je **snížení tepového objemu** → ↓ TK, ↓ srdečního výdeje, **zvýš. afterload...**
- únava, závratě, tachykardie, studená kůže, ↑ diuréza v noci až kardiogenní šok
- násl. snížení perfuze ledvin renin, angiotenzin, aldosteron, retence natria + tekutin
 - o hypotenze – baroreceptory – katecholaminy
 - o vazokonstrikce, pokles perfuze periferních tkání
- př. **kardiogenní šok**

2) selhání **dozadu (...MĚSTNÁNÍ)**

- podstatou je **zvýšení objemů a tlaků (LK nad 12 mmHg, PK nad 6 mmHg)** na konci diastolického plnění (↑ **preload**)
- neschopnost myokardu kontrakce proti objemové nebo tlakové překážce
- minutový objem → ↓ perfúze orgánů
- ↑ EDP + EDV K+S (za komorou)
- ↑ žilního a kapilárního tlaku
- ↑ transudace tekutiny z kapilár do intersticia
- ♥ index pod 2,4 l/min/m²

• městnání v plicních žilách – selhání LK

- překrvení plic → hrozí edém plic
- dušnost - hlavně v noci → astma kardiale
- tachykardie

• městnání v systémových žilách (HDŽ, DDŽ) – selhání PK

- ↑ náplň krčních žil
- hepatomegalie, splenomegalie
- otoky závislé na gravitaci (DK, ...)
- ascites, hrudní výpotek

3) selhání **dopředu i dozadu**

- podstatou je ↓ roztažnost komor (PK a LK) během jejího plnění v diastole → komora se při plnění nezvětší
 - ↑ **tlaku před komorou – selhání dozadu**
 - ↓ ♥ **výdeje – selhání dopředu**

» kompenzační mechanismy

→ krátkodobě pozitivní účinek, ale dlouhodobě negativní

- **aktivita sympato-adrenálního systému** → vlivem ↓ tlaku (*baroreceptory*) dojde k vyplavení **katecholaminů** (adrenalin, noradrenalin, dopamin)
 - ↑ kontraktilita
 - ↑ frekvence
 - ↑ rychlost vedení vzruchu
 - ↑ EF
 - vazokonstrikce vén → **↑ žilní návrat**

- **zvýšená aktivita renin-angiotenzin II-aldosteron**
 - arteriální vazokonstrikce → ↑ TK

» příčiny

1) hemodynamické příčiny

• **tlakové přetížení (↑ afterloadu)**

- kompenzační **hypertrofie** komor → systémová hypertenze, masivní embolie plicnice, koarktace aorty, aortální stenóza, plicní hypertenze, stenóza plicnice

• **objemové přetížení (↑ preloadu)**

- kompenzace **dilatací** komor s následnou hypertrofií
→ nedomykavost (= regurgitace) aortální, pulmonální, mitrální, trikuspidální, chlopně, zkratové vady (defekty septa), vzestup intravaskulárního objemu (polycytémie, selhání ledvin)
- zvýšení napětí ve stěně myokardu vede k uvolňování natriumuretického peptidu z kardiomyocytů → **ze síní peptid A = ANP**

2) myokardiální příčiny

• **primární**

→ kardiomyopatie, myokarditidy

• **sekundární**

→ ICHS, opakované IM, pohnatkové aneurysma, toxické postižení (alkohol, CO, cytostatika), metabolické postižení (DM, hypertyreóza, ...), amyloidóza, systémové choroby

3) arytmie

→ bradyarytmie, tachyarytmie

4) dysfunkce

- **systolická** – z poruchy **kontraktility** myokardu → ↓ EF

» spouštěcí faktory

- vedou k **manifestaci latentní srdeční insuficience nebo vedou k progresi**
- změna v terapii (vysazení diuretik)
- dietní chyba (solná zátěž - Na)
- arytmie (akutní fibrilace síní)
- extrémní fyzická zátěž
- závažná onemocnění (bronchopneumonie)
- febrilní stavy
- anémie, hypertyreóza

AKUTNÍ SELHÁNÍ LEVÉHO ♥

» příčina

- AIM
- neléčená systémová hypertenze
- mitrální stenóza/regurgitace
- aortální stenóza/regurgitace
- myokarditida
- kardiomyopatie

- vlivem zadržování izotonické tekutiny (Na, voda) se zvětšuje krevní objem → **↑ žilní návrat**
- ↑ kontraktilita

• **srdeční hypertrofie**

- tlakové přetížení LK → hypertrofie
- objemové přetížení LK → dilatace

- **redistribuce minutového objemu** (zásobení ♥, mozku, ledvin)

• **využití anaerobního metabolismu**

→ z komor peptid B = **BNP**

BNP – je ↑ při ♥ selhávání a je ukazatelem míry ♥ dysfunkce

ANP, BNP - ↑ **vylučování Na ledvinami** → **diuretický účinek**

• **překážka plnění komor**

→ mitrální stenóza, trikuspidální stenóza, tamponáda, perikardiální konstrikce, kardiomyopatie

• **nekardiální cirkulační přetížení**

→ A-V píštěle, anémie, jaterní cirhóza, hypertyreóza

pojiiva s postižením myokardu, léky, neuromuskulární onemocnění

- ↓ srdeční kontraktilita – při ↑↑↑ Ca → kumulace v kardiomyocytech → Ca způsobí ztrátu relaxace • přepětí
→ zánik → náhrada vazivovou tkání

- **akutní ♥ dilatace** – dosáhne takového stupně, že se poškodí kontraktilita (nevrátí se zpět)

- **diastolická** - z poruchy **relaxace** LK

» klinický obraz

- paroxysmální noční dušnost → **astma kardiální** (nedostatek dechu s ortopnoí → pacient si podkládá pod hlavu polštář)
- tachypnoe
- ortopnoe
- selhání dopředu – snížený srdeční výdej, zhoršená perfuze na periférii – únava, nevykonnost, pocení, oligurie, nykturie, somnolence, změny chování
- selhání dozadu – zvýšení tlaku a městnání krve v plicích – námahou dušnost zvyšující se s tíží selhání (používá se ke klasifikaci SS dle NYHA), paroxysmální noční dušnost – astma kardiální (nedostatek dechu s ortopnoí → pacient si podkládá pod hlavu polštář), tachypnoe, ortopnoe, zpěněné narůžovělé sputum, bronchokonstrikce při snížení plicní poddajnosti → **prodloužené expirium + bronchitické fenomény**
- kašel (suchý, pak zpěněný, narůžovělý hlen)
- periferní vazokonstrikce → bledá, opocená, studená akra až periferní cyanóza
- TK + ↑ pulz
- **námahová dušnost (NYHA I – IV)**

Klasifikace dušnosti dle NYHA	
NYHA I	Dušnost při extrémní námaze (normální stav)
NYHA II	Dušnost při vyšší námaze
NYHA III	Dušnost při běžné námaze
NYHA IV	Klidová dušnost

• astma kardiální

- odezní X progresu do plicního edému → úzkost, studený pot, bledá akra, cyanóza, k dýchání **pomocné dýchací svalstvo** (zatahování nadklíčkových jamek), **chrůpky malých bublin** (nad oběma plicemi), **kašel** (zpěněné narůžovělé sputum), **prodloužené expirium, dušnost inspirační**

» diagnóza

- RTG
→ **intersticiální edém** (tekutina v pleurální dutině, Kerleyovy linie), **později alveolární edém** plic (obláčky tvaru motýlích křídel)
→ **zvětšení LK** (zvětšený kardiotorakální index – šířka srdce ku šířce hrudníku, patologické > 0,5), tvar srdce – mitrální, aortální)
- EKG
→ hypertrofie LK
→ AIM, jízna po IM
- ECHO
- laboratorní vyšetření
→ **BNP**
- pravostranná katetrizace (v. femoralis)

» terapie

- rozpoznat a řešit příčinu selhání L♥
 - astma kardiální → plicní edém
 - **klid na lůžku v polosedě či vsedě**
 - **podvaz končetin → vede ke ↓ žilního návratu**
 - kyslík → pozitivní přetlak na konci výdechu (**PEEP**) → lepší difúze kyslíku
 - při neklidu a tachypnoe (opiáty) → **fentanyl** i.v. 0,1–0,15 mg
morfin 10 mg
dolsin 50 mg
 - **furosemid 40–80 mg** až do dostatečné diurézy
 - ztráty K, Mg při diuréze hradíme infúzí
 - **vazodilatancia → nitroglycerin pod jazyk, pak infúze nitrátů**
- !!nesmí se podávat u stenozujících srdečních vad a u hypotenze!!**

Léčba akutního selhání LK

- plicní edém: **kyslík, nitroglycerin sub l.** (nebo isosorbid dinitrát ve spreji), **furosemid iv** (40 – 80 mg), **morfin** (5–10 mg); poté nitroglyc. iv. nebo isosorbid nebo až iv. **dobutamin nebo levosimendan** (zvyšuje kontraktilitu myokardu a působí periferní vazodilataci bez zvyšování metabol. nároků na myokard, použití jen u systolické dysfunkce levé komory), umělá plicní ventilace s PEEP

Akutní srdeční selhání

- akutní srdeční selhání = plicní edém, distanční vlhké chropy, ortopnoická poloha, opocení... **monitorujeme** (ČŽT, EKG, saturace, respirace, teplota, tlak – i invazivně – buď a. radialis nebo femoralis), oxygeno, **diuretika** (furosemid 125 mg iv., čeká se 10 min, i více), **nitráty i.v.** (Isoket, Perlinganit – dinitrát – lin. dávkovač), **morfin**, (digoxin při tachyarytmii a NORMOKALÉMII (digoxin

zpomaluje, dává se i při fibrilaci síní, ale nesmí následovat verze; digoxin při hyper/hypokalemii může způsobit maligní arytmií), pokud neuspějeme, pak PEEP, pak pokračovat s diuretiky; **BB SE PŘI AKUTNÍM SELHÁNÍ NEDÁVÁJÍ!!**

AKUTNÍ SELHÁNÍ PRAVÉHO ♥

» příčina

- **akutní plicní embolie**
akutní respirační insuficience (astma, PNO)
infarkt pravé komory

CHRONICKÉ SELHÁNÍ LEVÉHO ♥

- ↑ tlak v levé komoře → přes mitrální šíření do levé síně → plicní vény a kapiláry jsou překrveny → **plicní hypertenze** → **tlakové přetížení pravé komory**

» příčina

- špatně léčená hypertenze
Stavy po IM (aneuryzma levé komory)
Aortální a mitrální ♥ vady
kardiomyopatie

» klinický obraz

- únava, ↓ výkonnosti z hypoxie
- námahová dušnost a kašel
- bolest hlavy, spavost, zmatenost, poruchy paměti, neklid
- následek **hypoperfúze CNS při nízkém minutovém objemu ♥** (zvláště je-li v tepnách CNS ateroskleróza)
- tachypnoe při zátěži, později i v klidu
- **městnání v plicním oběhu → plicní hypertenze → intersticiální, pak alveolární plicní edém**

- **alterující pulz** (střídání slabé a silnější vlny pulzu)
- periferní vazokonstrikce → bledá, chladně opocená kůže
- **zvedavý úder hrotu**
- nedostatečná perfúze orgánů → nykturie při hypoperfúzi ledvin, ↓ diurézy, anorexie s malabsorbí u ↓ perfúze GIT
- hypertrofie a dilatace

-
- **nepřívzvučné chrůpky NEMIZÍCÍ PO ZAKAŠLÁNÍ, nebo pískoty s prodlouženým expiriem (intersticiální plicní edém)**
 - přetížení levé síně: **ŠIROCE NEGATIVNÍ VLNA P VE SVODU V1!**
 - tlak v zaklínění **více než 15 mm Hg**
-

» diagnóza

- RTG
→ rozšíření plicních žil
→ dilatace pravé a levé plicnice
→ intersticiální edém, později alveolární edém plic
- EKG
- ECHO

CHRONICKÉ SELHÁNÍ PRAVÉHO ♥

» příčina

- vznik v důsledku **nemocí vedoucích k plicní hypertenzi**
- **prekapilární plicní hypertenze**
- způsobena **bronchopulmonálním onemocněním s hypoxémií** (cor pulmonale)
- klinický obraz: příznaky plicního onemocnění + infarkt PK
- příčiny: **CHOPN, plicní emfyzém, cystická fibróza, Pickwickův syndrom, dysfunkce stěny hrudníku, nadmořské výšky, plicní embolizace, bronchiektázie, ...**

- **postkapilární plicní hypertenze**
- důsledek **selhání LK nebo bloku na mitrálním ústí (stenóza) nebo konstriktivní perikarditida**
- klinický obraz: příznaky oboustranné ♥ insuficience (LK → přeneseno na PK)
- **LEVOPRAVÝ PŘENOS** (progrese zpětného městnání)

-
- izolovaně: **VĚTŠÍ PLICNÍ EMBOLIE, AIM PRAVÉ KOM.**
COR PULMONALE: chron. iz. forma, komplikuje plicní onemocnění, nebo plicní a trikuspidální stenózu
-

» **klinický obraz**

- dušnost
- **otoky DK perimaleolárně a na bérkách – symetrické!!**
- při retenci tekutin → ↓ diurézy X ↑ nykturie (!! V horizontální poloze dojde k mobilizaci tekutiny z otoků + ↑ perfúze ledvin v noci)
- slabost, únava, snížená výkonnost
- ascites
- **hepatomegalie** (bolest jaterního pouzdra)
- závratě, spavost, bolest hlavy, neklid, zmatenost → při ↓ perfúzi mozku
- nauzea, zvracení, zácpa, nadýmání → při ↓ perfúzi GIT
- periferní cyanóza
- **zvýšená náplň krčních žil (hepatojugulární reflux = po tlaku na játra se zvýrazní náplň krčních žil)**
- Kussmaulovo znamení = ↑ žilní náplň během vdechu namísto normálního poklesu
- pulzace v prekordiu → zvětšení PK
- **pulzace krčních žil + pulzace PK**

-
- akcentace 2. ozvy nad plicnicí, komor. gallop, syst. šelest parast. vlevo z relativní trikusp. insuf.
 - CŽT: více než 6mm Hg (8cm vod. sloupce), nekoreluje s tlakem v zaklínění
-

» **diagnóza**

- EKG - hypertrofie a přetížení PK
- RTG – dilatace PK, PS a někdy i HDŽ
- ECHO
- tlak v plicnici a v zaklínění plicních kapilár
- laboratorní vyšetření - ↓ FW (je polyglobulie jako reakce na hypoxémii)

TERAPIE CHRONICKÉ SRDEČNÍ INSUFICIENCE

1) určit příčinu a odstranit ji

2) pohybová aktivita

3) dieta

- omezit solení (na 5 g soli denně) + nepít minerální vody + nepřisolovat
- redukce hmotnosti

4) farmakologická terapie

• **inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi)**

- brání konverzi angiotenzinu I na II, čímž působí velkou vazodilataci → snížení pracovní zátěže pro myokard
- nežádoucí účinky: **kašel, hypotenze, hyperkalémie, ↑ kreatininu, kožní exantém**
- **kaptopril** (Capoten, Tenziomin) ... 25-50 mg p.o.
- **enalapril** (Enalapril, Enap, Renitec) ... 10-20 mg p.o.
- **perindopril** (Prestarium) ... 2-4 mg
- **spirapril** (Renpress) ... 3-6 mg

• **vazodilatancia**

- dnes upřednostňovány více ACEi
- **nitráty – p.o. periferní venózní vazodilatace**
 - **i.v. arteriální dilatace** – nutné hlídat TK (isosorbit dinitrát)
- **hydralazin**
- **alfa-1-blokátory** (Prazosin)
- **blokátory Ca-kanálů**
- **nitroprusid sodný**

• **diuretika**

- » kličková
- » **thiazidová** → s krátkodobým účinkem / s dlouhodobým účinkem
- » kalium šetřící
- **furosemid** (Furanthyl, Dryptal, Furon, Furomex) ... 40-250 mg/den
 - kontraindikace: ↓ K, ↓ Na, ↓ Cl, ↓ Ca, hepatální encefalopatie, hyperurikémie
 - nežádoucí účinky: ↓ K (nutné hlídat a hradit), ↓ Mg, ↓ Na, ↓ Ca, hyperurikémie (až DNA), porucha tolerance glukózy,
- ototoxicita** u renální insuficience, **encefalopatie u jaterní insuficience**
- **hydrochlorthiazid** ... 25-50 mg/den
 - nežádoucí účinky: ↓ K (nutné hlídat a hradit), hyperurikémie (až DNA), alergie, porucha tolerance glukózy

→ **chlortalidon** ... 25-50 mg/den

- má dlouhodobý účinek

→ **amilorid** ... 5 mg/den

- šetří K⁺ (výměnou za Na⁺)

- nežádoucí účinky: ↑ K, nauzea, zvracení, průjemy, bolest hlavy, exantém, ↓ **granulocytů**

→ **spironolakton** (Spirolone, Verospiron, Aldactone, Xenalon) ... 25-50 mg/den

- je to antagonist aldosteronu (u selhání P♥)

- nežádoucí účinky: zmatenost, ospalost, gynekomastie, zvracení, erytém

• **β- blokátory**

- zlepšují systolickou a diastolickou funkci LK, mají také **vliv na hypertyreózu – snižují účinek hormonů**

- ↓ nežádoucí účinky katecholaminů na myokard (↓ výskyt maligních arytmií)

→ **Carvediol** (má i vasodilatační účinek)

Metoprolol

Bisoprolol

• **léky zvyšující kontraktilitu** – digitalis (Digoxin) ... 0,125-0,25 mg – dát jako poslední!!!!

- vylučuje se ledvinami

- prochází placentou

- je to srdeční glykosid

→ **Digoxin**

Digitoxin – metabolizace v játrech, vylučuje se žlučí a stolicí

- **digitalisová toxicita**: nechutenství, zvracení, průjemy, arytmie (A-V blokáda 1. st., komorová tachykardie)

→ **dopamin, dobutamin** – podání u kardiogenního šoku a těžké ♥ insuficience

5) **biventrikulární stimulace** (= současná stimulace PK a LK)

→ u selhání léků

EF 35%

NYHA III - IV

6) **transplantace srdce**

Chronická srdeční slabost (5)

- **ACEi** – vazodilatace, snížení afterloadu, NÚ – hypotenze, hyperkalémie, kašel; kaptopril, enalapril, PERINDOPRIL
- blokátory AT1 receptorů angiotensinu II – **sartany** (bez kašle) – losartan, valsartan, candesartan
- **BB** – zlep. systolické i diastolické fce LK, snižují neq. dopad působení katecholaminů na myokard – **carvedilol, metoprolol, bisoprolol; NEPODÁVAT AKUTNĚ!**
- **diuretika** – HYDROCHLORTHIAZID 25mg denně ne u DM, dále furosemid (hypokalemizuje, je razantní, pozor u starších), amilorid, spironolakton (zlepšuje prognózu srd. insuf.); KI DIURETIK U AKUTNÍ IZOLOVANÉ SRDEČNÍ SLABOSTI)
- **digoxin** – pozitivně inotropně na LK; u slabosti s tachyfibrilací siní (INTOXIKACE: nechutenství, AV blok I. typu, komorová bigemie, do 2ng/ml; KI U DIASTOLICKÉ DYSFUNKCE LK
- **nitráty** – p.o. periferní venozní dilatace (sniž. preload), p. e. arteriální dilatace (sniž. afterload)
- biventrikulární stimulace – u selhání farmakoterapie, EF pod 35%, QRS větší než 150 ms

Chronické srdeční selhání (5 i s digoxinem)

- **léky u chronického srdečního selhání=městnavá srdeční slabost** – otoky a je dušný..., má nedostatečnost pravého i levého srdce, jedno může převažovat; otoky až anasarka, špatná trofika kůže (může být i u chron. CHOPN), zvýš. náplň krčních žil..., ČŽT; (**DÁME VŽDYCKY VŠE!!!** KROMĚ DIGOXINU, TEN JEN PŘI STV) **ACEi nebo sartan** (při kašli po ACEi), **BB** (metoprolol – Betaloc-zoc ret., carvedilol - Dilatrend, bisoprolol - Concor), **spironolakton+furosemid** (nebo hydrochlorothiazid); léčba se musí titrovat s přihlédnutím k renálnímu selhání (snížit ACEi nebo dát duální- Gopten nebo Renpress – vyluč. i játry; titrace diuretik – zavodnění a následné zvýšení diuretik i dlouhodobě; ren. selhání – zvýš. močoviny, kreatininu, event. hyperkalemie; pokud selhání progreduje, pacient pak může skončit dialýzou); když se nekompensuje, pak hospitalizace, **dobutamin** nebo zvážít kalciový syntetizér — drahý! (hrazeno)

Pozn z výuky

- diastolické selhání – u hypertoniků - porucha diastoly – ztuhlá komora; systola je normální

6. INDIKACE KE KARDIOSTIMULACI (ZPŮSOBY STIMULACE)

Princip kardiostimulace – aplikace **nadprahových el. impulzů** vedoucích k depolarizaci myokardu daného oddílu (jsou generovány ve stimulatoru a přivedeny k oddílu endovazálně zavedeným katétrem – elektrodou – v PS, PK, žilách 1. srdce) – cílem obnovení normální nebo skoro normální hemodynamiky v klidu i při zátěži, aby bylo zabráněno symptomům z bradyarytmií

DOČASNÁ KARDIOSTIMULACE

- u přechodných těžkých bradyarytmií – etiol. AIM, intoxikace digoxinem ... poOP zajištění rizikových P/K
- stimulační el. – cestou **v. subclavia** nebo **jugularis int.** do hrotu PK a spojen se zevním stimulatorem

TRVALÁ KARDIOSTIMULACE

- kardiostimulátor je implantován do podkožní kapsy pod klíční kostí
- do srdečních dutin jsou zavedeny elektrody ke stimulaci a zároveň snímání srdeční elektrické aktivity
- indikace
 - chronické poruchy přev. systému **provázeny bradyarytmickými symptomy**
 - asymptomatická bradykardie pod 40/min
 - **asystolie > 4s**
 - AVB 2. stupně II. typu (infrahisální)

ZPŮSOBY STIMULACE

- stimulační elektrody
 - cestou žilní do PS nebo PK
- jednodutinová stimulace
 - síně a komory stim. samostatně
 - PS – izolovaná porucha sinusového uzlu s normálním AV převodem
 - PK – Fis
- dvoudutinová stimulace
 - síně a komory stim. sekvenčně, PK i PS
 -
- biventrikulární – PK a LK – léčba SS – synchronizovanější kontrakce komor – zlepšení SS
 - do LK přes koronární sinus do žilní větve pro LK
- stimulace **s frekvenční odpovědí při zátěži nemocného (R – rate response)**
 - senzor monitorující některý z parametrů metabolických potřeb
 - změny parametru – změny stimulační frekvence
 - indikována u nemocných s chronotropní inkompetencí
- kódy
 - první písmeno = **STIMULOVANÝ** srdeční oddíl
 - A – atrial
 - V – ventricular
 - D – dual
 - druhé písmeno = oddíl, **ze kterého JE SNÍMÁNA EL. AKTIVITA**
 - opět A, V, D
 - třetí písmeno = **ZPŮSOB REAKCE STIMULÁTORU**
 - T – triggered – reaguje na spontánní nebo stimulovanou aktivitu síní nebo komor spuštěním stim. impulzu s předem nast. zpožděním
 - I – inhibited – reaguje na spont. aktivitu potlačením stimulu na předem zvolenou dobu
 - D – dual
 - čtvrté písmeno = **FREKVENČNÍ ODPOVĚĎ PŘI ZÁTĚŽI**
 - R – rate response
- nejč. užívané: DDD(R), VVI(R), AAI(R)

IMPLANTACE

- zavedení transvenózně
- **vypreparování v. cephalica nebo punkce v. subclavia** – kanylou pod rtg kontrolou zavedena stimulační elektroda do pravého ouška nebo hrotu PK, popř. do obou míst
- změření stimul. parametrů (stim. práh, el. amplituda srd. oddílu, odpor elektrody)
- elektrody **fixovány stehem k fascii velkého prsního svalu**
- podkoží prepektorální oblasti – preparace kapsy
- sutura podkoží a kůže – test stimulační fce implantovaného přístroje

KOMPLIKACE

- **pacemakerový sy**
 - palpitace, hypotenze, dušnost, synkopy, srdeční dekompenzace
 - etio
 - intermitentně nebo trvale obrácená AV sekvence – vedoucí k systole síní v době uzavř. AV chlopní
 - synkopa má asi kardioreflexní povahu
 - léčba
 - korekce AV sekvence
 - výměna stim. – VVI za DDD
- **operační a pooperační komplikace** – pneumotorax, hemotorax při punkční metodě, perforace srdce s tamponádou (tato rizika – asi 2%)
- **chybná fce stimulátoru**
 - dislokace elektrody, chybné sním. srd. pot.
 - nevyhovující stimulační parametry
 - nejméně často porucha samotného stimulátoru

Tab. 1. Indikace k trvalé kardiostimulaci u dospělých
(zjednodušeně podle doporučení PSAKS)

I. Indikace při bradyarytmii

1. Získaná atrioventrikulární (AV) blokáda

- A. **Kompletní AV blokáda** trvalá nebo intermitentní spojená se symptomatickou bradykardií, srdeční slabostí, asystolií > 3 s, nebo vzniklá po ablaci AV uzlu
- B. **AV blokáda 2. stupně** trvalá nebo intermitentní spojená se **symptomatickou bradykardií**
- C. Symptomatická **bradyfibrilace síní** nezpůsobená léky
- D. **Asymptomatická AV blokáda 2. stupně Mobitzova typu II**, nebo s elektrofyzilogicky prokázanou intrahisální nebo infrahisální lokalizací
- E. Symptomatická trvalá **AV blokáda 1. stupně** s bradyarytmií, bifascikulární nebo trifascikulární blokádou

2. Dysfunkce sinusového uzlu (sick sinus syndrom)

- A. Dysfunkce sinusového uzlu s **dokumentovanou symptomatickou bradykardií**
- B. Spontánní nebo nezbytnou farmakoterapií navozená dysfunkce sinusového uzlu s frekvencí **pod 40/min.**

3. Hypersenzitivita karotického sinu a neurokardiogenní synkopa

- A. **Opakovaná reprodukovatelná synkopa**, indukovaná masáží karotického sinu s asystolií > 3 s.
- B. **Opakovaná vazovagální synkopa kardioinhibičního typu** s výnamnou bradykardií nebo asystolií, reprodukovatelná při testu na nakloněné rovině a refrakterní na farmakoterapii

II. Nebradykardické indikace

1. **Hypertrofická obstrukční kardiomyopatie** s dokumentovaným významným snížením gradientu ve výtokovém traktu levé komory při AV sekvenční stimulaci.

2. **Pokročilá srdeční slabost (NYHA klasifikace III – IV)** na podkladě ischemické choroby srdeční resp. dilatační kardiomyopatie u nemocných s těžkou dysfunkcí levé komory (ejekční frakce < 0,35) s prodlouženým komplexem QRS na 0,15 s a **blokádou levého Tawarova raménka, po vyčerpání standardních možností farmakoterapie**. Nemocní jsou indikováni k tzv. biventrikulární stimulaci synchronizující kontrakci obou srdečních komor.

Vysvětl.: PSAKS – Pracovní skupina pro arytmie a kardiostimulaci při České kardiologické společnosti, NYHA – čtyřstupňová klasifikace srdeční slabosti podle tolerance námahy

ICD – IMPLANTABILNÍ DEFIBRILÁTOR

- indikací jsou stavy s přítomností **KTa nebo FK a PMKT** (poslední dvě jsou indikací)
- u KTa – předpoklad **existence strukturálního srdečního onemocnění vyčerpání léčby** (programovanou stimulací komor a antiarytmiky)
- **nestrukturální onemocnění indikací nejsou** (tam se užívá programovaná stimulace, antiarytmika nebo ablace)

7. SICK SINUS SYNDROM; SYNDROM DRÁŽDIVÉ KAROTIDY

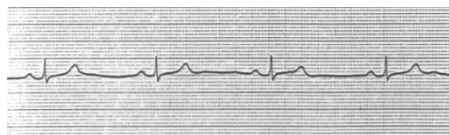
Bradykardie – sick sinus syndrom, AV blokáda

SICK SINUS SYNDROM:

- vznik na základě dysfunkce sinusového uzlu
- etiologie
 - **přechodné postižení:** AIM, itox. **digitalisem**, hypotyreóza, myokarditida, endokarditida, hyperK
 - trvalé poškození: degenerativní procesy, ICHS v oblasti uzlu
- Klinický obraz (obecně u bradykardií)
 - synkopy, presynkopy, mráкотy, námahová dušnost, únavnost (SS zcela ojediněle)
 - ekg podkladem synkop a presynkop je téměř vždy asystolie delší než 4-6 s. podle polohy nemocného
 - bradykardie se v závislosti na chron. kompetenci manifestuje námahovou dušností a únavou
- klasifikace
 - **sinusová bradykardie**
 - **sinoatriální blokáda**
 - **tachy-brady sy**
- terapie – atropin, isoprenalin nebo kardiostimulace (nejč. indikace trvalého)

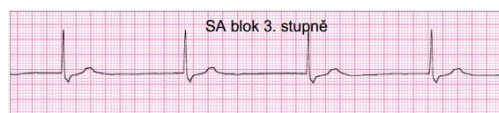
Sinusová bradykardie

- frekvence **pod 60/min** (fyz. – spánek a sportovci)
- etiologie: **porucha automacie** sinusového uzlu
- terapie BB a hypotyreóza
- únava, dušnost pod 45/min
- hemodyn. významnost pod 40/min



Sinoatriální blokáda

- **porucha vedení mezi sin. uzlem a pravou síní**
- EKG: výpadky vlny P a QRS (celého), po delších pauzách obvykle náhradní junkční stahy
- klinicky významná: selhání junkční automacie
- 2. stupeň: intervaly PP před výpadkem PQRS konstantní
- 3. stupeň: zástava síní - sinus arrest – různě dlouhý výpadek automate v sinusovém uzlu, na EKG pauza s výpadkem P, při dlouhé pauze se může objevit junkční nebo idioventrikulární stah
- vyšší stupeň: výpadky několika PQRS (síňokomorová asystolie)



Tachy-brady sy

- nejč. **kombinace sinoatriální blokády a paroxysmální fibrilací síní** (obě složky se vzájemně provokují)
- farmakoterapie nemožná

Syndrom dráždivé karotidy

- pato, etio
 - **nervově zprostř. vaskulární synkopa**
 - **zvýš. citlivost glomus caroticum na zevní tlak** (mechanické podráždění – holení, rotace krku při úzkém límečku nebo vázání kravaty) → **abnormní stimulace pasy s následnou hypotenzí, brady nebo jejich kombinací**
 - dělíme:
 - vazodepresorická
 - kardioinhibiční
 - smíšená
- dg
 - anamnéza
 - test – **lehká masáž jedné tepny plácem v obl. glomus car. proti krč. páteři po dobu nedéle 10 s**
 - podmínka: nepřítomnost výrazného šelestu nad karotidami
 - v průběhu testu zapisovat EKG a měřit tlak
 - pozitivita: **při komor. asystolii > nebo rovné 4 s nebo při symptomatické hypotenzii**
 - **podobnost testem navozených a spontánních symptomů**
- léčba
 - kardioinhibiční typ – **indikace k DDDR** (dvoudutinová stimulace)
 - vazodepresor. typ – **jako u vazovagální synkopy** – elevace konč., trénink, sevření obou pěstí při prodromech; při neúspěchu preventivně BB, dihydroergotamin, aminophylin; opakovaný HUTT; 10 % - čistá kardioinhibiční forma – může profitovat se zavedením DDDR
 - signifikantní stenóza krkavice – vymizí potíže (synkopy) po revaskularizaci až v 75 %

8. ATRIOVENTRIKULÁRNÍ BLOKÁDA

- porucha převodu vzruchu ze síní na komory
- suprahisálně, intrahisálně, infrahisálně
- čím distálněji, tím větší rizik pro pacienta
- etiologie
 - přechodná AVB – AIM – spodní, intox. digitalisem, myokarditis, infekční endokarditida, hyperkalémie
 - trvalá AVB – **fibrotická degenerace vodivého systému** (ischemie, kalcifikace aort. chlopně nebo kongenitální)
- klasifikace
 - dle významnosti poruchy
 - 1. stupeň AVB
 - zpomalený AV převod, poměr P a QRS = 1 : 1
 - **prodloužení PQ** nad 0,2 s s konstant. délkou
 - 2. stupeň AVB
 - intermitentní selhání AV převodu
 - **občasný výpadek QRS, štíhlý QRS**
 - dle EKG rysů
 - Mobitz I. typ
 - **Weckenbachův**, lokalizace většinou v AV uzlu
 - postupně se prodlužující PQ až do výpadku QRS
 - **Weckenbachovy periody** – počet vln P a QRS v úseku mezi dvěma pauzami způsob. výpadkem QRS vždy v poměru **n : n – 1** (n jsou P vlny)
 - Progrese - progreduje s identickým QRS od 1. stupně ke 3. stupni
 - Mobitz II. typ
 - „vše nebo nic“, lokalizace infrahisálně, **široký QRS**
 - charakterizován konstantním intervalem PQ před výpadkem QRS (PQ bývá prodloužený)
 - **náhle delší úsek nepřevedených P vln (paroxysmální totální AV blok)**
 - začíná obvykle RBBB, poté blok přední nebo zadní větve L T. ram., progrese od 1. ke 3. stupni
 - 3. stupeň
 - zcela přerušené AV vedení, aktivita síní i komor je **nezávislá**
 - vlny P mají rychlejší frekvenci než je frekvence komor
 - **poměr vln P a QRS je n : 1 (n je větší než 2)**, frekvence komor je pomalejší než fr. síní
 - lokalizace
 - určí **elektrokardiogram Hisova svazku**
 - EKG, vývoj, klinické projevy – odhad lokalizace velmi pravděpodobně
 - čím distálnější, tím malignější, častější asystolie a synkopy, vyšší naléhavost stimulace
 - **suprahisální blok (AV uzel)**
 - **štíhlé QRS**, identické na všech třech stupních AVB (výjimka - přidruž. blok T. r.)
 - 2. stupeň – vždy Weckenbach
 - přechod do 3. stupně bývá hladký, bez preautomatické pauzy před aktivací „pohotovému“ sekundární junkční automacie
 - frekvence komor: 40 – 55/min
 - **infrahisální blok**
 - **široké QRS**
 - až na výjimky jde u 2. stupně o Mobitze
 - **různě dlouhá preautomatická pauza** u přechodu v AVB 3. stupně (vteřiny až minuty) s komor. zástavou a pokračující sínovou aktivitou
 - komorová automacie je **málo „pohotová a nespolehlivá“**
 - komorová automacie mívá 20 – 40/min
 - QRS je široké, má rozdílný tvar od 1. a 2. stupně
 - **intrahisální blok (Tawarova raménka)**
 - nejvzácnější (15% všech blokády)
 - směsice předchozích
 - klinika
 - liší se dle lokalizace a typu AV blokády
 - **synkopa – velmi vzácná u I. typu, velmi častá u II. typu**
 - **námahová dušnost** – častější a závažnější u infrahisální lokalizace blokády 3. stupně
 - kardiostimulace
 - u I. typu tak naléhavá není
 - u II. typu je dosti naléhavá
 - terapie
 - doménou je kardiostimulace

- její předstupeň
 - **atropin** (0,5 – 2 mg) – u (sinoatriální blokády), také unižších stupňů AV blokády I. typu nebo **izoprenalin** v infuzi – titrovat dávku dle frekvenční odpovědi komor
- stimulace
 - dočasná – zevní stimulátor cestou v. subclavia nebo jugularis int. do hrotu PK, u přechodných bradyar.
 - trvalá – elektrody do PS nebo PK (jedno nebo dvoudutinová)

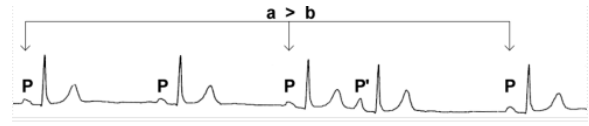
▪ **indikace** – chronické poruchy převodního systému provázeny **bradyarytmickými symptomy** nebo v případech **asymptomatické bradykardie pod 40/min, asystolie > 4 s, nebo AVB 2. stupně II. typu**

9. SUPRAVENTRIKULÁRNÍ TACHYKARDIE (SVTA)

- méně závažné než komorové
- 2 mechanismy vzniku – zvýšená či abnormální automacie, reentry

1) SÍŇOVÉ EXTRASYSTOLY (SES)

- nejsou to tachyarytmie, ale mohou je **spouštět**
- EKG
 - **předčasná vlna P'** - odlišný tvar od sinusové vlny P
 - **neúplná kompenzační pauza**
 - vzdálenost mezi předchozí a následnou vlnou P je kratší než dvojnásobek dvou po sobě jdoucích sinusových vln P
 - **SES s aberovaným komor. komplexem**
 - někdy může být rozšířený komor. komplex – zastihne převodní systém v refrakterní fázi (intraventrikulární)
 - **blokové SES**
 - přev. systém v úplné refrakterní fázi
 - vůbec nejsou převedeny na komory
- léčba většinou **není nutná** - **symptomatické extrasystoly** – β -blokátory, anxiolytika



2) SINUSOVÁ TACHYKARDIE

- frekvence: **100 – 160/min**
- **monofokální** - vlna P má indentický tvar odlišný od P vln sinusových stahů
- **multifokální** – různé tvary P vln
- základní intervaly normální
- patologická - **zvýšená automacie S uzlu** nebo reentry v jeho blízkosti
- nepřiměřená sinusová tachykardie 110/150/min v klidu – asi nepřiměřená reakce na **adrenergní podněty**
- **odolnost** arytmie **vůči BB**
- léčba často jediná: **radiofrekvenční ablace**



3) SÍŇOVÁ TACHYKARDIE

- pato, etio
 - **abnormální unifokální nebo multifokální ektopická automacie v síních**
 - **reentry**
 - **u dilatované síně**
 - **u plicních chorob**
- EKG
 - vlna P - **odlišná** od sinusového rytmu, **ne všechny následované QRS**
 - frekvence převodu vlny P : QRS
 - frekvence síní: **120 – 300/min** (někdy obtížně odlišitelné od flutteru)
 - frekvence komor: **nepřesahuje 200/min**
- terapie
 - převažuje **ablace**
 - farmakoterapie (uzl. blok., propafenon, sotalol) – málo účinná

4) FLUTTER SÍNÍ (FLS)

- **typická reentry**, frekvence 300/min
 - **FLS I. typu, typický flutter**
 - EKG
 - negativní vlny tvarů „zuby od pily“
 - svody: II, III, aVF
 - frekvence vln: **300/min**
 - neléčený: aktivita síní se **přenáší 2 : 1**, komor. frekvence: 150/min
 - může se převádět i nepravidelně (dg je potom snazší)
 - podezření: **každá pravidelná tachykardie s norm. QRS a frekv. komor kolem 150**
 - dg – masáž karotid, adenosin
 - **FLS II. typu, atypický**
 - EKG
 - např. svod V1 – síňové vlny, které mají dolišný tvar od flutter. vln
 - frekvence vln: 350 – 450/min
- terapie
 - vyšší účinnost elektrokaradioverze a nižší účinnost farmakologické kadioverze než u FIS
 - kontrola flutteru – β -blokátory, verapamil, dioxin

- kardioverze, katérová ablace
- prevence trombembolů
- **RFA** – nejúčinn. léčba I. typu
- tromboembolické riziko - třetinové vůči Fis (1 – 2 % ročně)

5) FIBRILACE SÍNÍ (FS, Fis)

- **nejčastější SVTA**, frekvence vyšší než 300/min
- **nad 80 let až 10 %** populace
- **pato**
 - chaotická elektrická aktivita v síních se ztrátou mechanické kontrakce
 - **mnohočetné reentry** v obou síních
 - spouštěné fokální automacií z oblastí ústí plicních žil
 - pokles min. objemu až o **20 %**
- **etio**
 - přechodné příčiny
 - **tyreotoxikóza, perikarditida, alkohol (abusus), akutní selhání LK**
 - dlouhodobé
 - ICHS, hypertenze, srdeční slabost s **dilatací** LS, revmatická kardiitida... – tyto vedou kvůli dlouhodobému působení k **degeneraci síňového myokardu** – a umožní vznik reentry okruhů
 - autonomní vlivy
 - **25 % idiopatické**
- **klinika**
 - palpitace, dušnost, synkopa, únava, bolest na hrudníku
 - EKG
 - úplná nepravidelnost komor
 - **chybějící P** – drobné fibrilační vlnky o fr. **400/600/min**
 - **neléčená – komory 120 – 160/min**
 - pravidelná komor. frekv. – susp. kompletní AV blok nebo aktivní komor. rytmus
 - formy
 - **paroxysmální** – spontánní ústup do 48 hod.
 - **perzistující** – léčba a po ní ustupující
 - **permanentní** – refrakterní na léčbu
- **komplikace**
 - spouštěč **akutního levostranného srdečního selhání**
 - **tachykardická myopatie**
 - u nerozpoznané FS s rychlou odpovědí komor po několika měs. (syst. dysfce a selhání LK) – s normalizací ustoupí
 - **periferní a systémová embolizace**
 - 80% - CNS, častější u revmatické vady
 - RF: revmatická chlopenní vada, prodělné CMP, hypertenze, DM, srdeční slabost v posl. měs., věk nad 65 l
- **terapie**
 - buď kontrola s ponecháním nebo nastolení SR (prognosticky rovnocenné), nastolení preferujeme u nemocných bez závažného organ. postižení srdce
 - **kontrola**
 - **uzlové blokery** (digoxin, BB, Ca2b)
 - **RFA His. svazku** – vzniká bradykardie z kompl. AV blokády – kompenzace implantací stimulatoru
 - **nastolení a udržení**
 - antiarytmika I a III. třídy (stabilizátory)
 - kardioverze – úsp. 96% (bifáz. výboj), účinnost klesá s trváním a velikostí LS
 - selektivní ablace FS
- **tromboembolická prevence**
 - **trvalá antikoagulace** – cíl. **INR 2 – 3, u chlopenních vad – 2,5 – 3,5**
 - antikoagl. **warfarinem** snižuje riziko embolie o 2/3
 - méně riziková – **ASA** (400 mg denně) – ta ale snižuje jen o 1/3
 - **indobufen** (namísto warfarinizace)
 - nemocní s FS trvající déle než 48 hod mají být před el. kardioverzí účinně antikoagulováni **nejméně 3 tý před a 3 tý po**

6) ATRIOVENTRIKULÁRNÍ NODÁLNÍ REENTRY TACHYKARDIE (AVNRT)

- **nejčastější pravidelná reentry supraventrikulární tachykardie**
- **pato** -> **reentry v oblasti AV uzlu**
- **typická forma**
 - prográdní šíření pomalou dráhou v oblasti Kochova trojúhelníku a zpětně rychlou dráhou anteriorně od AV uzlu
 - **vlna P zcela nebo částečně skryta v komorovém komplexu**

- frekvence komor: **140 – 220/min** (prům. 170/min)
- **atypická forma**
 - mnohem vzácnější
 - šíření je obrácené než u typické
 - **interval PR kratší než RP**
 - frekvence komor: 140 – 220/min (prům. 170/min)
- terapie
 - **1. volba – RFA pomalé dráhy** – úspěšnost přes 95%
 - anitarytmika blokující vedení v AV uzlu
 - **antiarytmika Ic** – propafenon, u nem. s dobrou fci LK

7) ATRIOVENTRIKULÁRNÍ REENTRY TACHYKARDIE (AVRT) A SYNDROM KOMOROVÉ PREEXCITACE

- pato
 - **reentry s velkým okruhem zahrnující síně, komory a přídatnou síňokomorovou spojku** (může být v kterékoli oblasti mitrálního nebo trikuspidálního anulu)
- **ortodromní forma AVRT**
 - velký reentry okruh
 - impulz přímo ze síní přes AV uzel na komory a odtud zpět po akcesorní spojce na síně
 - komory aktivovány normální cestou
 - **QRS normální, štíhlé**
- **antidromní AVRT**
 - tentýž okruh, ale šíří se **opačně** ze síní na komory přes akcesorní dráhu a retrográdně přes AV uzel do síně
 - **komorový komplex vždy rozšířený** (komory aktiv. excetricky)
- **Wolf-Parkinson-White sy (WPW sy)**
 - **palpitace u nemocných s komorovou preexcitací při SR**
 - po komor. preexcitaci se impulz síní šíří na komory přes akcesorní síňokomorovou spojku
 - **PQ je prodloužený, QRS široký – s delta vlnou!**
 - riziko: možnost vzniku fibrilace nebo flutteru síní s rychlou odpovědí komor (asi 0,5 % nem. s komor. preexcitací)
 - **JEDINÁ SVTA S RIZIKEM NÁHLÉ SMRTI!!!**
- terapie AVRT – ablace akcesorní dráhy, farmak. léčba je méně účinná a často riskatnější
- terapie WPW – **KI UZLOVÝCH BLOKÁTORŮ** – způsobují preferenční přechod na FS a FLS akcesorní dráhou

DIF DG PRAVIDELNÝCH SVTA SE ŠTÍHLÝM QRS

- je snažší v průběhu záchvatu
- **MASÁŽ KAROTIDY, APLIKACE ADENOSINU**
 - **zpomalení komor. frekvence**
 - u pravid. SVTA, jejichž trigger je pouze v síních (FLS 2:1, unifokální síňová tachykardie)
 - odkryje se morfologie síňové aktivity
 - **zastavení se skokem** – tedy dotyčných arytmií
 - okruh zahrnuje AV uzel (typická AVNRT, ortodromní AVRT)
- vztah P a R vlny
 - **SVTA s $RP < PR$**
 - typická AVNRT
 - ortodromní AVRT
 - **SVTA s $RP > PR$**
 - sinusová a síňová tachykardie
 - atypická AVNRT s neg. vlnami P ve svodech II, III, aVF
- definitivní dg – pouze **elektrofyzilogické vyšetření**

10. KOMOROVÁ ARYTMIE

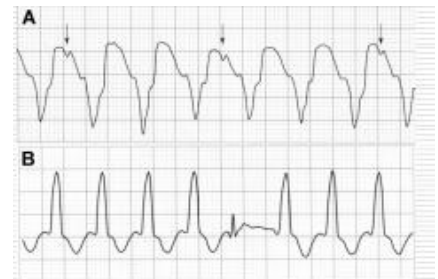
- příčiny – AIM, hypokalémie, kardiomyopatie, myokarditida, antiarytmika
- reentry nebo abnormální automate
- projevy – palpitace až kardiogenní šok

1) KOMOROVÉ EXTRASYSTOLY (KES)

- mohou spouštět KTA
- etio - **ektopická aktivita v PK nebo LK**
- EKG
 - **předčasné a široké QRS bizarního tvaru bez předchozí síňové aktivity**
 - kompenzační pauza je většinou **úplná** (vzdál. od předchozího k násled. QRS je stejná jako dvojnásobek RR při SR)
 - **bigeminie**
 - KES se opakují s vazbou na každé druhé QRS (nebo i dvě, tři za sebou – kuplety, triplety)
- léčba
 - **ANTIARYTMIKA I. A III. TŘ. SE ZÁSADNĚ NEDOPORUČUJÍ**
 - **BB** – pro velmi symptomatické jedince
 - **RFA** – v případě unifokálních ektopií

2) Monomorfní komorová tachykardie (KT)

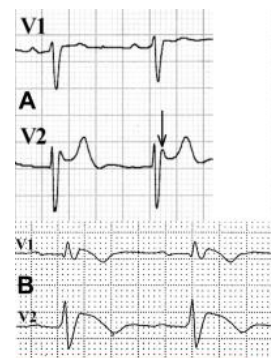
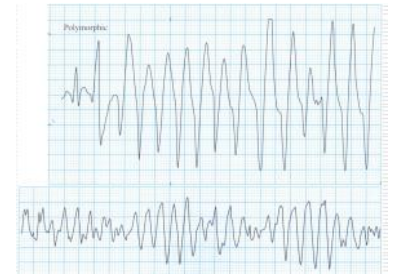
- mechanismus reentry nebo zvýšené automacie v myokardu komor nebo v převodním systému distálně od Hisova svazku, **reentry je nejčastější**
- etio
 - **organické onem. srdce**, dříve prodělaný IM
 - **dilatační kardiomyopatie**
 - idiopatická
 - AIM – nejč. akutní a přechodná příčina
 - rizikový faktor: **systolická dysf. LK s ejekční frakcí pod 40 %**
- klinika
 - **synkopa** na začátku paroxysmu, hypotenze, stenokardie
 - u AIM – synkopa – podezření na KT
 - **palpitace**
 - asymptomatické
 - **hemodynamická závažnost** – určena komor. frekvencí a ejekční frakcí LK
- komplikace
 - přechod do FK s náhlou smrtí
- EKG
 - frekvence komor: **130 – 250/min**
 - **široké bizarní QRS**
 - **AV disociace – analýza P vln (patognomický průkaz) + přítomnost uchvácených komor. stahů** (štíhlé malé QRS v pásce B), vznik proniknutím sinusového vzruchu na komory v době mimo refrakterní fázi předchozího QRS (bizarnější a širší QRS)
 - osa zcela abnormální
- **nesetrválá KT**
 - více než 3 QRS
 - trvá méně než 30 s
- **setrválá KT**
 - trvá déle než 30 s
- dif dg
 - SVTA s aberací komor. komplexu (z důvodu část. refrakterity Tawar. raménka) nebo antidromní AVRT
 - JEN ASI 10% PRAVIDELNÝCH TACHYKARDIÍ SE ŠIROKÝM QRS MÁ SUPRAVENTRIKULÁRNÍ PŮVOD
- **PRAVIDELNÉ TACHYKARDIE SE ŠIROKÝM QRS LÉČIT HLAVNĚ JAKO KOMOROVÉ TACHYKARDIE!!!**
- terapie
 - v průběhu
 - **mesokain** i.v. (100 – 200 mg)
 - **propafenon** i.v. (1 – 2 mg/kg váhy)
 - **amiodaron** i.v. (300 mg/10 min) při nakupených paroxysmech
 - hemodynamická alterace
 - 1. volba - **kardioverze**
 - kauzální
 - RFA - u idiopatických bez struktur. onem. srdce
 - u ostatních pouze paliativní



- dlouhodobá prevence
 - **amiodaron**
 - ICD – léčebně bezpečné

3) POLYMORFNÍ KOMOROVÉ TACHYKARDIE (PMKT)

- etio - často akutní ischemie myokardu – AIM a variantní angina
- EKG
 - rychlá komor. aktivita
 - ještě patrné QRS proměnlivého tvaru
- **syndrom dlouhého QT** – nejčastěji se u něj vyskytuje PMKT, mívá formu **torsades de pointes** ↑
 - porucha repolarizace
 - nejč. způsobena **mutacemi Na a K kanálů** – vede k časně i pozdní depolarizaci
 - navození
 - léky – tricyklická antidepresiva, **erytromycin**, antiarytmika
 - hypomagnezémie
 - geneticky – arytmie provokovány stresem
 - klinika
 - dětství – synkopy
- **Romano-Wardův sy** - 5% incid. synkop
- **Jerwell a Lange-Nielsenův sy** - spojený s hluchotou u dětí, mnohem častější výskyt symptomů u dětí
- **Brugadův sy**
 - vzácnější příčina PMKT a náhlé smrti srdeční
 - elevace ST ve svodech pravého prekordia (obr. A) nebo RBBB (obr. B)
 - vlna epsilon na konci QRS
 - **tyto změny intermit. a provokovatelné antiarytmiky Ia třídy**
- terapie
 - akutní paroxysmy
 - Mg i.v.
 - rychlá komor. stimulace – overdrive pacing
 - vysazení provokujících léků
 - dlouhodobě
 - BB, ICD



4) FIBRILACE KOMOR

- **nejzávažnější** arytmie vůbec - **hemodynamicky – vždy zástava oběhu**
- na EKG nepravidelné polymorfní vlny různé ampl. přes 300/min, hrubé vlny bez patrných komorových komplexů
- etio
 - transformace z KT
 - přechodné příčiny
 - AIM, hypokalémie, proarytmický efekt antiarytmik
 - trvalé
 - struktur. onem. srdce s dysfci LK a prim. fční elektrofy. poruchy (long QT sy, Brugadův sy)
- terapie
 - JEDINÁ ÚČINNÁ – DEFIBRILACE (zevní nebo ICD)

Indikace k implantaci ICD

Obecně: komorové tachyarytmie bez přechodných příčin (AIM, hyperkalemie ...)

1. Zástava oběhu při dokumentované FK/KT
2. Elektrokardiograficky dokumentované hemodynamicky závažné monomorfní setrvalé KT (> 30 s), př EF<35%/ EF>35 Synkopy + KTA při PSK
3. Familiární proarytmické stavy (HOKMP, LQTS, Brugada apod.) se synkopou nebo dokumentovanou KTA
4. Stp IM, EF <35%/ a NS-KT s S-KTA na PSK (MADIT I) nebo EF<30% (MADIT II)

11. ESENCIÁLNÍ HYPERTENZE, 12. SEKUNDÁRNÍ HYPERTENZE, 13. LÉČBA ART. HYPERTENZE

SYSTÉMOVÁ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

= trvalé/opakované zvýšení nad 140/90 mmHg

- stanovení diagnózy hypertenze: **při 3 měřeních alespoň 2 hodnoty nad 140/90 od sebe po týdnu** (syndrom bílého pláště) **nebo 24 hodinové ambulantní monitorování TK**

- hypertenze **je nejčastější kardiovaskulární onemocnění (20 - 25%) dospělé populace**

A) ESENCIÁLNÍ HYPERTENZE

= primární hypertenze, hypertenzní nemoc

– **neznáme** primární organickou příčinu ↑ TK, dg. stanovena vyloučením možných příčin sekundární hypertenze

- **95 %**

» patogeneze

• genetický podíl (věk, ICHS)

- **monogenní dědičnost** (odchylka 1 genu) je prokázána jen u některých vzácných forem sekundární hypertenze (glukokortikoidy suprimovatelný hyperaldosteronismus, Liddleův sy, hypertenzní formy adrenogenitálního syndromu)
- **polygenní typ dědičnosti** u esenciální hypertenze, kdy se na regulaci krevního tlaku podílí řada genů se vzájemnou interakcí a interakcí se zevním prostředím. V současné době je věnována velká pozornost polymorfismu kandidátních genů, t.j. genů, které kódují produkty, které se na regulaci krevního tlaku účastní (katecholaminy, systém renin-angiotenzin-aldosteron, endotelin).

• faktory zevního prostředí

- nedostatek pohybu, nadměrné solení, nedostatek **K, Ca, Mg, alkohol, kouření, abdominální obezita, ↑ lipoproteinů, stres**
- dochází ke **zvýšení aktivity sympatiku** → ↑ TK (adrenalin, noradrenalin, dopamin) → ztlustění stěn arteriol + ukládání lipoproteinů → ↑ periferní cévní rezistence → trvalá hypertenze (**trvalé zvýšení cévní rezistence přestavbou cév – cévy mají sklon k vazokonstrikci**)

• endogenní vlivy (vliv humorálních působků)

- endogenní vlivy jsou spojovacím článkem mezi hypertenzí, rozvojem aterosklerózy a ischemickou chorobou srdeční!!!
 - centrální a periferní nervový systém, baroreceptory
 - vazokonstrikční a vasodilatační látky
 - **nadbytek vazokonstrikčních působků** (↑ růst arteriální stěny): **katecholaminy, renin-angiotenzinový systém, vazopresin (ADH), endotelin, TXA2, ...**
 - **nedostatek vazodilatačních působků** (↓ růst arteriální stěny): dopamin, kalikrein-kininový systém, ANP, BNP, EDRF, NO, PGE2, PGI2, ...
 - endotel a stěna cévní
 - elektrolytové transmembránové transportní mechanismy
 - renální funkce (exkretorické a endokrinní)
 - hemodynamické změny
 - poruchy glukózové tolerance, inzulinorezistence, diabetes mellitus

» klasifikace

→ klasifikace hypertenze podle orgánových změn

- stádium I - ↑ TK bez orgánových změn
- stádium II - ↑ TK s orgánovými změnami, ale bez poruchy jejich funkce
- stádium III - ↑ TK + porucha funkce orgánů → selhání L♥, encefalopatie, retinopatie, CMP, renální insuficience
- stádium IV – **maligní hypertenze**

→ klasifikace hypertenze dle výše TK

- mírná hypertenze (I. stupeň) ... 140-159/90-99
- středně závažná hypertenze (II. stupeň) ... 160-179/100-109
- závažná hypertenze (III. stupeň) ... > 180/> 110
- izolovaná systolická hypertenze ... > 140/< 90

» klinický obraz

→ stádium I

- subjektivně: **bolest hlavy**, únava, tlak na hrudi, epistaxe, nesoustředěnost, **poruchy spánku, palpitace**
- objektivně: EKG, laboratorní vyšetření, oční pozadí – v normě

→ stádium II

- subjektivně: bolest hlavy, únava, tlak na hrudi, epistaxe, nesoustředěnost, poruchy spánku, palpitace
- objektivně: **hypertrofie LK** (z echa), **hypertenzní angiopatie až angioskleróza na očním pozadí, ledviny** (↓ GF ledvin - ↓ funkce ledvin, laboratorní vyšetření - mikroalbuminurie, proteinurie, erytrocyturie), **ateroskleróza**

→ stádium III

- postižení ♥ (dušnost, astma kardiální, plicní edém)
- **urychlení koronární aterosklerózy** vede k různým projevům ICHS (AIM, AP)
- urychlení aterosklerózy v tepnách CNS (CMP nebo ischemická ataka), na periférii a na koronárních cévách
- **hypertenzní retinopatie až edém papily**
- **nefroskleróza renálních cév** → selhání ledvin (↓ GF, ↑ proteinurie, erytrocyturie)
- ICHDK

→ stádium IV

= **maligní hypertenze** → **nekróza arteriál** → **rychlé selhání ledvin, edém papily**

» **riziko CMP u hypertoniků je 5x větší !!!**

» **hypertenzní krize**

- může vzniknout v jakémkoliv stadiu hypertenze
- akutní stav → ↑ **diastolického TK nad 130-140 mmHg (220/130)**
- vede k rychlé progresi v cílových orgánech
 - **selhání ♥ (LK)**
 - **selhání ledvin** (proteinurie → renální insuficience)
 - **encefalopatie** (bolest hlavy, poruchy vidění, vědomí, neurologické deficity)
 - **retinopatie**
 - **progrese aterosklerózy, disekce aorty, SAH a CMP**
- pacient ad JIP

» **diagnóza**

- anamnéza
- měření TK 3x za sebou nebo 24h monitorace
- fyzikální vyšetření → akcentace 2. ozvy nad aortou (tj. časná známka) **zvedavý úder hrotu** u hypertrofie LK - později palpujeme, postih **CÍLOVÝCH ORGÁNŮ**: NEUROLOGICKÉ DEFICITY, LEVOSTRANNÁ SRD – SLABOSR LK., NEDOST., ŠELESTY KAROTID, OSLABENÉ PERIFERNÍ PULZACE JAKO PROJEVY OBLITERUJÍCÍ ATEROSKLERÓZY!!! (TEDY CÍL. ORG: **CNS, SRDCE, CÉVY, TAKÉ LEDVINY**)
- EKG
- LAB: **mineralogram** (Na, K), **cholesterol**, HDL, LDL, TAG, urea, kreatinin, kyselina močová, mikroalbuminurie u DM, glykémie, Hb, hematokrit, další vyšetření dle cíl. orgánů
- oční pozadí
- ECHO, RTG hrudníku

B) SEKUNDÁRNÍ HYPERTENZE

= **symptomatická**

- ↑ TK je příznakem jiného primárního onemocnění, které **lze zjistit** → odstraníme-li primární příčinu, hypertenze vymizí
- **5-10 %**

» **PARENCHYMATÓZNÍ RENÁLNÍ HYPERTENZE** «

» **příčiny**

- **prerenální** → renovaskulární hypertenze (**abdominální šelest**)
 - zvýšený TK souvisí s hemodynamicky významnou (70-80%) stenózou renální tepny
 - příčiny stenózy – fibromuskulární dysplazie (mladé ženy), ateroskleróza
 - stenóza může vést k zániku glomerulů a fibróze intersticia = ischemická nefropatie
 - dg – uz doppler, dynamická scintigrafie, CTangio, MRangio
 - léčba – ACEi, antagonisté angiotensinu, revaskularizace – perkutánní transluminální renální angioplastika
- **renální** = onemocnění parenchymu
 - a) **akutní** - glomerulonefritida
 - tubulární nekróza
 - úrazy ledvin
 - b) **chronická** – jednostranná (pyelonefritida, nádory)
 - oboustranná (GN, TIN, cystóza ledvin, diabetická nefroskleróza)
- **postrenální** → trombóza renální žíly
obstrukce močových cest

» **diagnóza**: hlavně nález v moči (albumin), UZV

» **cíl**: snížit TK < **130/80 mmHg**

» ENDOKRINNÍ HYPERTENZE «

- z nadprodukce presorických humorálních působků

» příčiny

- **primární reninismus** – u nádoru juxtaglomerulárního aparátu ledvin → renin
- **feochromocytom** → katecholaminy (noradrenalin, adrenalin), bolest hlavy, palpitace, flush, TK 300/150
- **Connův syndrom** → ↑ **aldosteronu** ↑ reabsorbce Na → ↑ ECT a plazmy → hypervolémie
- **Cushingův syndrom** → ↑ **kortizolu** ↑ reabsorbce Na
- **adrenokortikální hyperfunkce** (Cushingův sy, primární hyperaldosteronismus, ↑ aldosteron, ↓ K, únava, křeče), **adrenogenitální hyperfunkce**
- **hypotyreóza, hypertyreóza** → TSH, FT3, DT4, protilátky
- **podávání estrogenů**
- **akromegalie**

» HYPERTENZE VYVOLANÁ LÉKY «

→ glukokortikoidy

steroidní antikonceptiva (vysoké dávky estrogenů)

lékořice

nesteroidní antirevmatika (NSPZL)

kokain, erythropoetin, alkohol

» HYPERTENZE V TĚHOTENSTVÍ «

- velké riziko, fyziologicky se TK u těhotných ↓

» příčiny

- pokračování esenciální hypertenze
- hypertenze vzniklá **v prvních měsících gravidity**
- hypertenze vzniklá **v posledním trimestru** – nejhorší dopad na matku a plod

» klinický obraz

- **TK > 140/90** nebo systolický tlak ↑ o více než 30 a diastolický tlak ↑ o více než 15 v posledním trimestru těhotenství
- **proteinurie > 0,3 g/l**
- **edémy**
- **preeklampsie** – bolest hlavy, spavost, dušnost, dyspepsie
- **eeklampsie** – poruchy zraku, **křeče** (přidání křečí = eklampsie) z hypertenzní encefalopatie

» terapie

- klid na lůžku
- dieta, ↓ soli
- problém s léky → dáme **dihydralazin, α-methyldopa, klonidin, labetalol**; v podstatě se dává jen Dopegit – methyldopa a také **CA 2 blokatory**; akutně infuze nitrátu; podání BB diskutabilní – mohou oslabit tachykardickou reakci plodu na hypoxii při porodu...
- nepodaří-li se zvládnout → nutné ukončit předčasně těhotenství
- ACEi a sartany jsou KI

» KOARKTACE AORTY V OBLOUKU AORTY «

- **hypertenze na horní polovině těla** → velký rozdíl v TK na HKK a DKK
- **systolický šelest**
- terapie: chirurgie v dětském věku

» Sy spánkové apnoe, mozkové nádory, trauma hlavy, akutní stres «

» podezření na sekundární hypertenzi zvyšuje:

- rezistence na léčbu
- významná proteinurie
- DM
- renální insuficience
- příznaky onemocnění působících hypertenzi

TERAPIE HYPERTENZE

- **cíl:** snížit TK pod 140/90 (u mladých lidí, diabetiků a pacientů s onemocněním ledvin pod 130/80)

= maximální snížení dlouhodobého celkového KV rizika

Léčba:

- všech reverzibilních RF
- přidružených onemocnění
- zvýšeného TK - *tlak musíme snižovat postupně!!!*

» **nefarmakologická terapie**

→ snížit **hmotnost**, snížit **solí** na 5 g/den, snížit **alkohol** na < 30 g/den, zvýšení **fyzické aktivity** (rychlá chůze 30-45 minut), ↓ lipoproteinémie a kouření, ↓ glukokortikoidů, antikoncepce, SYMI (zadržují vodu a Na), ↓ stres

= **1. a 2. stupeň léčby** → nevede-li ke zlepšení za **3-6 měsíců** → **pak 3. stupeň** (farmakologická terapie)

» **farmakologická terapie** (A-B-C-D-A ACE-I, betablokátory, Ca-blokátory, diuretika, ARB = sartany)

- kdy? **Vysoký normální krevní tlak:**
TK 130 – 139/85-89 mm Hg opakovaně:
zahájit léčbu do 1 měsíce v případě
 - diabetes
 - přítomnosti subklinického org. poškození
 - přítomnosti manifestního kardiovaskulárního nebo renálního onemocnění
- ve výběru se řídíme konkrétní klinickou situací
 - o věk, pohlaví, výše KT, orgánová postižení, přidružené komorbidity a nemoci

→ **začínáme monoterapií, pak dvojkombinace a vícekombinace**

Léky první volby

1. **ACEi** – ramipril, perindopril, lisinopril – dlouhý poločas – 1x denně
2. **Ca-blokátory** – amlodipin, nifedipin, verapamil, felodipin
3. **β-blokátory** – selektivní – betaxolol, bisoprolol, s ISA – acebutol (i vazodilatační účinek)
 - neselektivní s ISA – carvedilol, labetalol
 - nežádoucí účinky β-blokátorů: **bronchokonstrikce (KI u astma bronchiale)**, vazokonstrikce, ↓ potence, ↑ TAG, ↓ HDL, zastření hypoglykémie
4. **Diuretika** – thiazidová – hydrochlorothiazid, indapamid
 - kličková – furosemid (jen u renální insuficience)
 - K-šetřící – amilorid, spironolakton, eplerenon

Léky druhé volby

1. **Antagonisté AT1 receptorů angiotensinu II** – sartany, jsou podobné ACEi, ale mají menší nežádoucí účinky, losartan, valsartan
2. **α₁ sympatolytika** – doxazosin
3. **centrálně působící látky** – klonidin, metyldopa, esenciální hypertenze, HN u těhotných

- monoterapie – jeden lék první volby (ACEi)
- dvojkombinace – ACEi + Ca-blokátor
 - ACEi + thiazidové diuretikum
 - ACEi + β-blokátor (u ICHSS a SS)
 - β-blokátor a Ca-blokátor dihydropyridinového typu
- trojkombinace – vždy diuretikum
 - ACEi + Ca-blokátor + thiazidové diuretikum
 - ACEi + β-blokátor + thiazidové diuretikum
 - Ca-blokátor dihydropyridinového typu + β-blokátor + thiazidové diuretikum
- čtyřkombinace – přidat centrálně působící látku

antiagregační léčba – ASA 100 mg/den

- **Indikace:**
 - o po prodělané KV příhodě (není-li zvýšené riziko krvácivých komplikací)
 - hypertenze + vyšší kreatinin
 - hypertenze + vyšší KV riziko
- **Podávání ASA zahájit až po dosažení uspokojivé kontroly TK**

hypolipidemická léčba

Statiny:

- všem hypertonikům s manifestní ICHS, ICHDK, po CMP nebo TIA a diabetikům, u kterých není nefarmakologickou léčbou dosaženo cílové hodnoty celk. cholesterolu $< 4,5$ a LDL-chol. $< 2,5$ mmol/l
- hypertonici s celkovým KV rizikem $> 5\%$, u kterých nebylo nefarmakologickou léčbou dosaženo cílových hodnot (celk. chol. $< 5,0$ a LDL-chol. $< 3,0$ mmol/l)

» esenciální hypertenze,

základní kombinace: diuretika
 β -blokátory
blokátory Ca kanálů
ACEi
sartany

KTERÝKOLIV SAMOSTATNĚ JAKO LÉK VOLBY

LÉKY DO KOMBINACE: centrální hypotenziva
blokátory imidazolových receptorů
alfa blokátory

» terapie hypertenzní krize

- parenterální hypotenziva (monitorovat pacienta!!)
- nitroprusid sodný (infúze)
- nitroglycerin i.v.
- dihydralazin
- klonidin
- kaptopril
- furosemid

pozn. optimální tlak ... $< 120/80$ mmHg

normální tlak ... $120-129/80-84$ mmHg

vysoký normální tlak ... $130-139/85-89$ mmHg

hypotenze ... pod $100/65$ mmHg

poznámky z výuky – od roku 2007 nové dělení – pouze říkat: hypertenze 1, 2, 3, hodnoty jsou stejné

Rezistentní hypertenze: trojkombinace s diuretikem se nedaří dosáhnout TK pod $140/90$ mm Hg

Anamnéza

- Nynější onemocnění (bolest hlavy, vertigo, zhoršené vidění, motorické nebo senzitivní poruchy, palpitace, bolesti na hrudi, dušnost, otoky, žízeň, polyurie, nykturie, hematurie, studené končetiny, klaudikace, svalová slabost, tetanie)
- Osobní anamnéza (prodělaná onemocnění, úrazy, operace)
- Farmakologická anamnéza (užívané léky, jejich dávkování, nežádoucí účinky léků, cílený dotaz na léky, které mohou zvyšovat krevní tlak- antikoncepce, nosní kapky, kokain, amfetamin, steroidy, nesteroidní antirevmatika, erythropoetin, cyklosporin)
- Rodinná anamnéza (výskyt hypertenze, hyperlipoproteinemie, diabetu mellitu, předčasného srdečního onemocnění, iktu, ischemické choroby dolních končetin, výskyt ledvinových onemocnění)
- Pracovní anamnéza
- Sociální anamnéza
- Rizikové faktory (kouření, dietní zvyklosti, konzumace soli a alkoholu, fyzické cvičení, personalita, chrápání)

Fyzikální vyšetření

- Měření krevního tlaku a srdeční frekvence.
- Váha, výška, obvod pasu a boků. Výpočet BMI a poměru pas boky.
- Celkový habitus (cushingoidní vzhled)
- Kůže (neurofibromatóza, strie, xantomy)
- Hlava (zornice, xantelasma palpebrarum)
- Krk (šelest nad krčními tepnami)
- Hrudník (symetrie hrudníku)
- Srdce (pulzace hrotu, pravidelnost pulzu, gallop, šelesty srdeční)
- Plíce (chůpky)
- Břicho (palpace zvětšených ledvin, poslech šelestů břišních tepen)
- Končetiny (teplota končetin, palpace tepen, měření TK na dolních končetinách, otoky končetin)

LAB

Rutinní testy

- Glykemie nalačno (plasma)
- Celkový cholesterol (sérum)
- LDL cholesterol (sérum)
- HDL cholesterol (sérum)
- Triglyceridy na lačno (sérum)
- Kalium, kyselina močová, kreatinin (sérum)
- Výpočet kreatininové clearance (Cockcroft- Gault vzorec) nebo výpočet glomerulární filtrace (MDRI vzorec)
- Hemoglobin, hematokrit
- Vyšetření moče (mikroalbuminurie)
- EKG

Doporučené testy

- Echokardiogram
- Ultrazvukové vyšetření karotid
- Kvantitativní proteinurie
- Index kotník/paže
- Vyšetření očního pozadí
- Glykemická křivka (pokud je glykemie na lačno vyšší než $5,6$ mmol/l)
- Domácí a 24 hodinové ambulantní monitorování TK
- Měření rychlosti pulsní vlny

14. ATEROSKLERÓZA (RIZIKOVÉ FAKTORY, PREVENCE, TERAPIE)

= **degenerativní onemocnění cévních stěn** (ukládání tukových a jiných látek z krve)

- imunitně zánětlivý proces, který je odpovědí na poškození intimy
- nejčastěji jsou poškozené koronární arterie, hrudní aorta, arteria poplitea, vnitřní karotidy a tepny Willisova okruhu

» **klinický obraz**

- ICHS
- CMP
- ICHDK

» **příčiny**

→ **poškození endotelu (endoteliální dysfunkce)**

- arteriální hypertenzi, imunologická působení, toxická působení (nikotin), bakterie (chlamydia pneumoniae, helicobakter, E. coli), homocystein, viry (CMV, herpesviry), LDL, ...

→ **infiltrace stěny LDL, VLDL**

- na poškozený endotel nasedají destičky → uvolňují **PDGF** → chemotaxi přitahovány **monocyty**, změni se na makrofágy → fagocytují LDL, VLDL

→ vznik **pěnových buněk**

- na poškozený endotel nasedají destičky → možnost **tvorby trombu** z nekrotického plátu = bílý trombus → červený trombus
- **-spojená teorie lipidové infiltrace a endoteliální dysfce**

» **formy aterosklerózy**

1. tukové proužky

- tvoří se od dětství
- v intimě velkých cév, žluté barvy, neprominují do lumina – neovlivňují významně tok krve
- tvořené z pěnových buněk, T-lymfocytů (CD4, CD8) a z buněk hladkých svalů, které migrují z medie a hromadí cholesterol
- během života se mohou dále rozvíjet, ale i zregredovat

2. fibrózní pláty (ateromy)

- větší, ostře ohraničené, tužší, žluté
- prominují do lumina – částečná nebo úplná obstrukce
- tvořené z pěnových buněk a T-lymfocytů, z buněk hladkých svalů
- hlubší vrstvy mohou podléhat nekróze → **kalcifikace**

3. komplikované léze

- vznikají z fibrózních plátů masivní kalcifikací a těžkými degenerativními změnami (ulcerace, ruptura), které se pak stávají místem agregace
- organizace trombu (**bílý** – agregace destiček po ruptuře → **červený** – dysbalance lok. koagulačních procesů - endoteliální a intraateromatózní působky – ve stadiu č. t. je nejvyšší riziko trombotické okluze věnčité tepny se vznikem AIM)

- **stabilní plát**

- nízký obsah tuků, netvoří tromby
- tvrdý, pevný, se silným vazivovým pouzdrem, jen asi **10 % lipidů**
- stabilní ICHS, ICHDK

- **nestabilní plát**

- vysoký obsah tuků, převaha pěnových bb, T lymf, hladkých sval. bb → tvoří tromby → ty se uvolní (emboly) → cévní příhoda
- měkký, křehký, slabá vrstva a málo odolná vrstva endotelu, snadno podléhá ruptuře a erozi
- popsáný proces **přeměny bílého v červený trombus**

» **rizikové faktory**

- neovlivnitelné:
 - věk
 - pohlaví – muži větší riziko než ženy, ale jen do menopauzy
 - geny, RA
 - jiné KVS choroby
- ovlivnitelné:
 - hyperlipoproteinemie, dyslipoproteinemie
 - kouření
 - hypertenze
 - DM II. typu
 - obezita centrálního typu
 - metabolický syndrom
 - zvýšený homocystein
 - efekt RF se násobí

HYPERLIPOPROTEINÉMIE

- » hypercholesterolémie → statiny
- » smíšená hyperlipoproteinémie → fibráty
- » hypertriacylglycerolémie → dieta, fibráty

- klinický obraz:

- dlouho asymptomatické onemocnění
- xantelasmata víček
- arcus lipoideus corneae
- ateroskleróza → ICHS, ICHDK, AIM, CMP
- xantomatóza

- dělení:

- primární, familiární (90%)
- sekundární (10%)

→ důsledek onemocnění, které ovlivňuje metabolismus lipidů a lipoproteinů →
↑ cholesterolů a/nebo TAG v séru

TERAPIE ATEROSKLERÓZY

1) odstranit příčinu

2) režimová opatření → ↓ kouření, ↑ pohybové aktivity, dietní opatření (BMI do 25)

3) léky

» statiny

- simvastatin
- lovastatin
- atorvastatin
- ↓ **cholesterol** tím, že **blokují jeho nitrobuněčnou syntézu**
- zlepšují endotelové funkce
- stabilizují aterosklerotické pláty
- pozn. z výuky – dokážou „přilepit“ i neklidný plát

» pryskyřice

- **cholestyramin**
- ↓ **cholesterol** tím, že **přerušují enterohepatální cyklus žlučových kyselin**
- nevstřebatelné z GIT (děti, těhotné)

» fibráty

- fenofibrát
- **zvyšují aktivitu lipoproteinové lipázy**
- ↓ TAG, ↓ celkový cholesterol, ↓ LDL, ↓ VLDL, ↑ HDL
- ↓ syntézu v játrech + ↑ jejich rozklad beta-oxidací

» estrogeny

- substituce v menopauze u žen s HLP (↓LDL, ↑HDL)

pozn. **hodnoty**

	<i>nízké riziko (norma)</i>	<i>střední riziko</i>	<i>vysoké riziko</i>
<i>celkový cholesterol</i>	< 5 - 6 mmol/l	< 4,5 - 5 mmol/l	< 4,5 - 5 mmol/l
<i>LDL - cholesterol</i>	< 4 - 4,5 mmol/l	< 3 - 3,5 mmol/l	< 2,5 mmol/l
<i>triacylglycerol</i>	< 2,3 mmol/l		
<i>HDL - cholesterol</i>	> 0,9 mmol/l		

15. ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDEČNÍ (ETIOLOGIE, PATOGENEZE, KLASIFIKACE)

- spektrum chorob s postižením věnčitých tepen (nejčastěji koronární aterosklerózou) a v důsledku toho reverzibilní nebo ireverzibilní ischemií části myokardu
- nejčastější příčina úmrtí v ČR

ICHS = porucha perfúze koronárních cév → ↓ průtoku krve (nejč. v důsledku aterosklerózy)

- přechodné a reverzibilní – vyšší požadavky myokardu při stenóze (angina pectoris)
- ireverzibilní – okluze (infarkt myokardu)

» **rizikové faktory**

- věk, pohlaví
- ↑ solení, alkohol
- kouření, stres
- !!hypertenze → ↑ TK 140/90
- !!hyperlipidémie → ↑ cholesterol, ↑ LDL – nad 4,92 mmol/l, ↑ VLDL, ↓ HDL
- DM
- genetika
- obezita centr. typu
- hyperhomocysteinémie
- hyperurikémie
- systém. infekce
- hormonální dysbalance
- ↓ fyzická aktivita

» **metabolický syndrom (NCEP – National Cholesterol Education Program)**

- aspoň 3 z 5 kritérií

- 1) glykémie nalačno > 6,1 mmol/l
- 2) TAG > 1,7 mmol/l
- 3) HDL-cholesterol < 1,0 mmol/l
- 4) TK > 130/85 mmHg (léčený)
- 5) obvod pasu: muži > 94 cm
ženy > 102 cm

» **koronární cévy** musí **pružně reagovat** (= mít dostatečnou cévní rezistenci), protože vyšší metabolické nároky myokardu na kyslík jsou řešeny ↑ průtokem krve koronárními cévami

» **porucha perfúze koronárních cév**

→ **organický podklad**: ateroskleróza, trombus, embolie, artritida, disekce

→ **funkční podklad**: koronární spazmy

- na výsledném klinickém obraze se **podílí AS plát, trombus, spasmus**

» **u pacientů s koronární aterosklerózou** → fyzická zátěž ↑ tonus cévy → zvýrazní se stenóza X u zdravých lidí vede zátěž ke koronární dilataci

» **prevence**

- **primární** = zásah v ohrožené, ale zdravé populaci
- **sekundární** = léčba s manifestní ICHS

» **klasifikace ICHS**

1) **akutní, nestabilní formy**

- nestabilní angina pectoris
- AIM → Q-infarkt, non-Q-infarkt
- akutní selhání po IM
- maligní komorová arytmie po IM
- náhlá ♥ smrt

2) **chronické, stabilní formy**

- stabilní angina pectoris
- nemá ischemie myokardu
- variantní angina pectoris (**Prinzmetalova**)
- syndrom X
- ICHS manifestovaná srdeční insuficiencí nebo arytmiemi
- stav po IM

» **klasifikace závažnosti ICHS**

I. stupeň: stenokardie (= bolest na hrudi) jen při velké námaze

II. stupeň: stenokardie při větší námaze, ale pro běžný život normální námaha (více pater schodů)

III. stupeň: stenokardie při běžné činnosti (chůze po rovině, do 1. patra)

IV. stupeň: stenokardie v klidu

klasifikace ICHS:

- **AP** – SAP, NAP
- **AIM** – Q, non-Q (STEMI, NSTEMI)
- akutní formy – NAP, AIM, NS
- chronické formy – SAP, stp IM, SS

16. CHRONICKÉ FORMY ISCHEMICKÉ CHOROBY SRDEČNÍ (KLINICKÝ OBRAZ, LÉČBA)

1) **STABILNÍ ANGINA PECTORIS** – ot. č. 17

2) **VARIANTNÍ ANGINA PECTORIS** – ot. č. 17

3) **MIKROVASKULÁRNÍ ANGINA PECTORIS (syndrom X)** – ot. č. 17

4) **NĚMÁ ISCHÉMIE MYOKARDU**

- ischemie myokardu neprovázené bolestmi na hrudi, ale na EKG je deprese ST úseku
- **výskyt:** → asymptomatictí pacienti, pacienti s AP – u **40 %** nemocných s manifestovanou AP mimo záchvaty bolesti, pacienti po proběhlém IM, více u DM
- **diagnóza:**
 - Holter EKG
 - Ergometrie

5) **SYNDROM X**

- = kombinace anginy s nálezem na ZÁTĚŽOVÉM EKG + negativní koronarografie
- častěji u premenopauzálních žen; pravděpodobně endoteliální dysf. drobných perif. koron. arteriál
 - klinický obraz: stenokardie vznikající v chladu a klidu
 - terapie jako u stabilní AP, ale obtížnější
 - prognóza příznivá

6) **STAV PO PRODĚLANÉM IM**

- horší prognóza než u zdravé populace a s tím související sekundární prevence aterosklerózy

7) **SRDEČNÍ SELHÁNÍ V DŮSLEDKU ICHS**

- srdeční selhání může být první klinickou manifestací ICHS
- dysfunkce LK po AIM – jizva, aneurysma, dysfunkce papilárního svalu, insuficience mitrální chlopně

17. Angina pectoris

1) ANGINA PECTORIS - stabilní

- stabilní: **frekvence** ♥

intenzita bolesti

trvání bolesti

- mortalita 1 – 2%, prognóza je dobrá

- **patofyziologie**:

→ podkladem je **stabilní AS plát koronární cévy** → omezí průtok (**až při 70% obstrukci lumen**) → projevuje se hlavně při zátěži → ischemie → bolest

- **klinický obraz**:

- bolest (pálivá, svíravá, tlak) za sternem, typicky při fyz. zátěži, stresu, v klidu mizí během několika min.
- propagace (LHK, epigastrium, čelist, rameno, mezi lopatky)
- bolest trvá **několik minut**
- u námahové AP bolesti po ránu
- pocit úzkosti, nedostatek dechu
- vzácněji se projevuje pouze námahovou dušností (dysfće LK při ischemii myok.)

- **diagnóza**:

- EKG + Holter, klidové EKG je často normální, u zátěžového deprese ST + provokace bolesti (sensitivita i specifita 70%, limitace - LBBB, stimulace komor, klaudikace, kloubní afekce)
- ECHO, také zátěžové (dobutamin = β -mimetikum - $\uparrow$ metabolické nároky myokardu → detekce lokální poruchy kontraktility)
- ergometrie
- perfúzní scintigrafie, SPECT myokardu – rozliší jizvu a ischemii, dokáže kvantifikovat ischemii
- koronární angiografie (zobrazí stenózy!!)

- **diferenciální diagnóza**:

- vertebrogenní bolesti
- **syndrom kostosternálního skloubení (Tietzův syndrom)** – Th 4 – 5
- pásový opar
- funkční poruchy jícnu
- onemocnění plic a pleury
- neurocirkulační astenie (píchání)
- HIÁTOVÁ HERNIE, GERD

- **terapie stabilní AP**:

- 1) zabránění či zpomalení **aterogeneze** (statiny, ACEi)
- 2) **zabránění uzávěru** cévu trombem (antiagregancia)
- 3) **zmenšení ischemie** myokardu
- 4) **zabránění vzniku arytmií** (antiarytmika – β -blokátory, amiodaron)
- 5) zlepšení průtoku ischemického myokardu
- 6) $\downarrow$ metabolických nároků ischemického myokardu
- 7) ovlivnění životosprávy ($\downarrow$ **kouření, stresu**, $\uparrow$ **pohybové aktivity, ...**)

→ **léky**

- léky zlepšující prognózu – ASA, β -blokátory, statiny, ACEi, nitráty
- symptomatické léky – Ca-blokátory, ivabradin, trimetazidin

» **nitráty – venodilatace** → $\downarrow$ tlaku LK (= **SNÍŽENÍ PRELOADU** (SNÍŽENÍ TENZE LK) + $\downarrow$ metabolických požadavků, podporují **otevírání kolaterál** směřující k isch. oblasti

- problémem je **vznik tolerance nitrátů**

- nitroglycerin (NTG) – u akutní formy sublinguálně
- isosorbit dinitrát (ISDN) – sprej (40-80 mg)
- isosorbit mononitrát (ISMN) – je to přirozený metabolit dinitrátu, má vyšší bio. dostupnost – per os (100 mg)
 - nutnost **ASYMETRICKÉHO UŽÍVÁNÍ, nitrátové okno** – kvůli toleranci – 2 x denně s minim. čtrnáctihodinovou pauzou, k pokrytí nitrátové pauzy používáme **molsidomin**
 - nitráty jsou dobře tolerovány – mimo bolesti hlavy, které ale většinou odezní po několika dnech léčby

» **molsidomin** – efekt jako nitráty, ale **nevzniká tolerance** (uvolňuje NO přímo)

» **blokátory Ca kanálů** – periferní arteriální dilatace, **REDUKCE AFTERLOADU**, také přímé dilatační působení na koronárky, preferujeme 3. g:

- amlodipin, felodipin, isradipin (5-10 mg)
- verapamil – ten moc ne, není to 3. g (120-480 mg)

» **β-blokátory** – snižují frekvenci, tlak a kontraktilitu → a tím snižují **metabolické nároky** ♥

- atenolol, metoprolol, bisoprolol, betaxolol (kardioselektivní bez ISA – vnitřní sympatomimetická aktivita)
- **KI: SA a AV blokády neléčené kardiostimulací**
- asymptomatická sinusová bradykardie v rozmezí **45/60 tepů/min** – je žádoucí efekt léčby

» **trimetazidin** – doplňkový lék, ↑ zisk ATP, zlepšuje fci myocytů

» **antiagregancia**

- kyselina acetylsalicylová (ASA) – inhibuje COX, 100-200 mg/den
- **tiklopidin** – drahý, podáváme **týden před a 4 týdny po koronární intervenci** – potencuje také vliv ASA, **clopidogrel**

» **antikoagulancia** – indikace: **po IM, po trombembolii, aneurysma LK**

- nízkomolekulární heparin
- warfarin, pelentan

• **3 dvojkombinace**

- nemocný s prim. bradykardií, spastickou AP, klaudikacemi – volíme VAZODILATAČNÍ KOMB – Ca 2 BL. + NITRÁTY
- nemocní s rychlejším tempem nebo prodělaným AIM volíme do komb. BB.

→ **intervenční terapie - revaskularizace**

» **PTCA** = perkutánní transluminární koronární angioplastika (dnes vzhledem k použití stentů raději PCI)

- balónková dilatace (10 – 20 atmosfér) + stent

- dlouhodobá mortalita ani výskyt AIM však nejsou rozdílné... lepší ale kvalitu života...

» **bypassové operace** (často na běžícím ♥, vyskytuje se i kombinace s PCI)

- aortokoronární bypass (štěp je v. saphena)
- bypass z a. mammaria s koronárkou
- tam, kde PCI nejde, - krit. stenóza kmene levé kor. a. nebo postih všech kor. a., operačně se řeší **1/3 PCI**

2) ANGINA PECTORIS - nestabilní

= nově vzniklá AP nebo zhoršení již existující AP (zvýšení frekvence záchvatů, intenzivnější nebo klidovou bolestí a snížením pracovní tolerance v posledním měsíci, během posledních 48 hodin – je to akutní NAP)

- častý přechod do AIM nebo do náhlé koronární smrti

- nestabilní: frekvence ♥

intenzita bolesti

trvání bolesti

- příčina:

• **ruptura, eroze, fisura či edém nestabilního AS plátu, drobné krvácení do plátu** → porušený endotel je překryt bílým trombem → později červený trombus → může vzniknout embolus nebo obliterace cévy – vznik kolaterálního oběhu - vzniká ischemie

- agregované trombocyty uvolňují řadu vazoaktivních látek → **vznik spasmů koronárky**

- klinický obraz:

- stenokardie
- oběhová insuficience
- arytmie

- diagnóza:

- anamnéza + vyloučení AIM
- EKG: **deprese ST úseku = subendokardiální ischemie**
elevace ST úseku = transmurní ischemie

- **prognóza: 10%** nestabilní AP → AIM (vyšší riziko – nemocní s hlubšími depresiemi ST, klid. bolestmi, hraničně zvýšenou hladinou **troponinu**, srdeční slabostí nebo komor. arytmiemi nebo s NAP navazující na AIM; lepší prognóza – nemocní se sekundární anginou – onem. vzniklo vlivem anémie, tachyarytmie – nemusí být nestabilní koronární plát – a také ti, kteří nejsou ještě léčeni)

- **terapie:**

1) **hospitalizace + klid na lůžku**, popř. analgetika, sedativa

2) **antikoagulancia**

- **nízkomolekulární heparin** (enoxaparin, fraxiparin)
- heparin – začínáme 5000 – 10 000 J i.v. s následnou infúzí 1000 – 1500 J/h
 - o účinnosti nás informuje **APTT** → má být **dvoj- až trojnásobný proti normě**
 - po zvládnutí akutní fáze (2-7 dní) **heparin vysadíme a dáme antiagregancia**

3) **antiagregancia**

- kyselina acetylsalicylová (200-400 mg/h)

4) **infuzní nitráty**

- první **2 – 4 dny** NTG i.v. (2-10 mg/h), isosorbit dinitrát (1-10 mg/h)
- monitorujeme ♥ frekvenci a TK

5) **β-blokátory**

6) **blokátory Ca kanálů** (často s nitráty)

7) **koronární angioplastika (PTCA, bypass)** – snížení výskytu inf. v příštích letech

8) **Statiny, ACEi** – stabilizace endotelu

>>**TROMBOLÝZA NENÍ INDIKOVÁNA!!!!**

3) ANGINA PECTORIS - variantní (Prinzmetalova)

= spasmus proximální části koronární arterie (může, ale nemusí být vázán na koronární plát), řadíme i k nestabilní AP pro její akutní průběh

- **klinický obraz:**

- **stenokardie**, hlavně v noci a v klidu; **KLIDOVÉ BOLESTI S ELEVACEMI ST NA EKG, IMITUJÍCÍ AIM**
- **elevace ST úseku na EKG** (potíže a elevace úseků ST mizí spontánně nebo po NTG, většinou bez následné nekrózy (není vlna Q ani pozitivní markery nekrózy)
- **komplikací jsou arytmie (MKA) a AIM**

- **terapie:**

- **nitráty s blokátory Ca-kanálů** – léčba záchvatů
- aplikace stentu

!!! β-blokátory jsou kontraindikované !!!

- **prognóza:**

- dobrá

4) SPASTICKÁ AP

-**periférněji probíhající spasmy** mohou etiologicky participovat na vzniku anginy pectoris

-vznik bolesti v chladném ovzduší a klidu

-**NEJSOU DEPŘEŠE ÚSEKU ST**

-hyperventilační test, hyperventilací vyprovokovaný spasmus vede k ischemii – kterou detekujeme na ekg nebo jako lokální poruchu kinetiky pomocí ECHOkard.

-**nitráty + Ca2 blokery** – první volby

-**NE BB – MOHOU PODPOROVAT VZNIK SPASMU!!!**

5) SYNDROM X

= kombinace anginy s nálezem na **ZÁTĚŽOVÉM EKG + negativní koronarografie**

- častěji u **premenopauzálních žen**; pravděpodobně endoteliální dysfce drobných perif. koron. arteriol

- **klinický obraz:** stenokardie vznikající v chladu a klidu

-**terapie** - jako u stabilní AP, ale obtížnější

-**prognóza** - příznivá

6) Němá ischemie

- jen projevy ischemie na EKG – Holter, není přítomna bolest,

NÁHLÁ KORONÁRNÍ SMRT

= smrt do 1 hodiny od počátku potíží

- 70% ICHS

→ AIM

ICHS s pokročilou AS koronárních cév a špatnou funkcí LK

- způsob: fibrilace komor

♥ zástava

ruptura myokardu

- prevence:

- β-blokátory
- amiodaron (u insuficience LK)

18. AKUTNÍ INFARKT MYOKARDU (AIM) A JEHO KOMPLIKACE

= **onemocnění způsobené uzávěrem koronární tepny** tepny prasklým aterosklerotickým plátem a nasedající trombózou s následnou **koagulační nekrózou myokardu**

- postihuje **častěji muže** než ženy, mortalita 30%

- **příčina:**

- **nestabilní AS plát** (tedy ateroskleróza - 99%), ruptura, edém, krvácení do plátu
 - nad porušeným endotelem vzniká 85% **červený trombus** a ten akutně uzavře arterii, ve zbytku případů to nemusí být červ. trombus, je to buď edém nebo krvácení
- **embolus** do věnčité tepny z periférie
- kritická stenóza
- spasmus věnčité tepny, koronární anomálie
- **arteritidy** (a systémová onem. postihující koron. arterie), trauma, disekce aorty → vzácnější
- koronární řečiště: ACD - r.interventricularis posterior a r. posterolateralis dexter, ACS - RIA a r. circumflexus

- **patofyziologie:**

- okluze koron. tepny - okamžitá ztráta kontraktility
 - asynchronie, hypokinéza, akinéza, dyskineza LK
 - pokles fce LK, MO, TK
 - zvýš. ESV a EDV LK, často i EDP
 - fibróza a jizva, snižuje se poddajnost LK

- **kompensační mechanismus:**

- kolaterální oběh
- spontánní trombolýza (30%)

- **lokalizace: (STEMI – dle svodů s ST el., nebo Q vln, lok. NSTEMI je méně spolehlivá)**

- **transmurální IM** – nekróza v celé tloušťce stěny (od endokardu k epikardu)
- **subendokardiální IM**

>>>>>>

» **infarkt LK**

- nejčastější a nejzávažnější
- postižení **nad 20%** myokardu → selhání L

» **infarkt PK**

- často **subklinický** průběh popř. městnání v tělním oběhu a hypotenze (hepatomegalie + ↑ náplň krčních žil)

» **infarkt PS + LS**

- většinou němý popř. poruchy tvorby a šíření vzruchu

- **EKG lokalizace**

- infarkt **spodní stěny** – uzávěr **ACD** – a. coronaria dextra

- II, III, avF
- zrcadlo: přední, anteroseptální

-inf. **anteroseptální**

- V1 – V3
- zrcadlo: spodní nebo laterální

-inf. **přední**

- V2 – V4
- zrcadlo: spodní i laterální

-inf. **apikální**

- V3 – V4
- zrcadlo: spodní

-inf. **laterální** – uzávěr **RCx** – r. circumflexus

- I, aVL, V5 – V6

} uzávěr **RIA** – r. interventricularis anterior

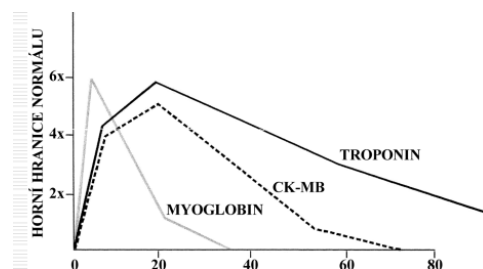
- **diagnóza:**

- anamnéza typické bolesti

klinický obraz:

- bolest na hrudi (nad 80%) – typická koronární bolest způsobená ischemií, **NEUSTUPUJE PO NTG**
 - vegetativní příznaky, vznik **rychle**, většinou v klidu, intenzivní, trvá **déle než 20 min!!!**
 - v 10-15% případech nepřítomnost bolesti (diabetes)
- propagace **do LHK, epigastria, mezi lopatky, čelisti...**

- strach z blížící se smrti
- **nauzea**, zvracení, pocení, motorický neklid, **subfebrilie**
- **palpitace** - dušnost (selhání L♥), zmatenost (ateroskleróza v CNS), kolaps, nebo neurčitý dyskomfort na hrudníku
- u **10%** pacientů němý průběh AIM
- EKG typické změny
- vzestup biochemických markerů nekrózy myokardu – vysoká specifita a senzitivita (troponin), základ dnešní dg AIM
- sekční průkaz
- zobrazovací metody (stáří)



→ EKG

1. AIM s elevací ST úseku (STEMI) ... Pardeho vlna

- lokalizace: kde je elevace ST úseku, kde je vlna Q (=ZNÁMKA NEKRÓZY)

1) zpočátku **hrotnaté T vlny** a **elevace ST** ve svodech nad infarktem (v protilehlých svodech deprese ST úseku)

2) bez koronární intervence → **po 12h vznik vlny Q** (hloubka ¼ čtverečku) aspoň ve 2 svodech EKG

- při **včasné** koronární intervenci (**DO 2 – 3 HOD.**) → vlny Q nemusí vzniknout

3) během několika dnů → pokles ST úseku, **inverze T do negativity** → **jizva** (po proběhlém infarktu)



2. AIM bez elevace ST úseku (NSTEMI)

1) v akutní fázi **deprese ST úseku** ve více svodech

2) později **symetricky negativní vlna T**; vlna Q se většinou neobjeví, infarkt může být později klasifikován jako non-Q infarkt - jsou většinou menšího rozsahu, dlouhodobá prognóza bez intervence je však srovnatelná se STEMI – postižení koronárek je často velmi závažné, **i když je křivka ekg mnohem méně nápadná a někdy i zcela negativní!**

- intervence **nejpozd. do 72 hod., nejlépe do 24 hod.**

3. asi u 10% je ekg zcela normální nebo zakryté LBBB nebo komor. stimulací, rovněž blokáda přední větve levého raménka maskuje

→ laboratorní vyšetření

- z **nekrotických buněk** myokardu se uvolňuje řada enzymů a proteinů

- **!!kreatinfosfokináza** v séru je typická pro myokard (**CK-MB**) → za 18 h po IM, přetr. 3 – 4 dny
- **AST, LD**
- ↑ **myoglobin** v séru → přetrvává 1 - 2 dny
- ↑ **troponin I a T** (je nejtypičtější) v séru → přetrvává týden i dva (**POZITIVNÍ ZA 6 HOD**)

→ **ECHO** - porucha hybnosti dané části s IM

→ **scintigrafie** – Tc-pyrophosphát (kumulace v nekrotické tkáni)

→ **koronarografie**

DG: PŘECHODNÉ ZVÝŠENÍ TROPONINU (NEBO CK-MB) + TYPICKÁ BOLEST + EKG ZMĚNY

- **diferenciální diagnóza:**

- **plicní embolie** (masivní i submasivní) – Q a neg. T ve III, neg. T v pravém prek., ale nejsou elevace, troponin je většinou normální
- **disekující aneurysma** – prudší bolest, deficit pulsu, normální EKG
- **skeletomuskulární bolest**

TROPONIN + KORONARO

- **prognóza**

- **hosp. mortalita – 5 – 10 % (celková je 30 %)**, většina zemírá přehospitalizačně – na náhlou srd. smrt – fibrilace komor
- průběh je zhoršován i jinou kardiopatií, nejč. hypertenzí s méněcennou hypertrofickou komorou (LK)
- podaří-li se obnovit kor. průtok do 6 hod., průběh je dobrý, bez komplikací – pak monitorace na JIP (2 dny, třetí den na standard), do týdne bývá propuštěn; rekonvalescence 3 měs.

- **léčba**

- předhospitalizační fáze: **opiáty** na bolest (morfin, fentanyl), **oxygenoterapie**, **převoz** na angiologii
- za hospitalizace: **trombolýza** (pokud je čas do převzu na centrum delší než 60 min)
direktivní PCI (má smysl do 12 h od začátku IM)
- hospitalizace u nekomplikovaných IM do 7 dnů, 1_2 dny JIP, pak standartní oddělení
- BB, ACEi, statiny

- komplikace:

1) srdeční arytmie

- **maligní komorové tachyarytmie (KTA)** → amiodaron, el. kardioverze; **70% v 1. hod.**
 - **komorová tachykardie (KT)** – hemodyn. tolerovaná (tj. déle než 30 s trvající) apl. bolus 100 – 200 mg **mesokainu** nebo 300 mg **amiodaronu** i.v. /10 min; vede-li KT k alteraci, provedeme **kardioverzi** (200 – 360 J);
 - **fibrilace komor (FK)** → primárně nebo transformace z komor. tachykardie; první hodiny; zevní **defibrilace** (360 J) i opakovaná + **současně amiodaron i.v.** (150 – 300 mg)
 - sekundární prevence a léčba KTA se provádí **pouze po 48 od** vzniku inf. (tyto často recidivují) (amiodaron)
 - dlouhodobá prim. prevence – nejúč. a nejbezp. – **BB nebo ICD**
- **supraventrikulární tachykardie (SVTA)**
 - 10 – 16 %
 - **Fis**
 - **kardioverze** při alteraci oběhu, při hemodyn. toleranci – **uzl. blok. nebo amiodaron i.v.**
- **supraventrikulární extrasystoly (SVES)** → z nich tachykardie až fibrilace
- **komorové extrasystoly (KES)** → z nich tachykardie až fibrilace (prevence mesokainem ne)
- **bradyarytmie** (99% jsou přechodné)
 - 7 %
 - **spodní infarkt** (uzávěr pravé koronárky – z ní větev pro AV uzel) → **AVB 1.-3. stupeň, ischemie a edém uzlu (AV)**
 - **přední infarkt** → daleko závažnější → nejč. jako první vznikne blok Tawarových ramének (**RBBB**), dále bifascikul. blok, komor. asyt.

2) srdeční selhání (má akutní charakter)

- **většinou selhání LK** (nad 40%)
 - lehčí případy: **plicní městnání až plicní edém** (extrémní stupeň edému se příliš často nevyskytuje); tachypnoe **nad 25 dechů** – známka počín. městnání, **chrůpky na bazích**; terapie – oxygenot., polohování (v polosedě) + apl. furosemidu i.v., také morfinu, isosorbid dinitrátu, v rozvinutějších případech lesvosimendanu/dobutaminu, nebo pokud neustupuje, pak UPV – PEEP; rychle vzniklý edém – podezření na dysfci papil. svalu nebo expanzi infarkt. ložiska
 - těžší případy: **kardiogenní šok** (hypoperfúze periferních orgánů + hypotenze + sinusová tachykardie); z důvodu rozsáhlého postihu myok. LD a inf. PK, méně často ruptura mezikomorového septa a nekróza papil svalu
 - léčba městnavé srdeční slabosti – nitráty, diuretika, β-stimulancia
- **aneurysma v komoře**
 - vytvoří se **v jizvě po AIM**, která není dostatečně pevná
 - přetrvává elevace ST úseku nebo jsou elevace v jizvě při zátěžovém EKG
 - diagnostika: echo, ventrikulografie
- **poruchy závěsného aparátu mitrální chlopně** (šlašinka, papilární sval)
 - vzniká akutní mitrální regurgitace → selhání L♥ → kardiogenní šok
- **kardiogenní šok**
 - rozsáhlý infarkt (nad 40% LK), pokles MO, vzestup EDP LK
 - hypotenze pod 90 mm STK, hypoperfúze periferie, oligurie pod 20 ml/hod, chladná akra, zpocená kůže, alterace CNS
 - léčba: pravostranná katetrizace srdeční, β-stimulancia (dopamin dobutamin), srdeční kontrapulzace

» klasifikace levostranného ♥ selhání u AIM dle Killipa

Killip I → normální poslechový nálezn na plicích

Killip II → **nepřizvučné městnané chrůpky do poloviny plicních polí**

Killip III → **edém plic – městnané chropy nad polovinou plicních polí**

Killip IV → kardiogenní šok

3) ruptura srdeční komory (LK) (1%)

- klinický obraz:

- zástava oběhu (srdeční tamponáda - okamžitě)
- zástava dýchání, oběhu – **bleskově**, cynóza s vysokou náplní krč. žil
- **elektromechanická disociace** = zástava oběhu s normální nebo zpomalenou aktivitou srdeční (EKG je normální či zpomalené)
- bezvědomí
- ↑ náplň krčních žil
- hypotenze

- terapie: **punkce perikardu + ihned operace**

4) ruptura mezikomorového septa

- klinický obraz:
 - **holosystolický šelest na dolním sternu**
 - hypotenze
 - selhání PK
 - kardiogenní šok
- diagnóza: **ECHO, Swan-Ganzův katétr** ($\uparrow$ pO₂ v plicnici než v PS $\rightarrow$ vyplývá z L-P zkratu na úrovni komor)
- **terapie** – vazodilatancia, kontrapulzae, kardiochirurgie – teflonová záplata

5) nekróza nebo disrupce papil svalů nebo ruptura šlašinky mitrální chlopně

- mitr. reg., porucha kinetiky
- terapie – konzervativně – vazodilatancia, dobutamin; kontrapulzace, plastická úprava mitrální chlopně
- úplná ruptura často je **letální**

6) infarkt pravé komory

= komplikace (v 1/3) AIM spodní stěny

- klinický obraz:
 - akutní selhání P♥ (PK) $\rightarrow$ až kardiogenní šok
 - hypotenze
 - AV blok 30%
 - **ST elevace/Q vlna v rezervních svodech** (zrcadlově přilož. na pravé pol. hrudníku)
- terapie: snaha udržet vyšší náplň P♥ (**CŽT kolem 10 mmHg**), diuretika a nitráty jsou **nevhodné**

7) akutní perikarditida (pericarditis epistenocardiaca)

= **sterilní reaktivní zánět nad nekrotickou tkání** (exudativní charakter)

- týdny až měsíce po infarktu, často u rozsáhl. Q-infarktů (5-10% větších infarktů)
- klinický obraz:
 - perikardiální bolest (s dýcháním)
 - perikardiální šelest
 - **reelevace ST úseku v místě infarktu**
- terapie: **analgetika, NSA**, odeznívá během několika dní, pro vazbu na rozsáhlejší nekrózu – nepř. prognosticky

8) Dresslerův syndrom

= **opožděná perikarditida** (za týdny až měsíce po AIM)

$\rightarrow$ **perikarditida + pleuritida + někdy zánět plic několik měsíců po AIM**

- klinický obraz: $\uparrow$ teplota, $\uparrow$ FW
- příčina: **autoimunitní reakce na nekrotický myokard**
- terapie: NSA, steroidy (dnes je velmi vzácný)

19. LÉČBA INFARKTU MYOKARDU

- obnovit oběh v ischemické části
- zachovat maximální kontraktilitu
- prevence či terapie komplikací

... rozhodující první 2 hodiny po AIM

» předhospitalizační péče

- monitorování EKG
- **tlumit bolest**
 - **opiáty**: morfin (5-10 mg i.v.)
fentanyl (100µg i.v.)
- **oxygenoterapie**
- **kyselina acetylsalicylová** (400-500 mg p.o. nebo lépe i.v. jako lysin-DL acetylát – Aspegic)
 - Aspegic (ASA) i.v.
 - transport na intervenční zákrok (PCI) → nutná **heparinizace** (100 J/kg i.v.), současně s ASA, společně s heparinem také clopidogrel
- je-li bradykardie nebo asystolie → **atropin** (0,5 - 1 mg i.v.); (adrenalin jen při KPR)
- **nitráty** – při perz. bolestech (a spolus diuretiky při srdeční slabosti, edému)
 - ↑ koronární perfúzi a ↓ metabolické nároky myokardu
 - nitroglycerin, isosorbit dinitrát
 - **kontraindikace: hypotenze (pod 100/60 mmHg), hypovolémie**
 - je-li tachykardie → β-blokátory !! kontraindikace: je-li tachykardie kompenzačními mechanismem u selhání ♥ nebo u hypotenze !!
- **jsou-li klinické známky selhání L♥ → furosemid**
- terapie komplikací

» intenzivní nemocniční péče

- přijetí na koronární jednotku → žilní vstup + monitorování
- analgosedace (morfin, fentanyl)
- co nejdříve obnovit průtok uzavřenou koronárnou
- 1) trombolytická terapie – do 6 hodin od počátku příznaků (ale vlastně se podává už když je doba přepravy delší než 90 min!!!)**
 - podání: místně (intrakoronárně) X celkově (nitrožilně – 60-80% úspěch)
 - účinek: jde o rozpuštění trombu fibrinolytiky (reperfuze za 30 – 90 min) v 50 – 60 %, ale vlastní nestabilní plát zůstane
 - **streptokináza** 0,5 ml i.v. bolus + 1 ml i.v. v infúzi během hodiny; (způsobuje často alergie – prevencí je hydrokortizon – 200 mg)
 - **altepláza** (nealergizuje)
+ heparin + ASA
 - **kontraindikace:** krvácivé stavy, disekující aneurysma, CMP v posledních 6 měsících, těhotenství, nestabilní hypertenze
- 2) PCI – nemocní se STEMI do 12 hodin od počátku příznaků**
 - vodičem z třísla nebo a. radialis projít trombem a rozrušit jej → dilatace stenózy balónkem (zároveň se rozdilatuje nestabilní plát) → implantace stentu, obnovení průtoku v 90 – 95%, kardiach. zákrok jen v 0,5 % případů
- 3) Aortokoronární bypass** - u poškození kmene levé věnčité tepny nebo u problematické PCI
- 4) antikoagulační + antiagregační terapie**
 - tam, kde nebyla indikována trombolýza
 - 2 – 4 dny podáváme heparin + ASA → pak jen ASA
- 5) β-blokátory**
 - od samého začátku by měli dostávat BB a ASA
 - **vždy není-li kontraindikace** → KI: bradykardie, hypotenze, astma bronchiale, srdeční selhání
 - je-li možné, tak podáváme i.v.
- **nitráty** → nitroglycerin, isosorbit dinitrát ... 2 – 4 dny v infúzi
- **statiny a ACE i** → v pozdějším průběhu (**nad 72 hodin**)

» péče po AIM

- životospráva (dieta, nekouřit, ...)
- antiagregancia → ASA (50-300 mg/den)
- statiny (↓ HLP)
- ACEi
- clopidogrel - prevence trombózy na stentu
- **β-blokátory**
 - **duální antiagregační léčba po AIM – ASA (Kardegic) + clopidogrel**

20. VROZENÉ ♥ VADY V DOSPĚLOSTI

» výskyt: 2 – 3%

- vyšší výskyt: **Marfanův sy**, **Downův sy** (trizomie 21), **Turnerův sy** (45XO),
virové infekce matky v 1. trimestru, teratogeny, DM matky, alkoholismus

» dělení

→ levoprávní zkrat

- **objemové přetížení plicního oběhu** → plicní hypertenze → časem může vést k obrátě na pravolevý zkrat = **Eisenmengerova reakce** (cyanóza, hypoxémie)
 - defekt septa síní
 - defekt septa komor
 - perzistující duktus Botalli

→ pravolevý zkrat

- Eisenmengerův syndrom
- Fallotova tetralogie

→ stenotické vady

- koarktace aorty
- stenóza plicnice

→ anomálie velkých tepen

Fetální cirkulace

- metabolické a respirační nároky plodu jsou zajištěny placentou, plíce nejsou rozepjaté
- dolní dutá žíla přivádí krev z dolní části těla i s krví z placenty do pravé síně, kde ji Eustachovou chlopní směřována k otevřenému foramen ovale do levé síně a systémových tepen
- krev z horní části z vena cava superior je směřována přes trikuspidální chlopně do PK a do plicnice, přes plíce ale protéká minimum krve, většina jde přes ductus arteriosus botalli (na úrovni a.subclavia sinistra) z a.pulmonalis do aorty
- více okysličená krev zásobuje mozek a srdce, desaturovaná krev jde do placenty
- po narození - rozpětí plicních arterií vede ke zvýšení průtoku plicemi a snížení toku přes ductus arteriosus botalli
- vazokonstrikce pupečnickových tepen vede ke zvýšení systémové vaskulární rezistence
- zvýšený žilní návrat do levé síně vede k uzavření foramen ovale
- ductus arteriosus se uzavře poklesem hladiny prostaglandinu E
- umožní přežít i plodům s vadami srdce, které je po narození ohrožují na životě - screening srdečních vad během těhotenství

1) DEFEKT SEPTA SÍNÍ

- **levoprávní zkrat**: krev z LS → PS → PK → plíce → LS ... **plicní hypertenze**
- překrvení malého oběhu, plicní hypertenze vazokonstrikce, Eisenmengerova reakce

- dělení:

- **defekt sinus venosus** – nejproximálnější, často spojen s anomálním vyústěním plicních žil
- **defekt ostii secundae** – v oblasti foramen ovale (77%)!
- **defekt ostii primae** – v distální části síňové přepážky, často spojen s defektem mitrální nebo trikuspidální chlopně

- klinický obraz:

- dlouho asymptomatický, někdy až 3. dec.
- hlavní příznaky: **námahová dušnost, únava, palpitace** ze síňových arytmií (až fibrilace síní)
- **cyanóza při obrácení zkratu z L-P na P-L (Eisenmenger)**
- **paradoxní embolizace** při obrácení zkratu z L-P na P-L
- rozvoj plicní hypertenze → až hypertrofie PK
- ↑ pulzace krčních žil při trikuspidální insuficienci

- diagnóza:

- transezofageální ECHO - zásadní
- **jemný ejekční systolický šelest s max. ve II. mez. vlevo a fixní rozštěp 2. ozvy**
- RTG – dilatované srdce s nadzvednutým hrotem LK a hyperemickým centrálním řečištěm s prodlouženými a dil. plic. arteriemi
- EKG – RBBB, SR, SVTA

- terapie: chirurgická

- sutura / záplata → při poměru plicního a systémového průtoku většího než 1,5 : 1
- **Amplatzův katétr**

2) DEFEKT SEPTA KOMOR

- **levoprávní zkrat:** **objem. přetížení pravé komory**, plicního oběhu a levé síně, častý je vznik **plicní hypertenze**
- nejčastější VVV, přijde se na ni většinou u dětí
- většina menších defektů má tendenci se **do 6 let** uzavřít (do té doby vyčkat s operací)

- **klinický obraz:**

- námahová dušnost
- časté respirační infekty v dětství
- hypertrofie PK a LK

- **diagnóza:**

- **hrubý systolický vír v prekordiu** (III., IV. mez. parasternálně vlevo), plicní hyp. – **akcentace 2. ozvy nad plicnicí**
- ECHO – defekt septa, hypertrofie, dilatace PK a stupeň plicní hypertenze (kontrast. echo – směr a význam zkratu)
- EKG – hypertrofie pravé komory
- Doppler

- **terapie: chirurgická** → **teflonové záplaty** - při poměru minutového objemu PK a LK více než 1,5 : 1

3) OTEVŘENÁ TEPENNÁ DUČEJ (ductus Botalli)

- **levoprávní zkrat:** aorta → duktus Botalli → plicnice → plíce → LS → LK

... **plicní hypertenze (přetížení plicní oběh, LS a LK, často vzniká plicní hypertenze)**

- mezi ascendentní aortou a plicnicí

- **klinický obraz:**

- námahová dušnost
- později cyanóza (při obratu z L-P na P-L zkrat)
- **systolicko-diastolický šelest lokomotivového charakteru pod levým klíčkem**
- hypertrofie LS a LK

- **diagnóza:**

- ECHO
- aortografie aortálního oblouku
- MR
- RTG – překrvení plic. oběhu, zvětšení LS a LK (spíše ECHO)

- **terapie: chirurgická** → **ligatura ductus Botalli**

4) KOARKTACE AORTY

= vrozené zúžení aorty, nejčastěji pod zašlou ductus Botalli

- zúžení aorty (vznik **kolaterálního oběhu interkostálních artérií**) → ↑ **afterload** pro LK → **hypertrofie LK** → vede k hypertenzi na horních končetinách a v horní polovině těla; **nejč. příčina hypertenze v dětství**

- **klinický obraz:**

- hypertenze v horní polovině těla (bolest hlavy, únava, epistaxe)
- hypoperfúze DKK (klaudikace, chladné končetiny, klaudikace)

- **diagnóza:**

- vysoký TK na horních končetinách a nízký TK na dolních končetinách
- **systolický šelest mezi lopatkami**
- RTG
 - hypertrofie LK
 - **uzurace žeber** (= kolaterální oběh interkostálních artérií)
- ECHO
- Doppler
- aortografie
- MR

- **terapie: chirurgická** → **co nejdříve**, abychom předešli komplikacím

arteriální hypertenze; plastická úprava stenózy (teflon. záplata, aorto - aortální bypass)

5) STENÓZA PLICNÍ CHLOPNĚ (plicnice)

- nejčastěji valvulární (méně často supra nebo subvalvulárně), pacient se dožívá dospělosti i při tlak. gradientu kolem 100 mmHg
- vzácná ♥ vada
- **stenóza plicní chlopně → hypertrofie a dilatace PK s trikuspidální regurgitací**
→ o mnoho let později **městnání ve velkém oběhu**

- klinický obraz:

- dušnost, únava, námahové synkopy, známky selhání P♥, paličkovité prsty, cyanóza
- ejekční **systolický šelest nad plicnicí** a opoždění plicní komponenty 2. ozvy
- ↑ **pulzace krčních žil**
- **ECHO** – hypertrof. a dilatace pravé komory, trikusp. reg
- **EGK** - hyp. PK
- **RTG** – chudá kresba plic. cév a poststenotická dilatace plicnice

- **terapie: balónková valvuloplastika** při tlakovém gradientu nad 50 mmHg

6) FALLOTOVA TETRALOGIE

Infundibulární stenóza plicnice (subvalvulární), široký defekt v horní č. komorového septa, aorta nasedající na defekt komorového septa, sekundární hypertrofie pravé komory

- **pravolevý zkrat:** krev proudí více z PK → do aorty

- klinický obraz:

- ochuzení prokrvení plicního řečiště
- výrazná hypoxémie
- dušnost
- **časná intermitentní cyanóza** (žilní krev v aortě), hlavně po námaze
- dětem se ulevuje ve dřepu
- polyglobulie
- paličkovité prsty

- diagnóza:

- ECHO
- Doppler
- RTG – dřevákovité srdce

- **terapie: chirurgická** → záplata komorového septa, uvolnění plicní stenózy incizí
→ v dětství **paliativní léčba: operace dle Balocka-Taussigové** = anastomóza a. subclavia a levé plicnice

7) EBSTEINOVA ANOMÁLIE

= **vrozené posunutí trikuspidální chlopně směrem do PK** (velmi vzácní v dospělosti) → nedomykavost a ↑ tlaku v PS
-častá **komb s defektem septa síní nebo komor. preexcitací**, vícečetné síňokomorové spojky (zhoršují prognózu)

- klinický obraz:

- únava
- cyanóza
- známky selhání P♥

- **terapie:** plastika trikusp. chlopně (ablace akcesorních drah)

8) PROLAPS MITRÁLNÍ CHLOPNĚ

- **degenerativní, myxomatózní** postih závěs. aparátu a cípů

- klinika

- dušnost, palpitace, atypická bolest
- **pozdní systolický šelest** (někdy s časným klikem)

- **diagnóza** – systolické vyklenutí zadního cípu m. chl. do LS

- **prognóza** – závažnost mitr. reg.

- terapie

- **BB**, při význam. reg. – **plastika chlopně**
- vada predisponuje k vzniku infekční endokarditidy

PROBLÉMY U DOSPĚLÝCH SE ♥ VVV

1) infekční endokarditida

→ streptokoky, stafylokoky - vegetace

2) arytmie

3) cyanotické vady

- hypoxémie
- ↑ erytropoetin → polyglobulie + ↑ hematokrit (nad 65-70%)
 - polyglobulie zvyšuje viskozitu krve!!
 - klinický obraz: bolest hlavy, kloubů, únava, kolapsy
 - terapie: **venepunkce** (0,5 l krve a náhrada fyziologickým roztokem), ale nutné sledovat Fe - hrozí sideropenie !!!
- poruchy hemokoagulace – krvácení z dásní, epistaxe, petechie, ...
- vlivem hypoxie → porucha ledvin ve vylučování urátů → DNA

4) Eisenmengerův syndrom

= změna L-P zkratu na P-L zkrat vlivem plicní hypertenze

- klinický obraz:

- dušnost, palpitace, **hemoptýza**, bolest na hrudi
- paličkovité prsty, cyanóza, **žilní tep na krku**
- hypertrofie PS

- terapie: nelze léčit, nutné mu předejít !!!

21. MITRÁLNÍ STENÓZA A MITRÁLNÍ INSUFICIENCE, 22. AORTÁLNÍ STENÓZA A AORTÁLNÍ INSUFICIENCE

Valvulární srdeční vady

Etiologie

1. revmatická karditida
2. infekční endokarditida
3. degenerativní procesy
4. relativní vady při dilataci komor
5. ICHS – ischemie/nekróza PS
6. Kong. chlopenní vady (AoS)
7. Anuloaortální ektazie aorty (mesoaortitis, Marfanův sy, disekce)
8. Karcinoid

MITRÁLNÍ STENÓZA

- normální plocha ústí mitrální chlopně je 4-6cm²
- symptomatická stenóza je při ústí menším než 1,5cm², těsná/kritická <1,0cm²

» **příčina**

revmatická karditida (95%), dnes probíhá subklinicky → projevy až 15-20 let po streptokokové infekci - fibróza, jizvení, kalcif.

» **výskyt**: ženy postiženy 4x častěji

» **patofyziologie**

- normální ústí (4-6 cm²) se může zmenšit až na 0,5 cm²

• **ztížení plnění LK**

• **tlakové přetížení LS** → **dilatace** (predispozice pro vznik trombů a **embolizace** do tělního systému → **postkapilární plicní hypertenze** → přesáhne-li **30 mmHg** → intersticiální plicní edém → alveolární plicní edém

• obranným mechanismem je **plicní kapilární vazokonstrikce** → ↑ **plicní žilní hypertenze** → přetížení a selhávání PK s dilatací → trikuspidální regurgitace = tzv. **trikuspidalizace vady** (= pokročilý jev, plicní vasokonstr. a hypertenze jsou už fixované a na operaci může být pozdě) - ustoupení dušnosti za cenu pravostranného městnání - otoky DKK, kongesce jater

» **klinický obraz**

- facies mitralis (červenofialové tváře)
- dušnost
- námahový kašel (z plicního městnání = edém plic)
- **hemoptoe** (ruptura přeplněných cév)
- synkopy při zátěži
- únava
- systémová embolizace z dilatované LS při FiS
- infekční endokarditida

» **diagnóza**

- poslech:

akcentace 1. ozvy (poloha na levém boku)

otevřací zvuk (opening snap)

dias. šelest, hluboký, vrčivý (při diastole jsou totiž chlopně otevřené a proudí přes ně krev, což způsobuje šelest)

krátký presystolický šelest při sinusovém rytmu

- EKG: **P-mitrale (rozštěpená vlna ve II)**

osa doprava

fibrilace síní

- RTG: **mitrální tvar ♥** (tj. trojúhelník, způsoben dilatací plicnice a levého ouška – stín je tímto zarovnan)

dilatace plicních žil (jelení parohy)

známky intersticiálního plicního edému (Kerleyovy linie)

- ECHO, Doppler

• **katetrizace: P♥** (měření CŽT – PK, když chceme přesně změřit plicní hyp. a plicní cévní rezistenci – Swan-Ganz katetr); u nem. nad 50 let také koronarografie (pro případné spojení operace v mimotělním oběhu s aortokoron. bypassem při význam. koron. stenóze)

» **komplikace**

→ ♥ selhání

→ fibrilace síní → embolizace do syst. řečiště (80 % - CNS)

→ mikroembolizace

→ infekční endokarditida

» terapie

- perkutánní balónková valvuloplastika (KI – TROMBY V LS, KALCIFIKACE, SDRUŽENÍ S REG.) nebo chirurg.
- **náhrada chlopně (INDIKACE)** → NYHA III, IV, plocha ústí < 1 cm², střední gradient na chlopni > 8 mmHg, těžká kalcifikace, kombinace s mitr. reg.
- plicní kongesce – diuretika
- **vždy antikoagulační terapie!!!** – INR 2,5 – 3,5 korekce srdeční frekvence – verze, uzlové blokery, ablace
- **KI – VASODILATAČNÍ PREPARÁTY**
- **náhrada chlopně (INDIKACE)** → NYHA III, IV, plocha ústí < 1 cm², střední gradient na chlopni > 8 mmHg, těžká kalcifikace, kombinace s mitr. reg.

MITRÁLNÍ REGURGITACE (insuficience)

- porucha kterékoliv ze složek chlopně - anulus, cípy, papilární svaly, šlašinky
- LK se v době systoly vyprazdňuje do aorty i do LS

» příčina

- degenerativní procesy ve stáří (fibrotizace, kalcifikace)
- revmatická endokarditida
- infekční endokarditida
- ICHS → ischemie či nekróza papilárního svalu
- prolaps mitrální chlopně → přeměna kolagenního vaziva skeletu cípů chlopně
- **akutní MR – infekční endokarditis** (uzurace cípů, paravalvulární píštěle, ruptury šlašinek), **AIM – antero a posterolat.**, vedoucí k nekróze a dysfci papil. svalu

» patofyziologie

- **akutní mitrální regurgitace** (z AIM, infekční endokarditidy) → objemové přetížení LK a LS → plicní edém a/nebo kardiogenní šok
- **chronická mitrální regurgitace** → objemové přetížení LK a LS → hypertrofie a dilatace → plicní městnání → plicní edém → trikuspidalizace vady

» klinický obraz

- **akutní** – velmi dramatický
- **chronická** – dlouho dobře tolerována, později postupně progred. dušnost z plicní kongesce, plicní edém, vzniká i **FIS a trikuspidalizace**; únavnost; MR způs. ischemií závěs. aparátu může být také **epizodická, s projevy námahové dušnosti**
- námahová dušnost
- únava

» diagnóza

- poslech: poloha na levém boku, **holosystolický dmýchavý šelest s max. na hrotě** (může být při dilataci a hypertrofii posunut ke střední axil. čáře)
 - tachykardie, komorový gallop
 - 3. ozva
 - akcentace 2. ozvy nad plicnicí
- RTG: **-mitrální tvar ♥** (trojúhelník), kardiotorakální index bývá větší než u MS (kvůli dilataci LK)
 - plicní městnání → plicní edém
- ECHO, Doppler

» komplikace

- srdeční selhání (akutně ve formě plic. edému) – objemové přetížení LK, LS a dilatace
- plicní edém
- fibrilace síní (není tak častá jako u stenózy, vzniká s dekompenzací)
- periferní embolizace
- infekční endokarditida

» terapie

akutní mitrální regurgitace

- i.v. vazodilatancia (nitroprusid sodný)
- i.v. diuretika
- **intraaortální balónková kontrapulzace**
- popř. urgentní operace – náhrada chlopně

chronická mitrální regurgitace

- diuretika
- nitráty
- ACEi
- **operace** (plastika nebo náhrada) – i když je **asymptomatická** a má: **EF < 60%** a endsystolický průměr LK > 4,5 cm; **symptomatické** ve stadiu NYHA II,

AORTÁLNÍ STENÓZA

- normální aortální chlopeč je trojcípá a její ústí má plochu 2,5-4cm²
- symptomy při ústí <1,0cm²
- v zúženém aortálním ústí dochází k urychlení toku krve, které odráží tlakový gradient mezi LK a aortou, určení výše gradientu slouží k odhadu významnosti stenózy
- představuje vyšší riziko infekční endokarditidy, hlavně u těžce kalcifikovaných chlopečů

» příčina

- **důsledek vrozené anomálie** (bikuspidální chlopeč)
- **degenerativní procesy** (fibrotizace, kalcifikace)
- **revmatická horečka** - srůsty cípů v oblasti komisur

» patofyziologie

- **překážka v odtoku do aorty → tlakové přetížení LK (zvýš. afterload) → koncentrická hypertrofie LK**, která způsobí prodloužení vzdálenosti mezi myokardiálními kapilárami. Uprostřed této vzdálenosti dochází k ischemii svalových buněk a jsou nahrazovány fibroblasty a vazivovou tkání (dlouhá komp., při náhlém požadavku může dojít k synkopě) → diastolická dysfunkce LK → v pozdní fázi LK dilatuje - systolická dysfunkce - pokles srdečního výdeje i v klidu → **selhání LK (po vyčerpání kompenz. možností během měsíců – rychle)**

» klinický obraz

- dlouho asymptomatická (do 4. - 5. decenia)
- angina pectoris - zvýšené požadavky na dodávku kyslíku, stenózy věnčitých tepen
- synkopy - při zátěži nedostatečně stoupá srdeční výdej a některé orgány jsou špatně prokrvené (svaly), proto dojde k dilataci cév, což může způsobit hypotenzi a nedostatečně prokrvení CNS
- námahová dušnost, edém plic
- srdeční selhání - v pozdní fázi - systolická dysfunkce a plicní hypertenze
- náhlá smrt - změněný myokard je náchylnější ke vzniku maligní arytmie

» diagnóza

- poslech: - **drsný systolický šelest ejekčního charakteru s max. nad aortou s propagací do karotid** → zesílení ve dřepu
 - může být (syst. šelest) předcházen syst. klikem – ten mizí s kalcifikací chlopečů
 - pomalý a nevýrazný tep
- EKG: známky hypertrofie LK
- RTG: **aortální tvar ♥ (dřevák, labuť) – zvětšená LK**
- ECHO, Doppler
- katetrizační vyšetření - měření gradientu

» komplikace

- edém plic
- maligní arytmie
- synkopy
- infekční endokarditida

→ náhlá smrt při námaze

→ infrahissální A-V blok (destrukce His. svazku kalcifikacemi septálního cípu)

» terapie

- Konzervativní: obtížná, jen k překlenutí do operace diuretika, digitalis u dilatované LK
- **chirurgická** – jediná kauzální léčba (**náhrada mechanickou protézou nebo bioprotézou**)
 - **indikace:** všichni symptomatictí s edémem plic, stenokardiemi, synkopami, AP
 - méně sympt: **NYHA II** – nejpozději při tlak. gradientu 70 mmHg, ploše ústí pod 0,5 cm²/m²
 - asymptomatická vada indikována není – kromě u dětí!
- u starších - xenogenní protézy s životností 10-15 let, pacient nemusí být dlouhodobě antikoagulován
- mechanické protézy - delší životnost, ale nutná antikoagulace
- léky - bráníme tachykardii

AORTÁLNÍ REGURGITACE (insuficience)

- LK musí vypudit krev přitékající z LS, ale i krev, která se vrací z aorty - objemové přetížení LK
- LK se postupně adaptuje, velmi dlouho je asymptomatický průběh a velmi krátké je symptomatické období, kdy je vada řešitelná

» příčina

- přímé poškození chlopně
- dilatace kořene aorty (anuloaortální ektázie) vede k oddálení cípů a k následné nedomykavosti
 - o nejčastější
 - o u Marfanova sy., Ehlersova-Danlosova sy., u ankylozující spondylartritidy, u syfilis
 - o i u běžné populace kvůli ztrátě elasticity a ateroskleróze
- **cystická medionekróza ascendentní aorty (25%)** ... u Marfanova syndromu
- vrozené anomálie
- revmatický proces
- infekční endokarditida
- degenerativní procesy (fibrotizace, kalcifikace)

» patofyziologie

- **akutní aortální regurgitace** (infekční endokarditida, disekce aorty) → zvýšení diastolického tlaku LK → selhání LK + ↓ minutového objemu
- **chronická aortální regurgitace** → dlouhodobé objemové přetížení LK → hypertrofie LK → ↓ EF → ↓ diastolické tlaku → zhoršený průtok koronárnami → nedostatek kyslíku pro myokard → AP

» klinický obraz

- chronicky dlouho asymptomaticky – AP, srdeční slabost
- námahová až klidová dušnost → AP
- akutní aortální regurgitace – plicní edém / kardiogenní šok

» diagnóza

- poslech: **jemný decrescendový diastol. šelest s max. vlevo od sternu** (v předklonu vsedě)
- ↑ pulzace krčních tepen až systolické pokyvování hlavou (**Mussetův příznak**)
- + ↑ pulzu, zvýše pulzní tlak (= pulsus magnus = **Corriganův pulz** – mrštný, silný)
- velký rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem (až 100 mmHg)
- pulzace ♥ hrotu, je často posunutý až k medioklavikulární čáře
- RTG: **aortální tvar ♥ (zvětšená LK, elongovaná aorta)**
- ECHO, Doppler

» terapie

- chirurgická → náhrada protézou: NYHA II-III, indikace na počátku symp. dle velikosti fce LK; symptomatická – nejpozději NYHA III, asympt. při EF pod 55 % a endsystolickém průměru LK > 5,5 cm
- konzervativní – **odlehčení preloadu – diuretika i snížení aferloadu – ACEi, Ca2 bl.**

Kombinované chlopenní vady

a) na jedné chlopni – stenoinsuficience

b) na dvou chlopních - obzvlášť závažné

AoS + MI, dvě stejné na obou chlopních

mitrální chlopeň téměř vždy plastická úprava

pozn.

!!! u všech protéz

→ antikoagulace

- aortální náhrady ... INR 2 - 3
- mitrální náhrady ... INR 2,5 – 3,5

→ profylaxe infekční endokarditidy

23. ENDOKARDITIDY

1) Infekční endokarditida

- mikrobiální zánět endokardu
- obvykle postihuje srdeční chlopně, zejména ty, posízené vadou či kalcifikacemi nebo chlopenní náhrady
- tvorba vegetací - tvořené krevními destičkami, fibrinem, mikroby a leukocyty
 - pohybují se s krevním proudem a pohyby chlopně, mohou se oddolovat
 - můžou perforovat cípy chlopně, nebo způsobit paravalvulární absces, jehož provalení se může manifestovat zkratovou vadou
- dělení - IE na nativních chlopních (u prolapsu mitrální chlopně, u degenerativních vad aortální a mitrální chlopně)
 - IE u intravenózních narkomanů
 - IE u chlopenních náhrad - časná a pozdní
- **predispozice:**
 - chlopenní vady (revmatické – 20 %, degenerativní)
 - náhrady ♥ chlopní
 - prolaps mitrální chlopně
 - VVV ♥ s cyanózou
 - **i.v. narkomani**
- příčiny - obvykle vzniká na primárně změněné chlopni nebo u imunokompromitovaných jedinců (imunosuprese, narkomani, HIV)
- na začátku je uvolnění mikrobu do cirkulace v důsledku infekce, chirurgického výkonu nebo traumatu

- patogeny:

→ streptokoky, stafylokoky (*S. aureus*), enterokoky, riketsie, chlamydie, *Heamophilus*, viry, plísně, kvasinky

- **HACEK** – *Heamophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eihenella*, *Kingella*

- patogeneze:

- poškození endokardu: 1. **alergickými procesy**
2. **trvalou turbulencí krve**
3. **steroidy**
4. **banální infekcí**

→ **obnažení kolagenu** → adheze trombocytů → vzniká sterilní trombus, který se při bakteriémii kolonizuje mikroby

→ zavlečení infekce:

- **při extrakci zubů**
- **chirurgickou operací**
- **vyšetření** (bronchoskopie, i.v. cévky, cystoskopie, ...)
- **i.v. aplikace drog**

- klinický obraz:

→ **akutní průběh:** septické teploty, orgánové komplikace

→ **subakutní průběh:** subfebrilie, mírnější projevy

• nespecifické projevy: malátnost, únava, teploty pod 39°C, noční pocení, hubnutí, nechutenství

• **♥ šelesty (u 99%)**

• **petechie** – spojivky, bukání sliznice, nad klíčními kostmi

• třískovité subunguální hemoragie

• **Oslerovy uzlíky** – malé, měkké na bříškách prstů, ploskách nebo na předloktí (mohou i nekrotizovat)

• **Janewayovy léze** – 1-4 mm velké hemoragie (dlaně, plosky) = septické embolizace

• **Rothovy skvrny** = hemoragie do sítnice

• systémové embolizace (u 50%)

- CNS → CMP

- ledviny → bolest v bedrech, hematurie

- slezina → bolest v levém podžebří

- plíce → u endokarditid P♥ (narkomani)

- diagnóza:

• laboratorní vyšetření: **2 pozitivní hemokultury s nálezem patogenu (3x během 24 h)**, ↑ FW, ↑ CRP, ↑ **gamaglobulinu** a **α2-globulinu**, normochromní normocytární anémie, ↑ leukocyty

• v moči – hematurie (90%)

• ECHO (tranesofageální) – nález vegetací

- Durackova diagnostická kritéria infekční endokarditidy

- pro diagnózu: 2 hlavní kritéria
1 hlavní + 3 vedlejší kritéria
5 vedlejších kritérií

hlavní kritéria	vedlejší kritéria
• 2 pozitivní hemokultury • typické ECHO	• přítomnost predisponujícího ♥ onemocnění • febrilie > 38°C • cévní embolizace, hemoragie • glomerulonefritida, Oslerovy uzlíky, ... • nespecifické ECHO • atypický mikrobiologický nález

- komplikace:

- ♥ selhání – destrukce chlopní, absces myokardu, myokarditida
- renální potížení – 80% glomerulonefritidy, infarkt ledviny, absces ledviny
- metastatické šíření infekce – meningitida, pyelonefritida, osteomyelitida, absces mozku, jater, sleziny
- poruchy A-V vedení
- mykotická aneurysmata – drobné mikroembolizace do vasa vasorum

- terapie:

- ATB dle výsledků hemokultury a podat co nejdříve !!
- ATB podáváme minimálně 4 – 6 týdnů
- volíme baktericidní ATB nebo jejich kombinace (synergie)
- schéma podávání: 2 – 3 týdny i.v.
i. 2 – 3 týdny p.o.
- chirurgická terapie: náhrada chlopně, absces myokardu, velké vegetace

Infekční endokarditida

- **streptokoky** PNC G + gentamycin
- u alergie podáváme vankomycin nebo cefalosporiny I. generace
- **enterokoky + E. coli a salmonely**
gentamycin + ampicilin / vankomycin / cefalosporin I. generace
- **stafylokoky (S. aureus)**
gentamycin + vankomycin / oxacilin
- **pseudomonas aeruginosa (u narkomanů)**
gentamycin
- **anaeroby**
PNC + klindamycin / linkomycin / metronidazol (chemoterapeutikum)
- **mykotické agens**
Amfotericin B (půl roku)

- prevence:

! ATB prevence u nemocných s predispozicí k endokarditidě a těch, co ji prodělali

- orofaciální obast a oblast horní GIT - amoxicilin
- dolní oblast GIT a urogenitální oblast – ampicilin + gentamycin

- prognóza: mortalita 20%

2) neinfekční endokarditida

Revmatická endokarditida

- vznik: v průběhu revmatické horečky
- příčina: hyperimunní reakce organismu proti antigenním strukturám streptokoků (základní onemocnění - tonzilitida, otitida, faryngitida → β-hemolytický streptokok skupiny A)
- lokalizace:
 - nejvíce mitrální chlopeň ... 75% (regurgitace, stenóza)
 - aortální chlopeň ... 30% (regurgitace, stenóza)
 - pulmonální a trikuspidální chlopeň ... 5%
- **patologie:** → charakteristickou lézí je **Aschoffův uzlík** → na okraji chlopní vznikají **verukózní léze** → tvoří se granulační tkáň s fibrotickými změnami

- klinický obraz: kritéria dle Jonesové

→ pro diagnózu:

2 velké příznaky + průkaz streptokokové infekce → revmatická horečka

1 velký + 2 malé příznaky + průkaz streptokok. infekce → revmatická horečka

velký příznak	malý příznak
• karditida (nejzávažnější) • polyartritida • chorea minor • erythema marginatum • pokožní uzlíky (Aschoffovy)	• horečka • artralgie • ↑ FW • ↑ CRP • prodloužen P-R na EKG • pozitivní anamnéza

- projev za **2 – 3 týdny po prodělané infekci**
- nejčastěji současně endokarditida, myokarditida, perikarditida → teploty, slabost, dušnost, palpitace

- diagnóza:

- ♥ šelesty
- rozšíření ♥ stínu
- projev ♥ selhání
- **perikardiální třecí šelest + výpotek**
- A-V blok
- laboratorní průkaz protilátek proti streptokokům (**antistreptolysin O**), ↑ FW,
 - CRP, ↑ leu, ↑ α2-globulinů
- **Jonesové kritéria**

- terapie:

- klid na lůžku
- **PNC G** 10 dní i.v., pak Pendepon
- ACA
- **Prednison** 40-60 mg/den

Marantická endokarditida

- **v terminální stádiu maligního onemocnění (kachektický pacient)** = trombotické poškození endokardu chlopní
- terapie: **antikoagulancia**

24. MYOKARDITIDY

- zánětlivá onemocnění myokardu, obvykle součástí generalizovaného infekčního onemocnění, nejčastěji virového
- zánět postihuje **myocyty, intersticiu a cévní struktury myokardu**
- děti, dospělí

» **příčina**

- viry (coxsackie viry, adenoviry, EBV, HIV)
- bakterie (stafylokoky, pneumokoky, borelie, hemofily)
- riketsie
- mykózy
- paraziti (toxoplazmóza)
- spirochety
- chlamydie
- mykoplazmata (mycoplasma pneumoniae)
- alergické reakce
- léky (cytostatika)
- systémová onemocnění (vaskulitidy)

» **patogeneze**

- přímá invaze do myokardu
- účinky toxinů
- poškození imunitně zprostředkovanou reakcí

» **klinický obraz**

- často asymptomatický X obraz ♥ selhání a smrt
- teplota, bolest hlavy, hrdla, svalů, únava, průjemy, zvracení
- palpitace, dušnost, bolest na hrudi, poruchy EF, koronarografie ale neg.
- **lymfadenopatie**
- tachykardie, poruchy rytmu, projev ♥ insuficience (L♥)

» **diagnóza**

- EKG: **nespecifické změny ST-T, poruchy vedení (A-V blok, ...), KES; tedy průběh podobný NSTEMI! (ale s neg. koronaro)**
- RTG: dilatace ♥. plicní městnání
- laboratorní vyšetření: ↑ **troponin**, ↑ CK, ↑ FW, ↑ leu, ↑ lymfocytů (viry)
- ECHO – dysfce LK, difúzní, méně často reg. poruchy kinetiky
- biopsie - endomyokardiální
- scintigrafie – Ga (vychytávání v zánětlivých ložiscích)

» **terapie**

→ **symptomatická terapie**

- klid na lůžku – minimálně **14 dní**
- dieta - ↓ solení, žádný alkohol
- ♥ selhání – diuretika, vazodilatancia, ...
- terapie A-V blokády
- antivirotika nebo ATB podle etiologie

→ **protizánětlivá terapie**

- NSA od 3. týdne !!! do té doby poškozují ♥
- prednison 80 mg/den

25. KARDIOMYOPATIE

- onemocnění ♥ svalů, která **nejsou způsobena zánětem ani specifickým srdečním onemocněním** (ICHS, ♥ vady, hypertenze), často z neznámých příčin
- vede k mechanické nebo elektrické dysfunkci myokardu, která se projevuje neadekvátní hypertrofií nebo dilatací myokardu
- často vede k srdečnímu selhání nebo k úmrtí
- základní fenotyp je - dilatační, hypertrofická a restriktivní

- dělení

» primární kardiomyopatie- postihuje jen srdce

- dilatační
- hypertrofická
- restriktivní, těhotenská, spongiformní..

» sekundární kardiomyopatie - generalizovaná onemocnění postihující také srdce

- toxiny
- infiltrační procesy (sarkoidóza, amyloidóza)

» arytmogenní dysplazie PK

1) DILATAČNÍ KARDIOMYOPATIE

- postupná dilatace všech srdečních oddílů (nejvíce LK) a postupný rozvoj systolické dysfunkce
- rozvoj srdečního selhání, arytmií, poruch převodního systému
- nejčastější fenotyp kardiomyopatií

» příčina

• idiopatická (nejasná)

- předchozí virová myokarditida ?
- alkohol ?
- poruchy imunity ?

• specifická

- supraventrikulární tachyarytmie → po úpravě frekvence úplná reverzibilita
- **peripartální kardiomyopatie** → v posledních týdnech gravidity
- ischemická kardiomyopatie
- chlopenní vady
- **hypertenzní kardiomyopatie**
- často postinfekční - coxsackie, adenoviry, HIV, difterie, trypanosoma cruzii
- **toxická kardiomyopatie (drogy, alkohol)**
- hereditární forma
- kardiotoxická chemoterapie

» klinický obraz

- únava, slabost (ze ↓ minutového ♥ objemu)
- **selhání LK**: dušnost, ortopnoe, astma kardiale → až plicní edém
- **selhání PK**: ↑ náplň krčních žil, hepatomegalie, otoky, ascites, anasarka
- embolizace do plicního a tělního oběhu

» diagnóza

- selhání P♥ a L♥
- dilatace ♥
- tachykardie
- fibrilace síní, komor. gallop
- šelest mitrální nebo trikuspidální chlopně
- **akcentace 2. ozvy nad plicnicí**
- EKG - 20 % - LBBB
- maligní arytmie
- náhlá smrt
- **ECHO – EF až < 20% velmi nepříznivé !!!**

- RTG – dilatace ♥ (KT index až 0,75)

» terapie

- životospráva (↓ solení, žádný alkohol), odstranění vyvolávající příčiny
- **diuretika, β-blokátory (carvedilol, bisoprolol, metoprolol), ACEi (snížení mortality)**
- warfarin
- transplantace ♥, biventrikulární stimulace

» prognóza: nejčastější příčina úmrtí na ♥ selhání po ICHS

2) HYPERTROFICKÁ KARDIOMYOPATIE

- hereditární onemocnění (AD) s hypertrofií mezikomorového septa popř. celé LK + hypertrofie výtokové části LK + je-li anomální pohyb mitrální chlopně - regurgitace → obstrukce výtokové části → tlakový gradient různého stupně - hypertrofická kardiomyopatie s obstrukcí
- postižena je diastolická funkce, systolická funkce je normální (rozdíl obou tlaků je až 170 mmHg), v pozdějších fázích postižena i systolická funkce
- dezorganizace průběhu svalových vláken, poruchy různých složek sarkomery
- nediodagnostikovaná je jednou z nejčastějších příčin náhlých úmrtí mladých sportovců
- rozvoj diastolické dysfunkce v důsledku snížené poddajnosti LK, postupující hypertrofie zvyšuje nároky myokardu na dodávku kyslíku, ale věnčité tepny v myokardu jsou stisknuty hypertrofickým myokardem - snížený průsvit i průtok - ischemie - AP, disperzní tvorba vaziva

» patofyziologie

• hypertrofická kardiomyopatie s obstrukcí (30%)

- obstrukce LK se ↑ námahou, diuretiky, + inotropními léky, vazodilataci
- obstrukce LK se ↓ - **negativní inotropními léky (β-blokátory, antiarytmiky I. – IV. třídy), verapamil ve vys. dávkách –**

oslabujeme sílu stahu

• **abnormální hypertrofie bez obstrukce (70%)**

» klinický obraz

- často asymptomatické, **pak projev až při ↑ námaze** - FOTBALISTI → maligní arytmie, fibrilace komor, náhlá smrt
- dušnost, palpitace, presynkopy, synkopy, únava

» diagnóza

- poslech: je-li obstrukce → **drsny mezosystolický šelest** (zesiluje při Valsalvově manévru → mezi hrotem a levou částí sternu)
- ECHO, Doppler
- MR
- katetrizační vyšetření

» terapie

- β-blokátory - snížení frekvence, méně stenokardií a dušnosti
- blokátory Ca kanálů (verapamil)
- léčit arytmie (amiodaron) !! pozor: **kontraindikace – Digitalis**
- kardiostimulace - biventrikulární, miplantabilní kardioverter-defibrilátor
- **alkoholová ablace septa** – trombotizace RIA s nekrozou hypertrof. septální oblasti a vymizením nebo zmenš. obstrukce
- operace (u obstrukce myotonie septa)

3) RESTRIKTIVNÍ KARDIOMYOPATIE

- **vzácná, více výskyt v tropech**
- **rigidita myokardu** (snížení elasticity) → v myokardu je **difúzní fibróza (ukládání aktivovaných eozinofilů do myocytů)** → **fibróza chlopní a endokardu LK** → snížená diastolická funkce
- primární - při endokardiální fibroelastóze, Loefflerově syndromu
- sekundární - při amyloidóze, sarkoidóze, hemochromatóze
- snížení tepového objemu vyvolá aktivaci sympatiku - kompenzatorní tachykardie

» klinický obraz

- dušnost, únava
- selhání P a L

» terapie: u primárních imunopresiva, u sekundárních - léčba příčiny

» prognóza: špatná

Další

- **ALKOHOLOVÁ KARDIOMYOPATIE** - nejčastější → po zástavě požívání alkoholu **zlepšení !!**
 - » **příčina**
 - přímý toxický vliv alkoholu
 - deficit thiaminu (B₂)
 - toxické látky přidávané do alkoholu
 - » **klinický obraz**
 - obraz dilatační kardiomyopatie
 - dušnost, palpitace, synkopy → **až selhání LK**

- **KARDIOMYOPATIE PŘI CYTOSTATICKÉ TERAPII** - vinkristin, cyklofosfamid, etopozid, cisplatin, taxol, 5-fluorouracil
 - » **klinický obraz**
 - poruchy rytmu
 - ♥ selhání
 - ischemie (**spasmus koronárek**)
 - cystostatická kardiomyopatie s vývojem městnané ♥ slabosti (antracyklin)
 - » **patofyziologie**
 - tvorba kyslíkových radikálů → poškozují kardiomyocyty (v myokardu málo antioxidačních enzymů – superoxid dismutáza, glutathion reductáza) → poškozené myocyty jsou nahrazovány vazivem

– **METABOLICKÉ KARDIOMYOPATIE**

» **hypertyreóza**

- arteriální hypertenze → dilatační kardiomyopatie

» **hypotyreóza**

- bradykardie → dilatace ♥ stínu z perikardiálního výpotku

» **diabetes mellitus**

- „idiopatická“ kardiomyopatie

» **uremická kardiomyopatie**

- příčinou je **intersticiální fibróza myokardu** → diastolická dysfunkce, hypertrofie myokardu, **ischemie z tuhosti cév**

» **infiltrativní kardiomyopatie**

- obraz žíhaného myokardu
- amyloidóza, sarkoidóza

→ **restriktivní kardiomyopatie, diastolická dysfunkce, arytmie**

ARYTMOGENNÍ DYSPLAZIE PRAVÉ KOMORY

- vzácná kardiomyopatie

= **ložisková fibroadipózní degenerace myokardu**

» **lokalizace:** hrot nebo výtoková část PK

» **diagnóza:** MR

» **komplikace:** komorová tachykardie

» **terapie:** radiofrekvenční ablace

26. ZÁNĚTY OSRDEČNÍKU

- perikard obaluje srdce a odstupy velkých cév, je tvořen dvěma listy - parietálním a viscerálním (epikard)
- perikardiální vak fyziologicky obsahuje malé množství tekutiny - 10 - 15ml, umožňující klouzavý pohyb listů během systoly a diastoly
- nadměrné množství této tekutiny = perikardiální výpotek

AKUTNÍ PERIKARDITIDA

= syndrom zánětlivého poškození perikardu

- dříve popisovány dvě formy, často pouze různé fáze jednoho onemocnění:
 - p. sicca (suchá) - tření obou listů perikardu, které jsou postižené fibrinovými nálety
 - p. exsudativa

» příčina

- **idiopatická (10%)**
- **infekční** - viry (coxiacie A, B, HIV, CMV, hepatitida B), bakterie (pneumokoky, stafylokoky, streptokoky), mykotické infekce (kandidy), TBC, ostatní (toxoplasmóza, mykoplazmóza, lymská nemoc)
- **AIM**
- **urémie** (neléčená, při hemodialýze)
- **nádorová** onemocnění - generalizace nádoru prsu, kolorektálního ca, bronchogenního ca
- **autoimunitní** onemocnění (revmatická horečka, SLE, revmatoidní artritida)
- jiná zánětlivá onemocnění (**amyloidóza, sarkoidóza**)
- léky
- **trauma** hrudníku
- **myxedém**
- **chyloperikard**

1) suchá perikarditida

- **klinický obraz:**
 - **bolest** na hrudníku, retrosternálně (podobné AIM), ostrá → zesiluje vleže, při hlubokém dýchání, kašli → **úleva v předklonu**
 - teploty
- **diagnóza:**
 - **perikardiální třecí šelest** (chůze po sněhu)
 - **EKG: změny ST úseku a T vlny** → podobné **IM, ale bez Q** (elevace ST se zachovalou vlnou S, bez zrcadlových depresí)
průběh... 1) elevace ST úseku, + vlna T
2) normalizace ST úseku a vlny T
3) inverze vlny T
4) EKG normální
- laboratorní vyšetření: ↑ FW, ↑ CRP, ↑ leu, odběry na kultivaci
- **terapie:**
 - léčení příčiny (ATB, antivirotika, léčba nádorového onemocnění)
 - klid na lůžku
 - NSA – acylpyrin, ibuprofen, indometacin
 - prednison 60-80 mg/den (5 – 7 dní)
- **kontraindikace: antikoagulancia** - je-li nutné, pak raději i.v. heparin → účinek lze rychle zrušit **protaminem**

2) exsudativní perikarditida

- **klinický obraz:**
 - asymptomatické
 - tupá bolest na hrudníku
 - útlak okolních orgánů z výpotku (**až 2 l**) → kašel, dušnost, **škytavka**, chraptot, nauzea
 - může předcházet suchá perikarditida → po vytvoření výpotku vymizí šelest
 - slabost až synkopy v důsledku kongestivního i dopředného srdečního selhání při přibývání perikardiálního výpotku
- **diagnóza:**
 - ↑ náplň krčních žil
 - ↑ jater, při rychlém vytvoření výpotku bolest jater z jejich překrvení
 - rozšíření ♥ stínu + oslabení ozev
 - **EKG: nespecifické !!!**
 - ECHO: výpotek od 20 ml!!!

- **terapie:**

- pokud stoupne tlak perikardiálního výpotku nad hodnotu diastolického tlaku v komorách, je omezena jejich relaxace (diastolický dysfunkce) a může dojít k rozvoji SS, hypotenze až šoku = srdeční tamponáda
- indikace k provedení urgentní perikardiocentézy
- u akutní perikarditidy vzniká výpotek poměrně rychle a srdce se nestačí adaptovat - stačí menší objem výpotku než u chronické perikarditidy
- akutně - do 500ml, chronicky až 1500ml
- exsudát, transsudát, pyoperikard

- **klinický obraz:**

- vazivový srůst obou listů perikardu a kalcifikace, což brání relaxaci komor v diastole = porucha plnění
- po tuberkulózní perikarditidě, nebo po hemoragické či purulentní perikarditidě

- ECHO
- CT a MR

- tachykardie, dušnost, únava, otoky DKK, ascites, hubnutí, dyspepsie, městnání krve v játrech (bolest)
- ↑ náplň krčních žil (↑ se v inspiriu)
- plicní městnání
- RTG – **kalcifikace (perikarditis calcarea)**
- vyrovnání diastolického tlaku ve všech ♥ oddílech (15-25 mmHg)

» **terapie:** paliativní → perikardektomie, symptomaticky - diuretika

» **virová perikarditida**

- » *tuberkulózaní perikarditida*

- hnisavý výpotek, granulomy
- komplikace: srůsty

- u chronické renální insuficience
- **hnisavý výpotek**
- nutné pacienta **hodně dialyzovat!!**

» **chyloperikard** blokáda odtoku lymfy cestou ductus thoracicus (*nádorem, TBC, ...*)

» **chronická** trvají-li příznaky déle než 3 měsíce

27. PLICNÍ EMBOLIE A TROMBEMBOLICKÁ NEMOC

- trombembolická nemoc vzniká na podkladě trombu v určité části žilního řečiště s rizikem odloučení a embolizace
- v užším pojetí je chápána jako hluboká žilní trombóza a její komplikace (plicní embolie)

Flebotrombóza

- hluboká žilní trombóza postihující nejčastěji žíly DKK, žilní pánevní pleteně aj.
- příznaky dány kompletním nebo částečným uzávěrem žíly
- riziko komplikací - plicní embolie, chronická trombembolická plicní hypertenze
- patogeneze - Virchowova - Rokitsanského trias - hyperkoagulační stav, stáza krve a porušení endotelu
 - o disponující faktory - věk, obezita, těhotenství, trombofilní stav
 - o spouštěcí faktory - infekce, maligní proces, imobilizace, operace
- RF vzniku TEN - vrozené trombofilní stavy - deficiencie antitrombinu, proteinu C, proteinu S, mutace protrombinu, zvýšená hladina f.VIII, hyperhomocysteinémie
 - o získané trombofilní stavy - maligní procesy a jejich terapie, operace, plicní a srdeční insuficience, CMP, sepse, myeloproliferativní choroby, nefrotický syndrom, AI
 - o věk, anamnéza prodělané TEN, obezita, varixy DKK, imobilizace končetin, cestovní trombózy
- projevy - bolest, otok, cyanóza končetin, napětí, palpační citlivost, bolest v lýtku při dorzální flexi nohy (Homansovo znamení)
- dg - stanovení d-dimerů (degradační produkty fibrinu)
 - o UZ - hodnocení velikosti žíly, její průchodnosti (stlačitelná žíla je průchodná)
 - o ascendentní kontrastní flebografie - nahrazena duplexní sonografií
 - o CT flebografie - u ileofemorálních a nitrohrudních trombóz
 - o MR - u těhotných
- léčba - cílem je zástava růstu trombu, jeho rozpuštění a prevence plicní embolie
 - o zábrana vzniku phlegmasia coerulea dolens (extrémní stáza venózní krve) a phlegmasia alba dolens (otok způsobuje útlak arterií s rizikem vzniku gangrény)
 - o konzervativně - nízkomolekulární hepariny
 - o lokální trombolýza - altepláza, rekombinantní aktivátor plazminogenu
 - o chirurgické řešení - trombektomie u KI trombolýzy nebo antikoagulace
 - o kavální filtry - mechanická překážka pro průnik trombu do plic při nemožnosti antikoagulace
 - o elastické bandáže, punčochy, chůze

Plicní embolie

- = **obstrukce arteriálního řečiště krevní sraženinou přinesenou krevním proudem**
- embolizace krevních sraženin při trombembolické nemoci (3. nejčastější smrtící kardiovaskulární onemocnění po ICHS a CMP)
- RF jsou shodné s flebotrombózou, hluboká žilní trombóza často plicní embolii předchází
- vzácně - embolizace tuková, vzduchová, plodové vody, nádorových buněk, infikovaných trombů, paradoxní embolizace

» příčina

- **80-90% plicní embolie** → akutní **hluboká žilní trombóza DKK + tromby P♥** (+ pánevní plexy + ileofemorální oblast)
- **10% jiné**
- **hyperkoagulační stavy**
 - o **prim. hyperkoagulační stavy:** deficit antitrombinu III, proteinu C nebo S a defekty spont. fibrinolýzy;
 - o **sekundární hyperkoagulační stavy:** pooperační stavy, úrazy, HAK, kompl. gravidita a porod, maligní tu, FIS, hyperviskózní stavy při polycytémii a leukémii

» patofyziologie

- obstrukce plicního řečiště → ↑ **plicní cévní rezistence, zvýšený afterload PK** → zvětšení mrtvého prostoru + ztráta surfaktantu → vznik atelaktáz → hypoxémie, hypokapnie s tachypnoí

» klinický obraz

→ **akutní malá PE** - často asymptomatická

→ **akutní masivní plicní embolie**

- náhle vzniklá klidová dušnost s centrální cyanózou
- tlak na hrudi
- akutní selhávání PK → **cor pulmonale acutum**
- ↓ minutový ♥ objem

Klasifikace plicní embolie (hemodynamická závažnost/echo)

	synkopa/ /hypotenze/šok	poruchy kinetiky PK/ /septa
Masivní	+	+
submasivní	-	+
ostatní	-	-
Plicní infarkt		

→ **submasivní plicní embolie**

- postižení 1 a více segmentů → vede k **plicnímu infarktu**
- postupně narůstající dušnost, tachypnoe, bolest, hemoptýza, kašel

→ **sukcesivní plicní embolie**

- probíhá vlekce
- opakované epizody s postupným rozvojem **cor pulmonale chronicum**
- po různě dlouhém symptomatickém období → narůstající dušnost → insuf. P♥
- dušnost, pleurálně vázaná bolest, kašel, tachypnoe, tachykardie, hemoptoe,
- cyanóza, synkopa, ↑ náplň krčních žil
- **akcentace 2. ozvy nad plicnicí**
- **pulzace PK**
- **pleurální šelest u plicního infarktu**

» **diagnóza**

- stanovení klinické pravděpodobnosti plicní embolie
- klinické vyšetření - dušnost, tachypnoe, tachykardie, hypotenze a šok, pleurální bolest a hemoptýza, kašel, horečka ..
- EKG
- laboratorní vyšetření:
 - **D-dimery** – jsou známkou fibrinolýzy, jsou-li v normě, není plicní embolie
 - **Troponin** - senzitivní marker myokardiální nekrózy
 - **krevní plyny** – **hypoxémie** ($\downarrow pO_2$), **hypokapnie** ($\downarrow pCO_2$)
- **EKG: sinusová tachykardie, posun osy doprava, vznik S kmitu ve svodu I, vlna Q a negativní T ve III ($S_1Q_3T_3$); v dalších dnech může z přetížení PK vznikat negativní vlna T v pravém prekordiu; někdy vzniká RBBB nebo FS; hypertrofie PK,**
- RTG: vysoký stav bránice
 - o plicní infarkt
 - o **Westmarcův příznak** (chudá cévní kresba v příslušné oblasti)
 - o pleurální výpotek
 - o plotýnkové atelektázy
- ECHO – dilatace PK s poruchami kinetiky a plic. hypertenzi (u masivní a submasivní)
- CT s kontrastní látkou - metoda volby, defekt v náplni kontrastní látkou
- **plicní angiografie**
- perfúzní scintigrafie plic - ^{99m}Tc se zachytává v kapilárách, normální distribuce vylučuje PE, výpadek je suspektní PE
- ventilační scintigrafie plic → **výpadek perfúze při zachovalé plicní ventilaci v dané oblasti**

» **prevence:** hlavně prevence žilní trombózy

» **terapie**

→ **masivní plicní embolie**

- **fibrinolýza (= trombolýtika)** → streptokináza + hydrocortizon (prevence alergie)
- **embolektomie** → je-li fibrinolýza kontraindikována, úmrtnost 50-60%
- **podpůrná terapie** → oxygenoterapie, analgetika, úprava ABR, dopamin, dobutamin

→ **submasivní plicní embolie**

- heparin 1000 J/h → **více nízkomolekulární heparin dle váhy (5-7 dní)**
 - podává se s.c. (méně nežádoucích účinků), nemusí se sledovat aPTT
 - nežádoucí účinky heparinu: krvácení, vředová choroba, pacienti s urémií, staří a obézní pacient, osteoporóza u delšího podávání)
- **podpůrná terapie**

→ **sukcesivní plicní embolie**

- perorální antikoagulancia
- výkon na dolní duté žíle – kavární filtry

→ **u všech pacientů pak minimálně půl roku podáváme antikoagulancia** (= antagonisté vitamínu K)

- **warfarin 10 mg/den (zahajovací dávka)**
- **dle INR (optimum 3) warfarin 3-6 mg/den (udržovací dávka)**

NETROMBOTICKÁ PLICNÍ EMBOLIE (10%)

» embolizace nádorových buněk

» septické emboly

- narkomani, operace, infekce katetrů
- klinický obraz: teplota, kašel, dušnost, hemoptýza
- terapie: ATB

» cizí tělesa

- úlomky kanyl

» tuková embolie

- úrazy kostí, liposukce
- klinický obraz: dušnost, zmatenost, petechie

» vzduchová embolie

- poslechově „mlýnské klapání“
- uložit na levý bok → odsát z P♥ katétrem

» amniová tekutina

- během porodu
- klinický obraz: dyspnoe, hypotenze, ↓pO₂, šok → DIC

28. PLICNÍ HYPERTENZE (PRIMÁRNÍ, SEKUNDÁRNÍ A COR PULMONALE CHRONICUM)

- zvýšení středního tlaku v plicnici nad 25mmHg
- vzniká, když TK neodpovídá výši průtoku plicemi (↑ se plicní cévní odpor)

- » lehká plicní hypertenze = střední tlak v plicnici je 26-35 mmHg
- » střední plicní hypertenze = střední tlak v plicnici je 36-45 mmHg
- » těžká plicní hypertenze = střední tlak v plicnici je nad 45 mmHg

- dělení:

» prekapilární plicní hypertenze «

- zvýšený tlak v plicnici, normální v zaklínění (<15mmHg)
- problém v plících, hrudní stěně, embolie plic
- příčiny:
 - primární plicní hypertenze
 - trombembolická choroba
 - velké L-P ♥ zkraty
 - emfyzém
 - difúzní intersticiální plicní nemoci
 - onemocnění hrudní stěny (kyfaskolióza)
 - alveolární hypoventilace (neuromuskulární choroby)
 - nadmořské výšky

» postkapilární plicní hypertenze «

- zvýšený tlak v plicnici i v zaklínění
- problém v L♥
- příčiny:
 - selhání L♥
 - stenóza či regurgitace mitrální chlopně
 - polycytémie

» cor pulmonale «

- zvětšení P♥ (hypertrofie a/nebo dilatace) způsobené onemocněním plic nebo hrudní stěny
- zastaralý termín pro plicní hypertenzi s hypertrofií a selháním PK na podkladě plicní hypertenze způsobené parenchymatózním onemocněním plic (CHOPN/emfyzém) nebo jiným restriktivním onemocněním plic

→ **akutní cor pulmonale** – dilatace P♥ → při plicní embolii

→ **chronické cor pulmonale** – hypertrofie P♥ → **příčiny:** CHOPN, intersticiální plicní fibróza, sukcesivní plicní embolie, kyfaskolióza, syndrom obezita-ventilace, poruchy respiračních center po CMP

- dekompenzované chronické cor pulmonale - chronické plicní onemocnění + dysfunkce PK + porucha vnitřního prostředí s hypoxémií a hyperkapnií + zvýšení CŽT + retence tekutin + otoky

- **patofyziologie:** plicní hypertenze → hypertrofie P♥ → selhání P♥

- **klinický obraz:**

- kašel s expektorací, chrapot, hemoptýza
- námahová dušnost, únava
- **hepatomegalie**
- otoky DKK
- ↑ náplň krčních žil
- plicní městnání
- akcentace 2. ozvy nad plicnicí
- anginózní bolesti v důsledku ischemie PK
- synkopy a presynkopy
- paličkovité prsty

- **terapie:**

- terapie plicního onemocnění
- ATB (proti infektům)
- **bronchodilatancia**
- diuretika
- **transplantace**

PRIMÁRNÍ PLICNÍ HYPERTENZE

- **příčina:** rozvíjí se bez známé příčiny
 - možná endoteliální dysfunkce plicních arteriol → dochází k jejich trvalé trombotizaci (funkční spasmy plicního řečiště)
 - vzácná (1% podíl na vzniku chronického cor pulmonale)
- **klinický obraz:**
 - progredující dušnost, únava
 - bolest na prsou, synkopy, otoky, palpitace, periferní cyanóza

- **diagnóza:**
 - katetrizační průkaz prekapilární plicní hypertenze (extrémní – syst. tlak v plicnici může převyšovat syst. tlak v aortě)
 - ECHO – hypertrofie PK + plicní hypertenze
- **terapie:**
 - vazodilatancia
 - prostacyklin
 - prostaglandin E
- **prognóza** - kratší než 5 let

- blokátory Ca kanálů
- p.o. antikoagulancia (proti trombotizaci)
- transplantace plic !!!

SEKUNDÁRNÍ PLICNÍ HYPERTENZE

- **příčina:** prokážeme-li onemocnění působící plicní hypertenzi

- **klinický obraz:**

- dušnost, únava (↓ minutového ♥ objemu → ↓ dodávky kyslíku tkáním)
- bolest na hrudi
- **Ortnerův syndrom** = chrapot z obrny n. laryngeus recurrens při jeho stlačení roztaženou plicnicí
- **chronické cor pulmonale** → selhání P♥

- **diagnóza:**

- plicní funkční testy - odhalí onemocnění plic
- EKG – hypertrofie PK, P-pulmonale (hypertrofie PS), vysoké R ve V1 - V3, sklon osy doprava
- RTG – chudá plicní cévní kresba, rozšíření plicnice, zvětšení pravé kontury srdce
- ECHO - posouzení velikosti, tvaru, hypertrofi, funkce PK, posouzení chlopní
- CT, MR
- katetrizace P♥
- angiografie plicnice
- test 6 minutové chůze - určení závažnosti dušnosti
- markery SS

- **terapie:**

- terapie základního onemocnění
- **oxygenoterapie** (minimálně 15h/den) + monitorování krevních plynů
 - dnes se používá vysokofrekvenční ventilace
- **teofylin, aminofylin**
 - bronchodilatace
 - zlepšení výměny plynů
 - posílení kontraktility bránice
 - stimulace dýchacího centra
- **venepunkce**
 - při hematokritu nad 0,55 (↑ viskozita vede ke ↑ plicní cévní rezistenci),
 - 0,5 l
- **antikoagulancia**
- **diuretika, Ca blokátory**
- **balónková septostomie** - umělá komunikace síní se vznikem pravolevého zkratu
- **transplantace plic, srdce**

29. ONEMOCNĚNÍ AORTY

1) DEGENERATIVNÍ ONEMOCNĚNÍ AORTY

Marfanův syndrom

- porucha pojivové tkáně
- porucha kostí, očí (**subluxace čočky**), cév, srdce (disekce aorty, aneurysma ascendentní aorty, aortální a mitrální regurgitace)
 - o **klinický obraz**: arachnodaktylie, gotické patro, uvolněné kloubní vazy (hypermobilita)
- dále Ehlers-Danlos sy

2) DISEKCE STĚNY AORTY

- podélné rozštěpení stěny aorty, podkladem je trhlinka v intimě aorty, krev po tlakem proudí do medie skrze trhlinku a odlupuje intimu a tím vytvoří falešné lumen
- rozšiřující se falešné lumen může za většinu projevů, může ischemií postihnout větve koronární, viscerální, cerebrální, spinální, končetinové nebo navodit aortální regurgitaci nebo srdeční tamponádu
- může být i druhotná distální trhlinka, kudy jde krev zpět do pravého lumen

» příčiny

- arteriální hypertenze - nejčastější (80%)
- aneurysma aorty
- zánětlivá onemocnění aorty - Takayasu vaskulitida, velkobuněčná a syfilitická vaskulitida
- systémová onemocnění pojiva - Marfanův syndrom, Ehlers-Danlosův sy.
- bikuspidální aortální chlopeň
- koarktace aorty
- časná nebo pozdní komplikace aortokoronárního bypassu
- traumatické disekce (iatrogeně katetrizací)

» lokalizace (Standfordská klasifikace)

→ proximální typ A

- začíná u aortální chlopně
- postihuje ascendentní aortu, oblouk aorty
- 2x častější

→ distální typ B

- začíná za lig. arteriosum (po ductus Botalli)
- postihuje descendentní aortu

» komplikace

- **ruptura** → krvácení (až smrt) do perikardiální dutiny, mediastina, pleurální dutiny, retroperitonea, hrudní stěny
- **hematom** podminuje aortální chlopeň a vyvolá **regurgitaci**
- disekce může uzavřít tepny odstupující z aorty
- tvorba vakovitých aneurysmat → ruptura

» klinický obraz

- **krutá bolest** za sternem, v epigastriu, mezi lopatkami, v bedrech
- příznaky uzávěru tepny z aorty (deficit pulzu na HKK)
- **synkopy** – alarmující, znamená počínající tamponádu
- akutní dušnost
- CMP, IM

» diagnóza

- fyzikální vyšetření
 - **diastolický šelest v Erbově bodě**
 - asymetrie pulzace velkých cév
 - hmatný pulzující útvar v břiše
- RTG – rozšíření mediastina
- transezofageální ECHO – stěžejní
- CTA, MRA
- aortografie
- DSA

» terapie

- klid na lůžku
- tlumit bolest - opiáty
- ↓ TK – nitroprusid sodný
- i.v. β blokátory
- proximální typ – chirurgie (urgentně), mimotělní oběh
- distální typ – stentgraft (katetrizační), pokud není orgánová ischemie, nebo nehrozí krvácení, je prognóza při konzervativní léčbě dobrá
- disekce břišní aorty je většinou pokračováním z hrudní
- intramurální hematom - forma disekce aorty, hematom ve stěně aorty vzniklý rupturou vasa vasorum

3) ZÁNĚTLIVÁ ONEMOCNĚNÍ AORTY

- terapie: glukokortikoidy, imunosupresiva, antikoagulancia, antiagregancia, chirurgie

» **bakteriální, mykotická infekce** «

- šíření: z okolí, hematogenně
- komplikace: aneuryzma, absces, ruptura

» **syfilitická infekce** «

- vede ke vzniku aneuryzmatu

» **nespecifické aortitidy** «

- u revmatoidní artritidy, revmatické horečky, ankylozující spondylitidy, Reiterova sy, sklerodermie, Hodgkinovy nemoci, ...

» **Takayasuova nemoc** «

= **bezpulzová nemoc**

- onemocnění aorty, jejích větví a plicnice
- autoimunitní onemocnění (Asie)
- častěji postihuje ženy
- **klinický obraz:**
 - horečky, artralgie, anémie, nauzea, zvracení, splenomegalie, prchavá vyrážka, Raynaudův fenomén
 - šelesty → až ztráty pulzu
 - poruchy vědomí u postižení karotid
 - ztráty vízu u postižení a. ophthalmica

4) ANEURYZMA HRUDNÍ AORTY

- lokalizované rozšíření tepny o více než 50% v průměru (hrudní aorta $\geq 4\text{cm}$)
- ektázie - rozšíření o méně než 50%
- arteriomegálie - rozšíření tepny postihuje celou délku, ne jen segment
- pseudoaneuryzma - rozšíření, jehož ohraničení není tvořeno všemi vrstvami stěny

» **příčina**

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• ateroskleróza + věk• trauma hrudníku• degenerace medie• disekce aorty• syfilis (vzácné) | <ul style="list-style-type: none">• Takayasuova nemoc• mykotická infekce• cévní rekonstrukce Marfanův syndrom, Ehlers-Danlosův syndrom |
|---|--|

» **lokalizace**

- **ascendentní aorta + oblouk aorty - šíření na břicho**
- nepřestupuje na větve odstupující z aorty

» **klinický obraz**

- dlouho asymptomatické – náhodný nález na RTG
- bolest na hrudníku - varovný signál hrozící ruptury - urgentní indikace k řešení
- **tlakem na okolní orgány**
 - trachea, bronchy → kašel, dušnost, stridor
 - pravý bronchus → atelektáza
 - jícen → dysfagie
 - n. laryngeus recurrens → chrapot
 - horní dutá žíla → syndrom horní duté žíly
 - sympatická ganglia → **Claud-Bernard-Hornerův syndrom (trias)**
 - plicnice
- ischemie orgánů či končetin při embolizaci krevních sraženin vyplňujících aneuryzma

» **komplikace:** ruptura !!

» **diagnóza**

- anamnéza - rodinný výskyt, náhlé úmrtí, RF, tupá poranění hrudníku
- RTG – stín v mediastínu, kalcifikace v aneuryzmatu, uzurace sterna, žeber, obratlů
- ECHO
- CT, MR
- angiografie

» **terapie**

- symptomatický pacient - urgentní řešení - endovaskulární implantace potahovaných stentů, které vytvoří nové lumen a vak aneuryzmatu vyloučí z oběhu
- asymptomatické - řešení podle odhadu rizika ruptury
 - o menší aneuryzma - konzervativně - ACEi, β -blokátory, statiny, pravidelné sledování UZ
 - o $\geq 5,5$ cm - endovaskulární řešení

5) ANEURYZMA BŘÍŠNÍ AORTY

- rozšíření o více než 50% (≥ 3 cm)

» **příčina:** ateroskleróza + vyšší věk, tupé poranění břicha

» **lokalizace:** pod odstupem renálních tepen

» **klinický obraz**

- pulzující útvar v břiše
- někdy šelesty
- **oslabená pulzace femorálních tepen**
- bolest kolem pupku s propagací do třísel, boku a beder

» **komplikace:** ruptura!!

→ do dolní duté žíly

→ rychlé vykrvácení do peritoneální dutiny

→ pomalejší krvácení do retroperitonea

- klinický obraz: bolest břicha, hemoragický šok

» **diagnóza**

- UZ
- CT, MR
- RTG – kalcifikace v aneuryzmatu
- aortografie

» **terapie:** chirurgie – šířka nad 5cm / nárůst o 0,5 cm za rok

VYŠETŘOVACÍ METODY CÉV (viz 1: otázka)

30. CHRONICKÁ ISCHEMICKÁ CHOROBA KONČETIN

- tkáň končetin trpí v důsledku špatného prokrvení nedostatkem kyslíku a živin - bolest, riziko vzniku tkáňových defektů a ztráty končetin
- příčiny:
 - ateroskleróza - stenoticko-okluzivní poškození
 - málo časté - koarktace aorty, vaskulitidy, trombangiitis obliterans, periferní embolizace

» **stádia ischemické choroby dolních končetin (dle Fontaina)**

I. stádium = asymptomatické stádium

- jen šelesty

II. stádium = klaudikační stádium

IIa → vzdálenost > 200 m (nelimitující klaudikace)

IIb → vzdálenost < 200 m (limitující klaudikace)

→ velmi krátká vzdálenost < 50 m

III. stádium = stádium klidové bolesti (v noci – v horizontální poloze)

IIIa → kotníkový tlak > 50 mmHg – po terapii nebo bez ní II

IIIb → kotníkový tlak < 50 mmHg – plynule přejde do IV

IV. stádium = defekty (nekrózy, gangrény)

IVa → ohraničená nekróza – přímo z II

IVb → trofické defekty s tendencí se šířit – plynule z IIIb

» **klinický obraz**

- stenózy → šelesty, oslabený tep
- obliterace → po ní tep chybí
- svíravá až křečovitá svalová bolest, která se dostaví při chůzi - klaudikační bolest, vzdálenost, kterou nemocný ujde do vzniku bolesti označujeme jako klaudikační interval
- bolest je projevem ischemie svalů, vzniká vždy o etáž níž, než je lokalizované cévní postižení
- v pokročilých stádiích se objevuje klidová bolest v oblasti planty a na prstech, při svěšení končetiny se bolest snižuje
- atrofie kůže, vymizení ochlupení, trofické změny na nehtech, onychomykóza
- nehojící se defekty na podkladě drobné oděrky

» **syndrom aortálního oblouku**

- **bezpulzová choroba**
- jsou postiženy všechny 3 tepny → tr. brachiocephalicus, a. carotis sin., a. subclavia sin.
- **příčiny:** pokročilá ateroskleróza, Takayasuova artritida, Burgerova nemoc, lues
- **klinický obraz: steal fenomén** = obliterace a. subclavia sin. → krev jde z oblouku do tr.brachiocephalicus → a. vertebralis sin. → a. vertebralis dx. → a do a. subclavia sin. za překážkou

» **kritická ischemie nohy**

- trvalá bolest → nutná analgetika více než 2 týdny
- **IV. stádium nekróz a gangrén**
- kotníkový index < 50 mmHg
- více u DM, pacientů s ICHDK před 45. rokem, s postižením bérceových tepen

» **diagnóza**

- klaudikace / klidové bolesti - zátěžové vyšetření na běhátku
- šelesty, chybění pulzu, pozitivní polohový test
- měření kotníkových nebo prstových tlaků
- duplexní UZV
- angiografie
- CTA, MRA, DSA

» **terapie ischemické choroby DKK**

- I. stádium
- **eliminace rizikových faktorů** – kouření, ↑ fyzické aktivity, teplé koupele
 - **antiagregancia** (ACA)
- IIa. stádium
- rehabilitace
 - antiagregancia
- IIb. Stádium
- rehabilitace
 - antiagregancia
 - **vazodilatancia** – deriváty kys. nikotinové (niacin), deriváty teofylinu
- IIb. Stádium s klaudikací pod 50 m
- **intervence + rekonstrukční postupy**
 - antiagregancia
 - vazodilatancia
 - prostaglandiny
- IIIa. + IVa. Stádium
- intervence + rekonstrukce
 - nelze-li vazodilatancia, prostaglandiny, heparinizace a následná antikoagulace
- IIIb. + IVb. stádium
- bypassy
 - amputace

FARMAKOTERAPIE

» **vazodilatancia**

» **léčba klaudikací** - cilostazol, naftidrofuryl, pentoxifylin

» **reologika**

- zlepšují tok krve (pentoxifylin – Trestal, Agapurin) - ↓ fibrinogen a krevní viskozitu
- **dextran = volumexpander**

» **alprostadil** - vazodilatace a ochrana endotelu

» **antiagregancia**

- ACA 100-300 mg/den
- indobufen
- tiklopidin

» **antikoagulancia**

parenterální

- **heparin**
- **nízkomolekulární hepariny** - ↓ riziko krvácení, nedělají trombocytopenii
- **antitrombin III**

perorální

- antagonisté vitamínu K - Pelentan
- **warfarin** → 1. – 4. den 10 mg/den → dále dle INR 3 – 9 mg/den
→ nástup účinku 4 – 5 dní
→ při vysazování přetrvává 4 – 5 dní

» **trombolytika**

- aktivují **plasminogen** – streptokináza, urokináza, tkáňový aktivátor plazminogenu, altepláza
- podáváme systémově i.v. (účinnější) nebo do trombu

CHIRURGIE

» **rekonstrukce**

- bypass (žíly, goretex)
- amputace

» **intervenční výkony**

- **PTA** (perkutánní transluminální angioplastika)
 - stenózy, krátké uzávěry (max. 3 cm)
 - balónková X laserová
- u **subchronické obliterace provádíme PTA + sprejová trombolýza**
 - **Katzenovým katétrem** (urokináza)
 - komplikace: periferní embolizace (prevencí stenty)

OBLITERUJÍCÍ ATEROSKLERÓZA

- **rizikové faktory**: kouření (hlavně periferní AS), pozitivní rodinná anamnéza, hyperlipidémie (koronární AS), DM, hypertenze (cerebrální AS), hyperglykémie
- DKK postiženy 8 – 10 x více než HKK

POŠKOZENÍ TEPEN DM

- **vyvolává:**
 - aterosklerózu = mapovité ukládání Ca do intimy
 - arteriolosklerózu
 - **mediosklerózu = prstencové ukládání Ca do medie**
 - diabetickou mikroangioopatii
 - **komplikace:** diabetická noha
- pozn: medioskleróza – příčiny: **DM, DNA, CHRI, idiopatická**
- lokalizace: bérce, nohy, předloketní tepny
 - **klinický obraz: nestlačitelné tepny → neúměrně ↑ TK**

BUERGEROVA CHOROBA (trombangiitis bliterans)

- HKK : DKK = 4 : 1
- více mladí muži
- **lokalizace:** periferní úseky (ruce, nohy)
- **klinický obraz:**
 - součástí je **phlebitis migrans** = zarudlý bolestivý uzlík v průběhu žíly → během několika dní **vymizí a objeví se jinde**
 - **X neplést !!!! phlebitis recurrens** = stěhovavý zánět žil → červené bolestivé pruhy v průběhu žíly (u ca pankreatu)
- **vyvolání:** rýma, chřipka
- **rizikový faktor:** kouření
- **diagnóza:** arteriografie (kónický typ uzávěru tepny)

VASKULITIDY (viz revmatologie)

VZÁCNĚJŠÍ ONEMOCNĚNÍ TEPEN

- **cystická degenerace adventicie** – tlakem cystického zúžení
 - **fibromuskulární dysplazie** – ztlustěné úseky → zúžení
 - **traumatické postižení tepen** – kladiva, vrtačky
 - **iatrogenní postižení tepen**
- » **akutní tepenný uzávěr**
- ateroskleróza → trombóza
 - embolus (80%) → trombembolie
 - kompenzace: kolaterální oběh
- » **syndrom horní hrudní apertury** (thoracic outlet syndrom)
- komprese tepny, žíly, nervu v oblasti výstupu těchto struktur z hrudníku do horní končetiny

31. VYŠETROVACÍ METODY V PNEUMOLOGII

Dýchací cesty

- horní cesty dýchací slouží k proudění vzduchu, ohřívání, zvlhčování a zbavení částic větších než 5µm
- dolní cesty dýchací – slouží k proudění vzduchu a k respiraci, vzhledem k postupně narůstajícímu průřezu se rychlost proudění zpomaluje a dochází k zachycení prachových částic menších než 5µm
- výstelku alveolů tvoří z 90% pneumocyty I. typu, pneumocyty II. typu jsou schopny množení (reparace), produkují surfaktant
- plicní arterie – sledují bronchy, obsahují neokysličenou krev
- plicní žíly – v alveolárních septech, obsahují okysličenou krev, ústí jako 4 žíly do levé síně
- bronchiální arterie – odstupují z descendentní aorty, nutritivní oběh
- lymfatický plicní systém – BALT, který je součástí MALT (slizniční imunitní systém)

Laboratorní vyšetření

➤ *základní*

- **reaktanty akutní fáze** – sedimentace erytrocytů - FW (výrazně zvýšena při difúzních chorobách pojiva, u bronchogenního karcinomu nebo plicních metastáz, normální bývá u CHOPN, průduškového astmatu, TBC), CRP, α₂-mikroglobulin
- **krevní obraz s diferenciálním rozpočtem** – normo- nebo hypochromií anemie (chronické záněty, tumory), leukocytóza (akutní záněty), polyglobulie (hypoxémie), eozinofilie (alergie), granulocytopenie (důsledek imunosuprese nebo cytostatické terapie)
- **elektroforéza bílkovin** – zvýšené koncentrace α1 a α2 globulinů u akutního zánětu, zvýšené koncentrace γ-globulinů při chronickém zánětu. Snížené hodnoty u humorálních imunodeficiencí
- **Biochemie, moč, saturace krevních plynů**; Na+Cl v potu (mukoviscidóza); α1-antitrypsin (familiární emfyzém); Ca (sarkoidóza); amyláza ve výpotku (indukovaná pleuritida při akutní pankreatitidě)...

➤ *speciální*

- **autoprotilátky** - při difúzních chorobách pojiva s plicním postižením a u AI chrob (ANCA-proti cytoplasmě neutrofilů, ANA - antinukleární, anti-DNA- proti dvojitákové DNA, anti-ENA- proti extrahovatelným nukleárním antigenům)
- **ACE (enzym konvertující angiotenzin)** - zvýšené hodnoty v séru při granulomatózních procesech (sarkoidóza, berylióza..)
- **HLA B27** – podporuje diagnózu Bechtěrevovy choroby
- **nádorové markery** - bronchogenní ca (CYFRA, CEA, NSE)
- průkaz pneumokokového nebo legionelového antigenu v moči
- **serologie** - sledování titru protilátek - odběr na začátku onemocnění a za 2-3T, u atypických a virových pneumonií (mykoplasmat, chlamydie, legionely)
- **testy IGRA** – in vitro detekce produkce interferonu γ senzibilizovanými T-lymfocyty – detekce latentní tuberkulózní infekce, výsledek není ovlivněn předchozí BCG vakcinací

➤ *vyšetření sputa a jiných biologických materiálů*

- sputum, bronchiální sekret, pleurální punktát nebo plicní tkáň
- makroskopické hodnocení sputa – kvantita (ml/24 hod) a kvalita – serózní, purulentní, hemoragické, s odlitky či s hlenovými zátkami, vrstvení sputa
 - konzistence, množství, zápach, barva, vrstvení, příměsi
 - serózní – řídké a zpěněné (edém plic – narůžovělé)
 - mukoidní – sklovité, vazké, bělavé, obtížná expektorace (akutní tracheobronchitida)
 - perlové – Charcot-Leydenovy krystaly, Curschmanovy spirály (záchvat bronchiálního astmatu)
 - mukopurulentní – žlutavé, nazelenalé, zapáchá – plicní absces, provalení empyému do bronchů, TBC, chronická bronchitida
 - hnilobné – anaerobní mikrobi
 - smíšené s krví – edém plic, TBC, embolie, nádor
 - malinové želé – krev a nádorové buňky
 - sputum croceum – rezavé, krupózní pneumonie
 - penízkové – sputum nummulare – kruhovitý, ohraničený charakter, bronchiektázie
 - vomika – náhlé odkašlání většího množství sputa – provalení empyému nebo abscesu do bronchu
- mikro. hodnocení – hodnocení nativního preparátu umožňuje posoudit podíl epitelových, ciliárních bb, leukocytů – hodnocení, zda se jedná o sputum nebo materiál z dutiny ústní (leukocyty:epitelie 10:1 – sputum, 1:10 – sliny)
 - barvení dle Grama, Maye-Grünwalda, Ziehl-Nielsena..
- kultivace sputa – průkaz vyvolávajících agens a stanovení citlivosti na antibiotika
 - TBC – jednorázové sputum nalačno, 2-5ml, fluorescenční mikroskopie, Ziehl-Nielsen – červené acidorezistentní tyčinky, kultivace na Šulově půdě (3 a 6 týdnů)

- cytologie
 - nádorové buňky – průkaz ve sputu až ve 40%
 - TBC, sarkoidóza – epiteloidní buňky
 - zánět – dysplastické změny bb bronchiálního epitelu, lymfocyty, leukocyty, plazmatické buňky, eozinofily

➤ *alergologická vyšetření*

- provokační testy – nazální, bronchiální, spojivkové. Inhalační test s nespecifickými (histamin, metacholin) nebo specifickými agens, hodnotí se navozený bronchospasmus (pokles FEV1 o více než 15%)
- kožní testy – alergeny časného (hodnoceny za 15-20min) nebo pozdního typu (za 6 -24hod)
 - tuberkulinový test dle Mantoux – intradermální aplikace 0,1ml purifikovaného proteinového derivátu (PPD) na volární stranu levého předloktí s hodnocením indurace za 72 hodin. Pozitivní – indurace nad 5mm (postvakcinační nebo postinfekční přecitlivělost), test buňkami zprostředkované imunity
 - nadměrná reakce – možné onemocnění TBC
 - negativní výsledek – možný deficit buněčné imunity
 - Kveimův test – sarkoidóza, antigenem je homogenizovaná lidská sarkoidní tkáň ze sleziny nebo z lymfatických uzlin
 - kožní testy s alergeny u bronchiálního astmatu – epikutánně, intradermálně

Zobrazovací metody

- *skigram hrudníku* – v maximálním inspiriu v zadopřední a jedné boční projekci, nemocný pokud možno stojí, vleže je snižená kvalita – bránice překrývá plíce, zvýšený průtok v plicním řečišti
 - o horizontální paprsek – průkaz malého množství tekutiny v pleurální dutině
 - o snímek v záklonu – přehlednější plicní vrcholy
 - o snímek v expiriu – hodnocení pohyblivosti bránice, lépe ozřejmí PNO
- *skioskopie* – zhodnocení pohyblivosti bránice a hrudní stěny a eventuelní pulzace patologického procesu
- *tomogramy hrudníku* – jen výjimečně, např. při podezření na rozpadovou TBC
- *výpočetní tomografie* – rotace rentgenky kolem pacienta, prošlé paprsky jsou zachyceny řadou detektorů, vrstvy silné 8-10mm
 - o HRCT – vrstvy 1-2mm – detailnější posuzování
 - o pro rozlišení mediastinálních a plicních struktur – kontrast i.v.
 - o voda 0 HU, vzduch -1000 HU, kosti + 1000 HU
 - o indikace – nejasné procesy v mediastinu, suspektní nádory, metastázy, intersticiální plicní procesy, onemocnění pohrudnice nebo hrudní stěny
- *plicní angiografie* – katétreem zavedeným do a.pulmonalis se vstříkne kontrastní látka, indikace při plicní embolii, nebo jiných cévních onemocněních
 - o DSA – aplikace kontrastní látky do žíly, méně riziková
- *selektivní bronchiální arteriografie* – zjišťování zdroje hemoptýzy průkazem lokální hypervaskularizace s možnou terapeutickou embolizací
- *ezofagografie* – kontrastní znázornění jícnu při podezření na bronchoezofageální píštěl
- *magnetická rezonance* – nemá uplatnění při vyšetřování vzdušných orgánů
- *ultrasonografie* – pomáhá při posuzování pleurálních procesů

Vyšetření plicní cirkulace

- posouzení proudění krve v plicích v závislosti na ejekční frakci pravé komory a na hodnocení kapilárního plicního tlaku
- neinvazivní metody – echokardiografie včetně transezofageální, radionuklidové metody
- invazivní – pravostranná srdeční katetrizace – měření tlaků, odběry vzorků krve, indikace – odlišit kardiální a nekardiální plicní edém, potvrdit nebo vyloučit levostrannou insuficienci u CHOPN, dg plicní hypertenze

Radionuklidové metody

- *perfúzní plicní scintigrafie* – radioaktivní částice aplikované i.v. embolizují plicní kapiláry a gamakamerou se hodnotí radioaktivita nad plícemi
 - o není možné odlišit, zda porucha průtoku je způsobena primárně cévní obstrukcí nebo sekundárně omezením průtoku při ventilační poruše
 - o plicní embolie (normální scintigram ji vylučuje)
- *ventilační plicní scintigrafie* – inhalace radioaktivního aerosolu (¹³³Xe), posouzení průchodnosti dýchacích cest, regionální ventilace
- *galliová scintigrafie* – gallium se kumuluje ve tkáni poškozené zánětem nebo granulomatózními procesy, nevychytává se v normální plicní tkáni, posouzení granulomatózních procesů (sarkoidóza) a nádorů
- *měření epiteliální plicní permeability* – DTPA značená ^{99m}Tc, je normálně během 40-50minut transportována přes plicní epitel, urychlený průnik při poruše integrity epitelu, nelze provádět u kuřáků
- *vyšetřování zánětlivých infiltrátů* – ^{99m}Tc značená protilátka proti granulocytům, zjištění bakteriální infekce

Endoskopická vyšetření

- **bronchoskopie** – vyšetření bronchofibroskopem v lokální nebo celkové anestezii
 - diagnostická – vizuální hodnocení změn bronchiálního stromu, změny sliznice, bronchiální útlak nebo uzávěr, motilita dýchacích cest, kvantita a kvalita bronchiálního sekretu, odběr materiálu
 - léčebná – odstranění nadměrného sekretu, extrakce aspirovaného tělesa, odsátí krevních koagul, zavedení stentů při kompresi bronchů nebo píštělích, odstranění nádorů, brachyterapie
- **bronchoalveolární laváž** – aplikace 150-300ml fyziologického roztoku do segmentálního bronchu s jeho následnou aspirací, získáme tak tekutinu z bronchiolů a alveolů
 - hodnotíme buněčný rozpočet (lymfocytární/granulocytární alveolitida), proteiny, koncentraci léků, patogeny, azbestová tělíska, Langerhansovy buňky při granulomatóze
- **mediastinoskopie** – řez v jugulu, hodnocení mediastinoskopem až k úrovni bifurkace trachey, odběr vzorků z uzlin, k posouzení operability bronchogenního karcinomu
- **thorakoskopie** – thorakoskop se zavede po umělému pneumotoraxu do pleurálního prostoru, biopsie z pohrudnice a plic, videoasistovaná thorakoskopie

Bioptická vyšetření

- **pleurální biopsie**
- **plicní biopsie** – perkutánní
 - transbronchiální při bronchoskopii
 - otevřená plicní biopsie dle Klassena – malá torakotomie 5-8cm
 - videoasistovaná hrudní chirurgie

Funkční vyšetření plic

- umožňuje **kvantitativní i kvalitativní posouzení jednotlivých plicních funkcí**
- Informuje o tom, jak plice plní své základní funkce, jsou-li postiženy patologickým procesem, případně jak velké jsou funkční rezervy
- při nejasných stavech dušnosti, kašle, cyanózy, paličkovitých prstů, před operacemi plic a invazivními vyšetřeními v oblasti hrudníku

dd restrikce - obstrukce

	restrikce	obstrukce
VC	↓	norm až ↓
FEV ₁	norm	↓
FRC, TLC, RV	↓	↑
	↓RV při zachování RV/TLC	↑RV i RV/TLC
rezistance	norm	↑
statická C	↓	norm

VT	klidový dechový objem	0,5l
FEV ₁	usilovná vitální kap za 1s	
VC	vitální kap = VT+IRV+ERV	4,5l
FVC	usilovná vitální kapacita	
IRV	inspirační rezervní objem	2,5l
ERV	expirační rezervní objem	1,5l
RV	reziduální objem (nelze stanovit spirometrií → nutno celotělovou pletysmografií, diluci He či vyplavováním dusíku)	1,5l
TLC	celková kapacita plic = VC+RV	6,0l
PEF	peak expiratory flow (vrcholová výdechová rychlost)	10l/s
MEF	max výdechové rychlosti při 25, 50, 75%FVC	
BF	dechová frekvence	14 ¹
MV	minutová ventilace (součet všech VT za 1min v klidu)	7 l
MV V	max min ventilace za 1 min	

Měření výdechové rychlosti

- peak-flow metr
- sledování astmatiků
- měříme maximální výdechovou rychlost v litrech za min nebo s

Spirometrie

- odlišení obstrukčních a restrikčních poruch
- zjištění klidových i dynamických poměrů
- parametry:
 - vitální kapacita VC – maximální objem vzduchu, který lze nadechnout nebo vydechnout
 - inspirační rezervní objem IRV – objem, který lze ještě nadechnout po normálním nádechu
 - expirační rezervní objem ERV – objem, který jde ještě vdechnout po normálním výdechu
 - dechový objem VT – objem klidového normálního nádechu
 - dechová frekvence
 - minutová ventilace – součet objemu všech dechových objemů za minutu v klidu
 - maximální minutová ventilace MVV – největší možná ventilace za jednu minutu
 - usilovná vitální kapacita FVC – objem vzduchu, který jde po maximálním nádechu co nejprudčeji vydechnout
 - usilovná vitální kapacita za jednu minutu FEV₁ – objem vzduchu, který jde vydechnout za jednu sekundu
 - procento vitální kapacity za jednu sekundu FEV₁% - poměr mezi FEV₁ a FVC

Reziduální objem plic

- objem vzduchu, který zůstane v plicích po maximálním výdechu
- funkční reziduální kapacita – objem vzduchu, který v plicích zůstane po normálním výdechu
- měření celotělovou pletyzmografií
- restriktivní poruchy – pokles RV při zachování poměru RV/celková kapacita plic
- obstrukční poruchy – RV výrazně zvýšený

Vyšetření smyčky průtok/objem

- vrcholová výdechová rychlost PEF – závislá na spolupráci vyšetřovaného
- MEF 75,50,25 – výdechové rychlosti v 75%, v 50%, v 25% expirační vitální kapacity
- MMEF 25/75 – průměrná výdechová rychlost ve vyznačeném úseku
- důležitý je tvar křivky

Vyšetření proudového odporu dýchacích cest

- posouzení odporu při klidovém dýchání
- celotělový pletyzmograf

Difúzní kapacita plic pro oxid uhelnatý

- k posouzení alveolokapilární výměny plynů
- metoda jednoho vdechu
- metoda ustáleného stavu

Vyšetření plicní poddajnosti

- změna objemu se měří pomocí pneumotachografu, intrapleurální tlak se měří pomocí jícnové sondy

Křivka objem-čas

- vyšetření se provádí **vsedě ve vzpřímené poloze**
- Náustek se vkládá mezi zuby, držení rty, nutný je **nosní klip**
- vyjadřuje závislost změny objemu v čase.

32. ZÁNĚTY DÝCHACÍCH CEST (TRACHEOBRONCHITIDA, BRONCHIEKTÁZIE A BRONCHIOLITIDA)

TRACHEOBRONCHITIDA

- **akutní bronchitida a tracheobronchitida je akutní zánět tracheobronchiálního stromu**
- zánět postihující průdušnice a průdušky, většinou nasedá na akutní zánět horních dýchacích cest
- tracheální příznaky nemusí být vždy vyznačeny a onemocnění může probíhat jen jako akutní bronchitida
- nejčastější infekce dolních dýchacích cest
- etiologie:
 - **nejčastěji virová** (děti 80%, dospělí 50%):
viry influenzy, parainfluenzy a další respirační viry (rinoviry, echoviry, adenoviry)
 - **bakteriální**: *M. Pneumoniae*, *CH. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *B. pertussis* a *parapertussis* u vnímavých
➤ může nasedat na infekci virovou
 - **neinfekční**: inhalace dráždivých plynů nebo par, iatrogenní příčiny – tracheální kanyla
- klinický obraz:
 - **dráždivý kašel zpočátku** → retrosternální bolest (tlak až pálivá) CAVE! dif dg IM
 - později produkce **mukopurulentního sputa (při bakt. superinfekci)**, ojediněle hemoptýza
 - subfebrilie
 - někdy **přítomnost spastických fenoménů** v rámci navozeného bronchospasmu při přechodně bronch. hyperreaktivitě
- dg:
 - klinický obraz – symptomy trvají **7-10 dnů**, pokud déle → vyš. bronchů (bronchoskopicky a rtg) k vyloučení endobronchiálních lézí a přechodu tracheobronchitidy v pneumonii
 - **laborat. vyš. bez významných odchylek**
 - mikrobiologie má význam jen při produktivním kašli
 - cílená serologie na respirační viry
- diff. dg. :
 - zejména u prolongovaného kašle zvažujeme pneumonii!, zánět HCD – sinusitis
 - často je příčina **neinfekční**: gastroezofageální reflux, asthma bronchiale, eozinofilní bronchitis, zatékání do faryngu, chronická bronchitis, terapie inhibitory ACE, maligní procesy, pseudokrupózní
 - u dětí předškolního věku / stridor, neklid, dušnost /
- terapie :
 - většinou **symptomatická**
 - hydratace
 - antitusika
 - inhalace broncholytik
 - **antivirotika** (virostatika (inhibitory neuraminidázy) mohou průběh onemocnění příznivě ovlivnit, je-li léčba zahájena **do 36 hodin** od začátku onemocnění)
 - **antibiotika** – při hnisavé expektoraci
 - **při pseudokrupu** jsou na místě glukokortikoidy, oxygenoterapie, popř. intubace

BRONCHITIS ACUTA

- **virová**: viry influenzy a parainfluenzy, adenoviry, RSV, coronavirus, rhinovirus (více než 80 % všech akutních bronchitid je vyvoláno viry)
- **bakteriální**: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp., u starých osob *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bordetella pertussis*
- neinfekční: **alergie**
- Akutní bronchitis u jinak zdravého dítěte, adolescenta a dospělého **není indikací pro preskripci antibiotika**. Udává se, že *“bakteriální bronchitis” byla nalezena pouze u novorozenců, u pacientů s tracheostomií či s endotracheální intubací a u imunosuprimovaných pacientů.!!!!*

BRONCHIEKTÁZIE

- **= ireverzibilní, většinou ložisková dilatace bronchů (středního a malého kalibru)** s chronickou zánětlivou infiltrací bronchiální stěny a peribronchia
- zaujímají ohraničenou plicní oblast (bazální segmenty, v polovině případů oboustranně)
- retence hlenu a recidivující infekce – progrese onemocnění
- **Etiologie**
 - **bronchiální stenóza** – poststenotická dilatace průdušek (zánětlivá, nádorová, aspirace, aspergilóza)
 - důsledek **prodělaných bronchiolitid a pneumonií v raném dětství** X jejich výskyt podstatně omezila antibiotika!
 - **vrozené** poruchy bronchiální stěny (Williamsův-Campbellův sy – chybění chrupavek, Turpinův sy, tracheobronchomegalie), provázejí cystickou fibrózu, Kartagenerův syndrom (nepohyblivé řasinky)

- získané
 - onemocnění se zhoršenou **mukociliární clearance** (CF, sy dyskinetických cilií)
 - onemocnění s **poruchou imunity**
 - **systémové nemoci pojiva** (RA, systémový lupus)
 - **fibróza plic** (při tbc, sarkoidóza)
- **Patogeneza: slabost bronchiální stěny, zvýšený intrabronchiální tlak, zevní tah, ciliární dysfunkce retence hleny + změna složení hleny (↑ proteolyt. enzymů)**
chronická kolonizace bakteriemi, recidivující infekce
 - Zhoršená mukociliární clearance vede ke vzniku chronické infekce dýchacího stromu.
 - Tento **chronický zánět** vede k poškození stěny bronchů a jejímu rozšíření. K rozšíření bronchů může vést i samotná stagnace hleny a obstrukce bronchu.
 - **Poruchy imunity** (agamaglobulinémie) usnadňují vznik infekce – generalizované bronchiektázie.
 - **Postinfekční bronchiektázie** po prodělaném **černém kašli a spalničkách** jsou způsobeny poškozením bronchiální stěny a náchylností těchto pacientů k dalším infekcím.
 - **Trakční bronchiektázie** vznikají u nemocných s intersticiální fibrózou nebo u tbc. Fibróza vede k retrakci parenchymu a tím ke vzniku bronchiektázií.
 - podle „vzhledu“:
 - **cyлиндrická** – difúzní rozšíření průsvitu
 - **vakovitá** – cystická dutina
 - **fungují jako jímka pro trvale infikovaný hlen!**
- **Klinický obraz**
 - Mohou být asymptomatická
 - expektorace hlenohnisavého zápachajícího sputa, maximum ráno, hemoptýza
 - chronická bronchiální infekce (v posterobasální části plic) (Oxf. příručka říká dokonce SEPSE s exacerbacemi)
 - hemoptýza, slabost, anémie, porucha vývoje u dětí, hypoxémie, plicní hypertenze, resp. selhání, cor pulmonale
 - **dušnost, ranní vykašlávání zpěněného, zápachajícího sputa i s příměsí krve** (hemoptýza),
 - **vlhké inspirační i expirační chropy**, sípot
- **Komplikace:**
 - akutní infekční exacerbace, hemoptýza (i život ohrožující), plicní hypertenze (prekapilární),
 - **pneumotorax**, recidivující pneumonie, pleuritidy
 -
- **Diagnostika**
 - A, asymetrický poslechový nález
 - Nejlepší metodou je **HRCT**, dříve se používala bronchografie.
 - RTG hrudníku – zvýrazněná kresba, cystické stíny s hladinkou tekutiny
 - bronchoskopie – event. odběr sliznice při susp. ciliární dysfunkci
 - kultivace sputa
 - 1/ Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis
 - 2/ Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia Burkholderia cepacia komplex
 - 3/ Enterobaktérie (Proteus sp., Enterobacter sp., Escherichia coli)
 - 4/ Anaerobní baktérie (Peptococcus Bacteroides sp., Bacteroides sp., Fusobacterium)
 - 5/ mykotické patogeny (Aspergillus sp.)
 - 6/ mykobaktéria (Mycobacterium avium komplex)
 - **spirometrie ke stanovení rozsahu plicního postižení**
 - LAB elevace CRP, leukocytóza, sérové Ig, potní test (průkaz cystické fibrózy), kožní test na aspergilla
 - bronchografie, CT
- **Terapie**
 - U závažných postižení (jednostranné izolované, klinicky závažné) **resekce**, jinak konzervativní postup (**mukolytika, polohová drenáž, AB léčba**)
 - fyzioterapie – denně polohové drenáže, inhalační léčba, dechová rehabilitace
 - **antibiotika** – intermitentně – nejsou-li exacerbace příliš časté - AMOXYCILIN 5 dní ve vysokých dávkách 3g/12h nebo DOXYCYKLIN 200 mg p.o. první den (2 dny), potom 100 mg/24h po dobu 7-14 dnů, nebo kontinuálně – jestliže infekce často recidivují
 - **bronchodilatancia** – při obstrukci dýchacích cest; **mukolytika, expektorancia, inhalační kortikoidy**
 - **oxygenoterapie, transplantace plic (oboustranné difúzní postižení plic)**
 - chirurgická excize (lobektomie) pouze **u prokázaných lokalizovaných jednostranných bronchiektázií!**, nebo u často recidivujících infekcí v bronchiektáziích přes konzervativní léčbu

BRONCHIOLOTIDA

- zánětlivé změny ve stěně bronchiolů postupně přecházející ve změny fibroproduktivní, které postihují terminální a respirační bronchioly → obturace zánětem stěny a hlenem → změny mohou vyústit do jednostranného emfyzému
- etiologie
 - u dospělých inhalace iritujících plynů (čpavek)
 - u dětí virová infekce – RS viry, adenoviry
 - bakterie – mycoplasma pneumoniae, haemophilus influenzae
 - léky – léčba zlatem, penicilaminem, sulfonamidy, busulfanem
 - průvodní **znak dif. chorob pojiva**
 - pozdní komplikace transplantace plic
- klinika
 - dráždivý kašel a ponámahová dušnost
 - **závažná dušnost** v průběhu infekce, kašel, až cyanóza s těžkou respirační insuficiencí
 - fyzikálně – **známky hyperinflace – zvučný poklep**
 - **subsegmentální atelektázy**
 - air-trapping
- dg
 - necharakteristické chrůpky, pískoty, hypoxémie
 - RTG retikulonodulace
 - CT, HRCT (expirium) – peribronchiální ztlustění, hlenová výplň bronchiolů event. periferní infiltrace
 - spirometrie – obstrukce se nemusí běžně projevit
 - lépe křivka – **průtok/objem**, resp. průtoky ve středu výdechu, které bývají sníženy
 - jednoznačně histologické vyšetření
- formy
 - **proliferativní** (akutní bronch., difúzní panbronch.) **X konstruktivní** (obliterující br. BOOP/COP, folikulární br.)
 - **Akutní**
 - novorozenci, děti: 2 týdny – 2 roky, 60% RS virus + jiné virózy
 - dospělí: výjimečně výpary tox. látek
 - *wheezing*, známky virové inf., rychle se rozvíjející hypoxémie, cyanóza, schvácenost, zrychlený dech
 - RTG obláčkovitá mnohočetná zastínění
 - terapie: kortikoidy, nebulizace, bronchodilatace, antivirotika, oxygenoterapie
 - komplikace
 - **fibrózní obliterace lumen s rozvojem obliterující bronchiolitidy**
 - pozdní následek: **mizející plíce** (= Swyer-James-McLeodův sy) – unilat. zvýšená plicní transparence s vymizením cévních struktur
 - **Respirační bronchiolitis s intersticiálním plicním postižením**
 - pouze u těžkých kuřáků, akumulace makrofágů v bronchiolech 1. a 2. řádu se známkami sept. fibrózy
 - dobrá prognóza, přestat kouřit, u přetrvávajících symptom. kortikoidy
 - **Obliterující bronchiolitida**
 - náhle vzniklý kašel, dušnost, resp. infekce
 - **dominující intraluminální změny** s přítomností granulační tkáně vyplňující resp. bronchioly
 - u IS plicních procesů (sarkoidóza), RA, SLE, chron. infekcí, inhalace škodlivých plynů, po transplantacích (KD, srdce, plíce) – 5 let po – **bronchiolitis obliterans syndrome - BOS**
 - **Obliterující bronchiolitida s organizující se pneumonií** (BOOP/COP)
 - klinicky chřipkovité onemocnění s rychle progredující dušností a kašlem
 - idiopatický vznik; při kolagenózách; polékové reakce - soli zlata, amiodaron, cefalosporiny, sulfonamidy, kokain; virová infekce- CMV, HIV; transplantace
 - **Bronchiolitis follicularis**
 - komplikace RA, kortikoidů, u transplantovaných zvýšení imunosuprese
 - odlišení histologické – v okolí bronchiolů lymfoplasmocelulární infiltráty, které tvoří hyperplastické folikuly komprimující bronchioly
 - **Difúzní panbronchiolitida**
 - dlouhodobě makrolidy 1-12 měsíců

33. KOMUNITNÍ A NOSOKOMIÁLNÍ PNEUMONIE

= **závažná onemocnění DDC na úrovni respir. bronchiolů, alveolů a intersticia**

- 3. nejč. příčina úmrtí
- 1. nejč. infekční příčina úmrtí
- nález čerstvého infiltrátu na skiagramu hrudníku + nejméně dva příznaky infekce resp. traktu (kašel, dušnost, tíha a bolest na hrudníku, febrilie, poslechový nález)
- Infiltrát vzniká v případě nahromadění exudátu obsahujícího neutrofilní leukocyty, erytrocyty, epitelie, polymorfonukleáry, bakterie. Nemusí být přítomen u dehydratovaných nemocných a při leukopenii

Dělení pneumonií:

- dle etiologie – **infekční a neinfekční** (aspirační, inhalační, hypostatická, iatrogenní polékové nebo postradiační
- dle místa získání – **komunitní vs. nosokomiální, u imunokompromitovaných** (AIDS, hemoblastózy, cytostatika, radioterapie, transplantace
- dle rtg obrazu – **alární, lobární, lobulární, bronchopneumonie**
- dle klin. obrazu – **typické, atypické**

Etiologie

- k nákaze dochází aspirací mikroorganismů z nazofaryngu (pneumokok), inhalací kapének (viry), inhalací kapének z vnějšího prostředí (legionely), inhalací infikovaných částic od zvířat (psitakóza, Q-horečka)
- u neinfekčních zánětů po inhalaci toxických plynů, po radioterapii...
- nejčastějšími vyvolavateli jsou **bakterie**
- u **komunitních** *Str. pneumoniae*, *pyogenes*, *St. aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *H. influenzae*, *Kl. pneumoniae*
- u **nosokomiálních** *Ps. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae*, *E. coli*, *Acinetobacter*

Patogeneza

- infekce nejčastěji **inhalační** cestou – kapénkovou nákazou, méně často aspirací žaludečního obsahu
- u neinfekčních zánětů po inhalaci toxických plynů, po radioterapii apod.

Klinický obraz

- přítomna plicní a mimoplicní symptomatologie
- **celkové příznaky: akutní začátek**, zchvácenost, třesavka, febrilie, myalgie, nauzea
- **plicní:** kašel suchý a produktivní, dušnost námahová nebo klidová, pleurální bolest, hemoptýza
- **mimoplicní:** zvracení, průjem, poruchy spánku, zmatenost, cefalea
- u těžších případů septický šok, hypotenze, poruchy vědomí, MODS

Plicní projevy

- kašel (nejprve suchý → produktivní (hlenohnis. sputum, někdy s krví)
- bolest **pleurálního charakteru**
- podle stupně poškození **dušnost**

Mimoplicní projevy

- GIT příznaky (nauzena, zvracení, průjem)
- neurologie (zmatenost, poruchy spánku)
- schvácenost, bolest hlavy, kloubů, svalů, dyspepsie, poškození jater, srdce..
- komplikace – empyém, plicní absces, seps

Diagnostika

- **Fyzikálně**
 - **podle stupně kondenzace pl. tkáně** od normálního nálezu po přitlumený poklep, oslabené dýchání (i trubicovité s chrůpkami), přízvučné chrůpky, třecí šelest, fremitus pectoralis zesílen
- **RTG** – průkaz infiltrátu v plicní tkáni, nodulace a retikulace, výpotek
 - lobární a alární – zastření celých polí
 - **u bronchopneumonie neostře skvrnitě zastínění**
- **Odběr sputa**
 - po probuzení, před hygienou, barvení, kultivace
- **Imunofluorescence**
 - *viry, legionely, pneumocystis jirovecii*
- **Serologie**
 - specif. protilátky a průkaz - **IgM u legionel, Chlamydií, Mycoplasmat**
- **PCR** – mykobakterie, plísňe, pneumocystis
- **Punkce výpotku, hemokultura, bronchoskopie**

Dif. dg.

- **u recidiv nutno bronchoskopicky vyloučit bronhogenní ca, aspirace tělesa** (či jiná obstrukce)
- podobný rtg nález u plicního infarktu, podobné příznaky jako bronchiektázie
- u nosokomiálních infekcí a rtg snímku nutno myslet i na plicní edém
- TBC plic: RTG nález a příznaky neustupují po ATB terapii, jsou rizikové faktory, RTG nález v horních plicních polích
- Nádorové postižení plic: neustupující RTG nález, opakování pneumonie ve stejné lokalizaci
- Plicní infarkt (embolizace): hladina D-dimerů, scintigrafie plic kombinovaná, angioCT plic
- Aspirace cizího tělesa: pečlivá anamnéza, bronchoskopie
- Kardiální plicní edém: anamnéza, EKG, echokardiografie, kardiaselektivní enzymy
- Toxické postižení plic: anamnéza, BAL
- Difúzní alveolární krvácení: HRCT plic, BAL

Komplikace

- může dojít ke vzniku **plicního abscesu, pneumothoraxu, ARDS, atelektázy, bronchiektázie**
- objevuje se **pleuritida** (suchá nebo exsudativní, někdy až hnisavá)
- **vzdálené**: endokarditida, meningitida, artritida, otitida, nefritida, peritonitida, sepse

Terapie

- ATB
 - 1/ Nerizikovní nemocní
 - Aminopeniciliny (amoxicilin 3x1 g) event v kombinaci s inhibitory betalaktamáz (Augmentin, Amoxiklav)
 - Makrolidy: klaritromycin, azitromycin
 - Cefalosporiny II. generace: cefuroxim, cefprozil
 - Tetracykliny: doxycyklin
 - 2/ Rizikovní nemocní
 - Betalaktamové antibiotikum + makrolid
 - Fluorochinolony – respirační: moxifloxacin, levofloxacin
 - léčba při hospitalizaci:
 - Středně těžká pneumonie:
 - Intravenózní kombinace betalaktamových ATB + makrolidy
 - Monoterapie respiračními fluorochinolony
 - Těžká pneumonie:
 - Intravenózní kombinace betalaktamových ATB + makrolidy
 - Monoterapie respiračními fluorochinolony, individuálně linezolid, telitromycin, tigecyklin
 - Podezření na pseudomonádovou infekci:
 - Intravenózní kombinace antipseudomonádových betalaktamových ATB + fluorochinolony (ofloxacin, ciprofloxacin) eventuálně aminoglykosidy (gentamycin, amikacin)
 - Podezření na meticilin rezistentní S.aureus:
 - vankomycin nebo teikoplanin
- léčba respiračního selhání, septického stavu, komplikací a dekompenzovaných komorbidit, dostatečná výživa a korekce vnitřního prostředí, profylaxe nízkomolekulárním heparinem, imunomodulační terapie

Komunitní pneumonie

- nejčastější (90%)
- pneumonie získané v běžném prostředí mimo nemocnici
- S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus
- dobrá citlivost na ATB
- většina léčena ambulantně

Nozokomiální pneumonie

- infekce v nemocničním prostředí, kde se vyskytují patogeny často rezistentní na ATB
- příčiny – endogenní mikroaspirace, další pacienti, personál, zvlhčovače, respirátory, kontaminované předměty, voda..
- tradiční patogeny + K.pneumoniae, E.coli, P.aeruginosa
- ATB dle zjištěného agens, komplikováno polymorbiditou

Ventilátorová pneumonie

- nemocní napojení na ventilátor nebo nemocní na neinvazivní podpůrnou ventilaci
- nozokomiální pneumonie vzniklá mikroaspirací patogenů z oblasti orofaryngu a žaludku
- léčba ATB dle citlivosti, riziko ARDS

Pneumonie v ústavech sociální péče

- koncentrace starších polymorbidních osob v pečovatelských domech – rizikové pro vznik závažných infekcí

Dělení dle závažnosti:

- lehká pneumonie – bez vážných příznaků, nemocný může být léčen ambulantně
- středně těžká – vysoká teplota, mírná dušnost, schvácenost
 - vyšší věk, přidružené onemocnění
 - podle stavu – ambulantně nebo za hospitalizace
- těžká – závažné projevy, alterace životních funkcí a komplikace
 - i.v. ATB v nemocnici (JIP nebo ARO)

predispozice – starší, polymorbidní

Klasické komunitní pneumonie bakteriální

Str. pneumoniae

- je nejčastější vyvolavatel **komunitního zánětu**
- typický je rychlý začátek s horečkou, tachypnoí, tachykardií, kašlem
- může být komplikován **pleureálním výpotkem, empyémem, perikarditidou, meningitidou**
- mortalita je vyšší u starších nemocných a pacientů **po splenektomii**
- v případě resistance použití **ceftriaxon či vankomycin**

Str. pyogenes

- především u mladších dětí a osob
- **nasedá na virózy** a vyvolává lobární pneumonii s tvorbou mikroabscesů, postižením pleury a vznikem **empyému**

St. aureus

- **v zimních měsících a komplikuje virové záněty**
- **dramatický průběh**, často se objeví absces, pneumothorax a empyém
- možnost také vzniku endokarditidy

H. influenzae

- u dětí HCD i DCD – akutní epiglotitida
- subakutní s teplotou

Kl. pneumoniae

- postihuje horní plicní laloky, způsobuje rozpad tkáně a pleurální postižení

Ps. aeruginosa

- závažný nosokomiální patogen
- akutní toxické onemocnění s tvorbou abscesů, pleurálního výpotku nebo empyému
- vývoj ARDS a sept. šoku..
- terapie cef. **3.gen. (ceftazidim) + AMG**

Terapie

- **empirická terapie** = PNC nebo TTC nebo MAK
- **nekompl. případy** - aminopnc + inhibitory b-laktamázy, doxycyklin, cef 1.a 2. gen, makrolidy, chinolony (ne ciprofloxacin)
- **hospitalizovat pacienty** - starší 65 let, závažnější komorbidita, celková alterace stavu, zmatenost, rozsáhlost postižení, komplikovaný průběh.
- emp. terapie nosokomiálních nákaz
 - podle momentálního spektra patogenních agens
 - u těžkých stavů 3. a 4. gen. cef. + AMG, ERY

Atypické pneumonie

=jiné než bakteriální pneumonie, netypický obraz

Etiologie

- **legionelový, mykoplasmový, chlamydiový, rickettsiový nebo virový zánět** (chřipkový virus A, B, adenoviry, herpesviry)

Klinický obraz

- mají **subakutní začátek**, teplotu bez třesavky, dráždivý kašel bez expektorace
- častější jsou projevy extrapulmonální

Mykoplazmová pneumonie

- nachlazení s nízkou teplotou, zvýšenou únavností
- mohou se objevit extrapulm. komplikace
 - **meningoencef., per. neuropatie, myoperikarditis**
- na rtg jednostranné segm. infiltráty.
- diagnost. je vzestup **(4x) IgG nebo IgM**
- účinná terapie
 - **makrolidy, TTC, fluorochinolony**

Legionářská nemoc

- rychlejší průběh
- v 50% přítomen výpotek
- **nosokomiální patogen**
- diag. ↑ protilátek
- pacienti mívají pozit. **jaterní testy** a hyponatrémii (50% nemocných)
- terapie
 - **makrolidy, rifampicin, chinolony**

Chlamydiové pneumonie

- ornitóza resp. pneumonie (dle druhu patogena)
- klin. i rtg obraz jako u mykoplazmové inf
- průkaz **sérologický**
- terapie
 - **TTC, makrolidy, chinolony**

Rickettsiová pneumonie

- **Q-horečka**
- mohou být projevy neurologické a hepatosplenomegalie

Virové pneumonie

- asi **10%** všech pneumonií
- v klinice **dominují příznaky celkové nad plicními**
- **diskrepance mezi rtg a fyz. obrazem (splýv. oboustranná infiltrace)**
- diag.
 - sérologická a imuno.
- terapie
 - **antivirotika** (amantadin, acyklovir, ribavirin)
 - **atb** (prevence)

NOSOKOMIÁLNÍ PNEUMONIE

- 13 – 18 % všech nosokom. inf., vznik po 48 a více hodinách od přijetí nebo do 10 dnů od propuštění
- JIP, ARO
- nejčastěji u uměle ventilovaných – **VAP – ventilator-associated pneumonia**
- etiologie
 - endogenní flóra (častější)
 - od personálu
 - od ostatních pacientů, z materiálu, přístrojů, vzduchu a vody
- dělení (**do 2 dnů od počátku hospitalizace – pravděpodobně komunitní**)
 - **časná NP = do 4 dnů po přijetí**
 - **pozdní NP = za déle než 4 dny**
- letalita – 25 – 41 %
- v prvních dnech – pacient si infekci přinese s sebou na sliznicích
 - většinou
 - **Haemophilus infl., Strept. pne., Staphy au citlivé, Moraxella catarrhalis, Legionella, respirační viry**
 - G- aerobní tyčky jsou ve faryngu zdravého člověka jenom vzácně (v komunitě u třetiny s DM a alkoholiků) – během hospit. kolonizují pharynx – v závislosti na závažnosti onemocnění a délce intubace
 - **zpočátku enterobakterie – sp. Enterobacter, Klebsiella, Proteus, E. coli, Serratia marcesens**
 - G- nefermentující tyčky – vesměs rezistentní – poškozují hlavně dlouhodobě nemocné
 - **Pseudomonas aeruginosa, komplex Acinteobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii, Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia**

- VAP
 - **early onset**
 - během **prvních 4 dnů UPV**
 - prakticky vždy vyvolána komunitními patogeny – Staphy bez výrazného podílu MRSA
 - **late onset**
 - **od 5. dne**
 - enterobakterie i G-nefermentující tyčky, stále staphy
 - Staphy, Enterobacter, Acinetobacter
 - pozdní případy – MRSA
 - často polymikrobiální
 - anaerobní – až 23 %
- **předchozí ATB terapie** – má obrovský vliv! – zejm. v posledních 15 dnech – převládají rezistentnější mikroby
 - multirezistentní kmeny: Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Stenotrophomonas maltophilia, MRSA
- **významné rozdíly mezi pracovišti** (etiologicky), proto léčba musí být řízena aktuální situací

PNEUMONIE U IMUNOKOMPROMITOVNÝCH

Oportunní patogeny:

- Herpetické viry (VZV, HSV), Cytomegalovirus
- Toxoplasma Gondii, Rhodococcus equi, Nokardióza
- Netuberkulózní mykobakterií (M. avium, M.kansasi)
- Mykózy (Pneumocystis jirovecii, Aspergillus sp., Candida sp. Mucor, Kryptococcus)

34. PNEUMONIE U IMUNOKOMPROMITOVANÝCH JEDINCŮ

- hostitelem je nemocný s imunodeficitem – HIV, léčený cytostatiky, zářením, po transplantacích
- infekci vyvolávají všechny běžné patogeny, častěji *K.pneumoniae*, *legionella*, *P.aeruginosa*
- dochází také k oportunním infekcím – cytomegaloviry, RS virus, herpes zoster, pneumocystis jiroveci

A) Mykotické pneumonie

- primárně: **obligátně patogenní** - (**histoplazmóza, blastomykóza**)-mohou vyvolat onemocnění i u imunokompetentních pac, lok. USA, Afrika, Asie
- sekundárně: příležitostně patogenní - **saprofytické houby** (kandidóza, aspergilóza, kryptokokóza, nokardióza)
- **oportunní infekce u imunodeficientních** (AIDS, onko, cytostatika..)

>>Kandidóza

- *C. albicans* je součástí běžné flóry dutiny ústní
- k invazi do plic dochází u imunosuprimovaných
- soor, kandidová pneumonie
- **dg** - průkaz původce - bronchoskopie, transbronchiální plicní biopsie (kultivace); pozitivní nález v krvi + průkaz Ab (-4x během 2T nebo průkaz IgM)
- **léčba** - flukonazol, amfotericin B, ketokonazol, vorikonazol, kaspofungin

>>Aspergilóza

- *A. fumigatus*, *A.flavus*, *A.niger* – příležitostní saprofyty na sliznicích horních cest dýchacích
- v 90% je patogenem *A. fumigatus*
- za vhodných podmínek vytváří v preformovaných dutinách aspergilom
- houbová mycelia vytvářejí v dutině obraz kulovitěho útvaru – mycetomu – s typickým srpkem vzduchu mezi stěnou dutiny a vlastním mycetomem
- někdy hemoptýza
- DG – průkaz aspergila ve sputu, nález sérových protilátek, typický RTG nález s pohyblivostí mycelií při změně polohy
- léčba – chirurgická resekce, terapie antimykotiky bez efektu
- **alergická bronchopulmonální aspergilóza** - (astma / exogenní alergická alveolitida)
 - **dg** - eozinofilie, Ab (astma IgE, alveolitida IgG), hlenové zátky, průkaz původce ve sputu
 - **th** - glukokortikoidy
- **invazivní / chron. nekrotizující plicní asp. pneumonie** (u imunodeficientních)
 - **dg** - plicní biopsie s myko a histo vyšetřením

>>Kryptokokóza

- ***C.neoformans***, v zemině a ptačím trusu
- postižení plic - pneumonie (horečka, kašel, pleurální bolest); postižení CNS - meningitida, encefalitida (**bez th vždy fatální**)
- **dg** - průkaz původce /antigenu v krvi, bronchiálním sekretu.; RTG - bronchopneumonie (**kulovité stíny s tendencí k rozpadům**)
- **th** - amfotericin B, flucytosin, flukonazol

B) Parazitární onemocnění

- **protozoa** - améby, toxoplasma, pneumocystis
 - **helminti** - echinokok, askaridy, toxokary
- (morfo - cysty, granulomy, abscesy /r. přecitlivělosti s rozvojem migrující pneumonie s eosinofilií)

>>Pneumocystis carinii - jirovecii

- oportunní infekce, 20% první manifestace **AIDS**, vznik u 50% AIDS, koreluje s počtem **CD4**; endogenní reinfekce při imunosupresi/zevní exp./interpersonální; plazmocyt. interstic. pneumonie
- alveolitida, alveoly vyplněny pěnovitými koloniemi
- námahová dušnost, suchý kašel, horečka; později RTG - oboustranná intersticiální infiltrace parahilózně, event. zkalení typu mléčného skla (nepostihuje hroty a baze) + nenápadný poslech
- komplikace - ARDS, recidivy
- **dg** - labo (↑LD, u AIDS ↓CD4 < 200ml); průkaz původce ve sputu, BAL, transbronchiální biopsii; plicní fce (restrikční p, ↓dif. plic. kap., hypoxemie)
- **th** - kotrimoxazol, pentamidin

35. NEINFEKČNÍ PNEUMONIE (PNEUMONITIDY)

- nesourodá skupina zánětů plicního parenchymu
- etiopatogeneze a projevy se liší podle příčiny vzniku
- podstatně nižší výskyt než u zánětů infekčních
- pneumonitida – označení určující neinfekční příčinu poškození plicního parenchymu
- poškození plic v důsledku:
 - vdechnutí cizorodých látek, par, plynů
 - poškození plic zářením

Aspirační pneumonie

- aspirace obsahu trávicího ústrojí, nejčastěji žaludečního obsahu po alkoholickém opojení, v bezvědomí, při anestezii, u intubovaných
- zánět je vyvolán aciditou, dráždivým účinkem potravy a bakteriální kontaminací (S. aureus, H. influenzae, G- střevní mikroflóra)
- závažná prognóza při pH < 2,5
- lokalizovaná nejčastěji v dolním pravém laloku

Klinický obraz

- náhlá dušnost, cyanóza (může vzniknout ARDS), teploty
- RTG difúzní infiltrace, může být až plicní edém
- při ARDS obraz plicního edému
- někdy tvorba abscesu, empyému nebo píštělí

Dif. dg.

- **plicní edém, embolizace, bakteriální pneumonie**

Terapie

- odsátí aspirátu (lze-li) bronchoskopicky
- oxygenoterapie
- mechanická ventilace (je-li nutná, např. při ARDS)
- podání širokospektrých atb

Jiné aspirační pneumonie

- **Mendelsonův sy**
 - aspirace během těhotenství po celkové anestezii u císařského řezu – podávání antacid
- **lipoidní pneumonie**
 - **aspirace olejů** (laxancia, nosní kapky) může vyvolat plicní fibrózu a na rtg imitovat nádorové změny (makrofágy fagoc. tuk → pěnové bb.)
- **aspirace cizího tělesa**
 - zánětlivé změny **za stenózou**, imitují nádorový proces
- **aspirace benzínu, nafty**
 - těžká pneumonie po fázi akutního edému
- **pneumonie polykačů ohně**
 - při nechtěné aspiraci petroleje

Inhalační pneumonie

- inhalace dráždivých plynů (průmyslové nehody) – postižení termické (hašení požárů) a chemické

Etiologie

- SO₂, NO₂, O₃, chlór, amoniak, fosgen, formaldehyd, CO₂, CO, radon, azbest, toluen

Patogeneza

- mizí pneumocyty I. typu, **II. typ proliferuje → interstic. fibróza**

Klinický obraz

- dráždivý kašel, těžká klidová dušnost, kýchání, cyanóza až asfyxie
- poslech – krepitus, chrupky
- vzniká **akutní bronchitida, edém laryngu, nekardiální plicní edém**

Terapie

- kyslík, steroidy, atb, někdy až umělá plicní ventilace

Postiradiční pneumonie

- někdy **po ozařování hrudníku**
- rozvoj akutní pneumonitidy **2-3 měsíce po aktinoterapii** ovlivnitelná kortikoidy
- **po 6 měsících → plicní fibróza** – steroidy bez efektu

Klinický obraz

- převládá kašel, dušnost, subfebrilie

Hypersenzitivní pneumonie

– exogenní alergická alveolitis (III. typ alergické reakce)

Etiologie

- rozmanité antigeny (saprofytické houby, živočišné a rostlinné proteiny, chemikálie)
- může se jednat o profesionální onemocnění

Klinický obraz

- typickým zástupcem je „**farmářská plíce**“ – vdechování **spór aktinomycet** (zahnívající seno)
 - **akutní stadium** - ↑teplota, myalgie, dušnost, kašel 4-6 h po inhalaci
 - **chronické stadium** – dechové obtíže, ↓funkční parametry

Diagnostika

- pracovní anamnéza
- identifikace vyvolávajícího agens
- funkční testy – redukce plicních objemů, poddajnosti a difúzní kapacity plic
- biopsie – dle stadia od intersticiálního granulomatózního zánětu přes fokální epitelioidní granulomy až po fibrózu
- **BAL** – lymfocytární typ alveolitis, při fibróze granulocyty

Dif. dg.

- mykoplazmová pneumonie, alergická bronchopulmonální aspergilóza, psitakóza
- v chronickém stadiu tbc a kryptogenní fibrotizující alveolitida

Terapie

- zabránění expozice nebo preventivní opatření (maska)
- **glukokortikoidy**

Plicní eosinofilie

=eosinofilní plicní infiltráty a krevní eosinofilie

- nejspíš jako alergická reakce na parazitární onemocnění
- známo několik forem onemocnění
 - **akutní nekomplikovaná plicní eosinofilie – Löfflerův sy**
 - benigní průběh, ↑teplota, suchý kašel, **infiltráty mohou měnit svou lokalizaci (pneum. migrans)**
 - spontánní úprava během 7-10 dnů
 - **chronická PE** – delší průběh
 - **tropická PE** – po návratu z tropů

36. TUBERKULÓZA PLIC

- infekční choroba, která může postihnout kterýkoli orgán, nejčastěji plíce
- povinně hlášené celkové onemocnění
- *etiologie*: Mycobacterium tuberculosis (aerobní nesportující tyčinka s dlouhou generační dobou, acido-, alkali-, alkoholrezistence)
- *zdroj nákazy*: nemocný člověk, méně zvířata
- *přenos nákazy*:
 - **inhalační cestou** (kapénková forma) – při kontaktu s nemocným tbc
 - **přímým kontaktem** – ojediněle, jde o tzv. **inokulační** formu tbc, většinou profesionálního původu (veterináři, pracovníci na pitevnách)→ bránou vstupu, resp. nejčastější orgánovou lokalizací tbc u člověka jsou **plíce**
- inkubační doba od 4 týdnů do 2 let
- klinicky manifestní, latentní forma

» PRIMÁRNÍ TUBERKULÓZA «

- výsledek *prvního kontaktu* s mykobakteriální infekcí u osob, které se nepodrobily BCG vakcinaci
- mykobakterium tbc se za vhodných podmínek dostává inhalační cestou do plic (dolní laloky), zde se množí a vyvolává lokální zánět (primární infiltrát), který se nemusí projevit v klinickém ani RTG obraze
- během několika hodin se mykobakteria šíří lymfatickými cestami do okrskových uzlin → uzliny se zvětšují + spolu se zánětem vytvářejí **primární tuberkulózní komplex**
- další průběh:
 - ve většině případů díky rozvoji imunity dojde ke spontánnímu zhojení → jedinou známkou prodělané primoinfekce je vznik přecitlivělosti na tuberkulin (po 4 - 6 týdnech) = známka latentní tuberkulózní reakce
 - progresivní primární tbc = lokální komplikace primárního komplexu → v plicích podléhá infiltrát kaseifikaci → tbc se šíří per continuitatem, při periferní lokalizaci je možný rozvoj pleuritidy → uzlinová tbc způsobí bronchiální stenózu s poruchou vzdušné pasáže, event. může vzniknout komunikace mezi uzlinou a bronchiálním stromem → to vede k bronchogennímu šíření tbc → vznik segmentálních lézí (epituberkulóza)
 - při vytváření primárního komplexu se po několik dalších měsíců mykobakteria šíří krevním proudem do nových lokalit v plicích a do jiných orgánů → hematogenní šíření nemusí klinicky manifestovat nebo se projeví ve formě meningitidy, často v kombinaci s miliární tbc (do 4 měsíců po primoinfekci) nebo vznikem exsudativní pleuritidy (3 – 12 měsíců po infekci)

» POSTPRIMÁRNÍ TUBERKULÓZA «

- vzniká u osob již infikovaných řadu let po primoinfekci, nejčastěji postihuje plíce
- **sekundární forma tuberkulózy**
- » vznik:
 - při **další exogenní infekci**, tj. inhalací nových mykobaktérií → podkladem je expozice profesionální nebo familiární (**superinfekce**)
 - častější je progresse nebo reaktivace primární tuberkulózy → podkladem je **peristence** mykobaktérií, **jejich replikace** → mykobakteria se množí v místech největší kyslíkové tenze (**v plicních vrcholech**, růstových zónách dlouhých kostí, v ledvinách, ...)
 - ke klinické manifestaci dochází až po různě dlouhém **období latence** (kostní tbc 3 – 5 let, renální tbc 8 – 10 let) → jde tedy o chorobu dospělých, která má většinou izolované orgánové postižení (plicní nebo mimoplicní tuberkulóza)

» klinický obraz:

- **variabilní** → pacienti bez obtíží a tbc proces je náhodný nález při RTG X dramatický začátek s masivní hemoptýzou
- symptomy jsou často **nenápadné** → ↑ únava, pocení, ↓ tělesná hmotnost, subfebrilie → postupně se objevuje kašel s progredujícím průběhem a expektorací hlenového či hlenohnisavého sputa
- dechové obtíže se objevují až při rozsáhlém plicním postižení nebo když je **přítomen výpotek**
- !! nutné pomýšlet na tbc pokud „chřipkové“ onemocnění trvá déle než 2 týdny !!
- u *rozvinuté miliární tbc* je **akutní febrilní začátek** s dechovými obtížemi, na začátku může však chybět tomu odpovídající RTG nález
- fyzikální nález → někdy jsou přítomny **suché nebo vlhké fenomény**, jinak bpn.

Mimoplicní TBC

- | | |
|--|---|
| – uzlinové formy – nejčastěji krční, nebolestivé zvětšení | – postižení ledvin – pyonefróza s hematurií |
| – postižení skeletu – nejčastěji v oblasti páteře – zborcení skeletu | – postižení kůže – ulcerace podkožních uzlin nebo kostí |
| – GIT – ileocécální oblast, imituje apendicitidu | – peritonitida |
| | – perikarditida |

» **diagnóza:**

- jednoznačnou dg. je **izolace mykobaktérií v různých materiálech** (hlavně sputum, popř. bronchiální sekret), které se vyšetřují mikroskopicky po speciálním barvení (dle **Ziehl-Nielsen**) nebo za použití **fluorescence** → průkaz acidorezistentních tyčků
- kultivace sputa - časově náročná metoda, hodnocení se provádí nejdříve **po 3 týdnech**, pak **po 6 a 9 týdnech a definitivní výsledky jsou až za 12 týdnů**
- pokud jsou při kultivaci pozitivní výsledky → provádí se nátěr pro stanovení citlivosti
- k urychlení průkazu mykobaktérií se používají nové laboratorní techniky:
 - BACTEC** = rychlá radiometrická kultivační technika – do kultivační půdy se dá infekční materiál → odečítá se metabolický produkt → je-li přítomen pak je výsledek pozitivní → určení výsledků **je už 2. a 3. den** (dále se ale kultivuje až do 42. dne)
 - PCR** = průkaz mykobakteriálních fragmentů (DNA) za použití polymerázové řetězové reakce → výsledky jsou už během několika hodin
- **rentgenový náález** - zejména u pacientů s **infiltráty v horním laloku** → známky **rozpadu** – kaverna - nutné uvažovat o tbc etiologii i v případě pleuritidy, pokud jsou vyloučeny jiné a častější příčiny pleurálního výpotku (tumorózní, tromboembolie, průvodní pleuritida při plicním zánětu, ...)
 - méně často se tbc objeví pod obrazem **solitárních uzlů** (tzv. **tuberkulomy**) nebo mnohočetných uzlů
- **tuberkulinový kožní test** (**přecitlivělost pozdního – tuberkulinového typu**)
 - u nás málo přínosný; Mantoux II, odečítá se po **48 – 72 hod** → povinné očkování proti tbc od r. **1956** → většina testovaných bude na intradermální aplikaci tuberkulinu reagovat pozitivně = indurace v místě vpichu **větší než 6mm** → dg. přínos je, když pacient na tuberkulin **nereaguje nebo naopak reaguje nadměrně** (tj. **indurace nad 15mm** s event. prosáknutím a zarudnutím okolí) → silná reakce je výrazem **současně probíhající superinfekce** v rodině či na pracovišti, navíc může být ovlivněna i jinými faktory (předchozí virová infekce, imunizace živými viry, aplikace glukokortikoidů nebo imunosupresiv, malnutrice, pokročilý věk, choroby provázené poruchou buněčné imunity – m. Hodgkin, AIDS, sarkoidóza)
- **histologický průkaz** - náález **epiteloidních granulomů s kaseifikační nekrózou**
- **sérologické testy** - IgG protilátky prokázané metodou ELISA při mimoplicní lokalizaci tbc

» **terapie:**

- **nejlépe zahájit terapii při pobytu nemocného v ústavním zařízení** → izolace pacienta s omezením rizika infekce pro okolí, posouzení lékové interakce nebo vedlejších komplikací
- minimální účinná doba podávání antituberkulotik je 6 měsíců, je kombinovaná, dlouhodobá a kontrolovaná z důvodu předcházení vzniku rezistence
- ústavní léčba trvá **v průměru 2 měsíce** → během této doby infekciozita klesá na minimum
- 2 fáze terapie:
 - **iniciální fáze** → likvidace množících se mykobaktérií, ústavní léčba
 - **pokračovací fáze** → likvidace metabolicky málo aktivních mykobaktérií, ambulantní léčba
- k dispozici v současné době je řada antituberkulotik s baktericidním nebo bakteriostatickým účinkem → vznikly léčebné režimy **zahrnující trojkombinace nebo čtyřkombinace** antituberkulotik
- celková doba léčení závisí na rozsahu onemocnění a průkazu mykobaktérií:
 - bakteriologicky neověřená (nově zjištěná) tbc se léčí celkem **6 měsíců**
 - tbc s **pozitivním nálezem mykobaktérií** – léčba se prodlužuje **na 9 měsíců**
- daná schémata je nutné posuzovat s ohledem na individualitu pacientů (intolerance, přidružené choroby, ...) a na zjištěnou citlivost izolovaného mykobaktéria
- **hlavní antituberkulotika: CIDNÍ!!!!**
- **rifampicin** (Benemycin, Rifadin)
 - baktericidní ATB s účinností na mykobaktéria s nízkou metabolickou aktivitou
 - dávka 600 mg ráno nalačno
 - barví do červenooranžova sliny, pot a moč
 - vedlejší účinky: **hepatitida, trombocytopenie s purpurou, chřipkové obtíže**
- **izoniazid** (Nidrazid)
 - baktericidní lék s účinností na extracelulární i intracelulární mykobaktéria
 - dávka 5 mg/kg hmotnosti
 - vedlejší účinky: **periferní neuritida, hepatotoxicita, někdy exantém**
- **streptomycin**
 - baktericidní lék s účinností na extracelulární mykobaktéria
 - dávka 1 g i.m.
 - vedlejší účinky: **ototoxicita, nefrotoxicita, kožní alergické reakce**
 - nepříjemné jsou někdy bolestivé lokální reakce po intramuskulární aplikaci

- **pyrazinamid**

- baktericidní lék s účinností **na intracelulárně fagocytovaná mykobaktéria**
- dávka 15-30 mg/kg hmotnosti
- vedlejší účinky: **hepatotoxicita, hyperurikémie až klinický obraz dny**
(↓ tubulární sekrece kyseliny močové)

- **etambutol (Sural)**

- synteticky připravený lék s mykobakteriostatickým účinkem
- dávka 25 mg/kg první 2 měsíce, pak redukce na 15 mg/kg hmotnosti
- vedlejší účinky: **retrobulbární neuritida s poruchami vidění a barvocitu** → proto je před zahájením léčby vhodné provést vyšetření perimetru a barvocitu

- **vedlejší antituberkulotika:**

→ mají bakteriostatický účinek

- **ethionamid a cykloserin**

- u některých forem plicní tbc (**pleuritida, miliární, kazeózní pneumonie**) se terapie antituberkulotiky kombinuje s aplikací glukokortikoidů (prednison 20-60 mg)

- odchylky v terapii:

- **u žen v graviditě se nepodává streptomycin**
- **při nefropatii** je nutné sledovat koncentrace v krvi, při renální insuficienci se doporučuje **spíše intermitentní terapie**, v dialyzačním programu se léky podávají 6 hodin před začátkem dialýzy
- **při hepatopatii** jsou kontraindikovány INH, rifamycin a pyrazinamid

» **prevence:**

- 2 metody:

vakcinace oslabeným kmenem Mycobacterium bovis (BCG = bacil Calmettův-Guérinův)

- navodí se určitý stupeň odolnosti (rezistence) vůči tbc
- u nás je tato vakcinace povinná → patří mezi první očkování prováděná **3. - 5. den** po narození → revakcinace se provádí v **11 letech**

chemoprophylaxe INH

- podstatou je zabránit vzniku choroby za určitých rizikových situací:
 - **kontakt s prokázanou plicní tbc**, zejména u dětí
 - pacienti **pozitivně reagující na tuberkulin v průběhu dlouhodobé glukokortikoterapie nebo terapie jinými imunosupresivy, pacienti se silikózou, s chronickou renální insuficiencí, dekompenzovaným diabetem, lymfoproliferativní chorobou, s AIDS**
- většinou se provádí ve formě monoterapie INH 300 g denně po dobu **6 – 12 měsíců** → před zahájením je nutné pátrat po možných **kontraindikacích** této aplikace (onemocnění jater a ledvin, epilepsie) – k prevenci periferní neuritidy (diabetici, alkoholici, starší pacienti) je možné podávat **pyridoxin** (10 mg denně)

» ZÁVAŽNÉ FORMY TUBERKULÓZY «

» miliární tuberkulóza

= **časná hematogenní generalizace s postižením plic, ale i jiných orgánů**

- **diagnóza:**

- u mladších pacientů febrilní stavy s celkovou slabostí X u starších pacientů únava, úbytek tělesné hmotnosti
- RTG nález – **symetrická diseminace jemnozrnných ložisek - „sněhová bouře“**
- průkaz mykobaktérií jen asi v **50%** - pátráme nejen ve sputu a bronchiálním sekretu, ale i v moči, likvoru, kostní dřeni a játrech, event. plicní biopsie
- tuberkulinový test může být na začátku onemocnění negativní
- **terapie:** co nejdříve zahájit nejlépe **čtyřkombinací antituberkulotik v kombinaci s glukokortikoidy**
- **prognóza** bez terapie je fatální

» kazeózní pneumonie

= **exsudativní fáze plicní tuberkulózy**

- **diagnóza:**

- klinická manifestace i fyzikální nález odpovídají nespecifické pneumonii, ale chybí adekvátní reakce na ATBterapii → nadále trvá febrilní stav s celkovou alterací
- RTG nález – vznik **rozpadů v infiltrovaném parenchymu – tbc kaverny**
- průkaz velkého množství acidorezistentních tyček ve sputu
- pacient je **velmi vysoce infekční !!!** → závažné jak pro pacienta tak i pro nejbližší okolí
- **terapie:** stejná jako u miliární tbc → čtyřkombinace antituberkulotik v kombinaci s glukokortikoidy

» mykobakteri6za

- plicn6 onemocn6n6, kter6 je zp6sobeno velk6m po6tem acidorezistentn6ch bakt6ri6 j6n6ch neŹ Mycobacterium tuberculosis → pro tyto bacily jsou r6zn6 ozna6en6 jako atypick6, netuberkul6zn6, anonymn6 mykobakt6ria
- *etiologie:*
 - Mycobacterium kansasii**
 - Mycobacterium avium-intracellulare**
 - Mycobacterium xenopi**
- **nebyl prok6z6n interperson6ln6 p6enos** → zdrojem je zevn6 prost6ed6, zejm6na p6da a voda
- br6na vstupu: pl6ce → mikroorganismy kolonizuj6 pouze tracheobronchi6ln6 strom nebo zp6sobuj6 progresivn6 plicn6 chorobu
- *klinick6 obraz:*
 - *klinick6 symptomatologie + RTG obraz jako u klasick6 tbc*
 - vzniku mykobakteri6zy napom6h6j6 patologick6 zm6ny v plicn6m parenchymu (koni6za, neoplastick6 proces) a deficit imunity
- *diagn6za:* izolace a identifikace dan6ho patogenu → nutn6 opakovan6 pr6kaz ze sputa v kombinaci s patologick6m RTG n6lezem, pop6. n6lez histologick6 z postiŹen6 tk6n6
- *terapie:*
 - **kombinace INH 300 mg + rifampicin 600 mg + etambutol 15 mg/kg denn6 + streptomycin 1g 2x t6dn6**
 - d6lka terapie je oproti klasick6 tbc del66 – **24 m6s6c6**
 - p6i jednostrann6ch, lokalizovan6ch procesech je moŹn6 zv6Źit plicn6 resekci
 - ale za6azuj6 se i jin6 ATB (makrolidy, fluorochinolony...), n6zory na l66bu nejsou jednotn6

» tuberkul6za nitrohrudn6ch uzlin

- pat66 do r6mce prim6rn6 tuberkul6zy → **postiŹen6 p6ev6Źn6 hilov6ch uzlin** → onemocn6n6 d66ve sp66e d6tsk6ho v6ku, m6Źeme se s touto formou tbc setkat ale i u dosp6l6ch rasov6 predisponovan6ch osob, kde zv666en6 hilov6ch uzlin t RTG obrazu se p66isuzuje jin6 p66666in6 neŹ tbc
- **tuberkul6zn6 etiologii uzlinov6 afekce podporuje event. vznik parahil6zn6 infiltrace jako zn6mky lymfadenobronchi6ln6 perforace s bronchogenn6 diseminac6** → lze tedy o6ek6vat i pozitivn6 n6lez acidorezistentn6ch t66ek ve sputu, o lymfadenobronchi6ln6 **perforaci** je moŹn6 se p66esv6d6it bronchoskopi6, n6kd6 je ov6em nutn6 n6lez up6esnit aŹ histologicky z uzliny odebran6 p6i mediastinoskopi6

37. CHRONICKÁ OBSTRUKČNÍ PLICNÍ NEMOC - CHOPN

= chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc

- **chron. bronchitida + emfyzém**...společným znakem **zvýšený odpor v dých. cestách - obstrukce proudění vzduchu v expiriu**
- bronchiální obstrukce **není úplně reverzibilní, progreduje** a je spojena s abnormální zánětlivou odpovědí plic na škodlivé částice a plyny
- 5 – 20% populace, **převaha mužů**

Chronická bronchitis

= klinicky přítomnost kašle s expektorací sputa nejméně 3 měsíce v roce, v posledních 2 letech

Emfyzém

= patologicko-anatomická alterace s ireverzibilní, progredující, dilatací dýchacích cest distálně od terminálních bronchiolů, s destrukcí alveolární stěny bez přítomnosti fibrózy

- výsledkem poškození alveolár. a lobulár. sept vznikají tenkostěnné cysty > 1cm vyplněné vzduchem (**buly**)

patologie

- na úrovni acinů – formy
 - **centrilobulární (obstrukční)** – proxim.postižení acinu
 - **panacinární (panlobulární)** – postiženy struktury acinu vcelku

patofyz

- **destrukce alveolár.stěny** → redukce kapilár. řečiště → ztráta plic. elasticity → mech.expirační obstrukce
- fč. abnormality
 - **plic. hyperinflace**
 - **zvýšení RV/TLC a poddajnosti**
 - **snížení difúzní plic.kapacity** (hodnoty krev.plynů zůstávají v mezích)

patogeneze

- **dysbalance mezi proteázovým a antiproteázovým systémem** – elastolyt. enzymy nejsou patřičně inhibovány → tkáňová alterace (**deficit α_1 -antitrypsinu**) → bronchiologenní obstrukční emfyzém → *porušení interalveolár. sept v důsledku mech. působícího přetlaku v expiriu a kašli*
- ústřední role...**chronický zánět**
 - T-lymfo (CD8) + alveolár. makrofágy + neutro...tvoří proteázy a narušují homeostázu proteáz.-antiproteáz.systému → **oxidační stres**
 - **IL-8, TNF- α ,...**
- atrofie a metaplázie sliznice s peribronchiální **fibrózou**
- mukociliární dysfunkce, zmnožení pohárk.bb., hypertrofie submukózních žlázek se **zvýšením hlenové sekrece**
- hypertrofie + hyperplazie hladkého svalstva přispívá k **obstrukci**
- remodelace na úrovni plicních cév, ztráta plicní elasticity - **destrukce parenchymu**, destrukce alveolární stěny s následnou redukcí kapilárního řečiště, ↓ plicní ventilace, plicní hypertenze

rizik. fakt.

- **endogenní** – genetické
 - hyperreaktivita dýchacích cest, růst plic
 - věk, pohlaví, individuální dispozice (atopie, eozinofilie), hyperreaktivita bronchů
- **exogenní** – tabákový kouř...80-90%
 - profesní prachy a chemikálie, znečištění ovzduší
 - opakované infekce v dětství, nutrice, sociálně-ekonomické postavení

klin.třídění: emfyzém = plic.hyperinflace (rozedma)

- **akutní** – při astmat.záchvatu, bronchiolitidě v dětském věku
 - reverzibilní!
- **chronický** generalizovaný bez alveolár.destrukce
 - kompenzační...hyperinflace zbývajících plic
 - senilní...senilní plicní atrofie
- **lokaliz. formy**
 - **bulózní** – lokál. tenkostěnn., ostře ohranič., kulaté nebo oválné prostory vyplněné vzduchem, větší než 1cm (až pneumatokély)
 - komplikace
 - **pneumothorax, infekce**

- **jednostranný lobulární** (Sy Swyerův-Jamesův-McLeodův)
 - výsledek obliter. bronchiolitidy v dětství
 - klin.asymptomat.
 - **sy mizející plíce** – RTG termín...lokaliz.zvýšená transparence laloku nebo celé plíce
 - RTG – zvýšená transparence 1 plíce s redukcí cévních struktur (dif.dg.-tromboembolie, hypoplasie a.pulmonalis)
- **vroz.lobární**
 - výraz. hyperinflace laloku (nejčastěji horní lalok levé plíce) na základě ventilového mechanismu v 1.roce života (malformace)
- **jizevnatý (fokální)**
 - lokál. alterace pli. parenchymu fibróz.procesem → bronchiál. distorze → poststenot. lokál. hyperinflace
- **mediastinální**
- **obstrukční**
 - **nejzávažnější + nejčastější...zejména muži po 50.roce**
 - osoba mladší 40 let s RTG zjištěnými a fčními projevy emfyzému...**deficit α1-antitrypsinu!** (AR, homozygot – 20% aktivity v krvi)

klin.obr.:

- vznik **hyperinflace**, **posun dýchání k větším dýchacím objemům**, **prodloužení expira**
- časná stadia...příznaky nebývají přítomny, dlouho progredují po mnoho let (nemocný si přivykne obtížím...**fenomén ledovce**)
- SUBJEKTIVNĚ: progresivní dušnost ponáhlová nebo klidová, **chronický produktivní kašel + hlenové / hleno-hnisavé sputum** (zhoršení v zimních měsících), sípání (exacerbace), nechutenství + hubnutí
- OBJEKTIVNĚ: tachypnoe, soudkovitý hrudník, symetrické otoky DKK (**dekompens.cor pulmonale**), hypoxémie, hyperkapnie, známky plicní hypertenze, manifestace kardiální insuficience

praxe: 2 typy – v praxi se překrývají

- **převážně emfyzém „pin-puffer“ - foukač**
 - vyšší věk (nad 60 let),
 - **astenický** s úbytkem hmotnosti
 - růžový, supějící, **klid. dušnost**, hrudník dlouhý a úzký
 - RTG - ztlustění bronchiálních stěn, akcentace perivaskulární kresby, zvýšená transparence, bránice nízko uložená, srdce úzké a svisle uložené
 - objemy plic zvětšené, TLC a RV zvětšené
- **převážně bronchitida „blue-bloater“ - odulec**
 - nižší věk (pod 40 let)
 - pyknický habitus, obezita, cyanóza
 - kašlající, **kašel s hnisavou expektorací**, hrudník široký
 - RTG - zmnožená kresba, bránice v normě, srdce, normální velikosti
 - objemy malé, TLC a RV zmenšený
 - fyzikálně
 - aspekce
 - **poloha v předklonu s podepřenými pažemi** (zapojení auxiliárních respir.svalů)
 - **našpulení rtů při výdechu**
 - perkuse
 - **hypersonorní**, snížené polohy + omezené pohyblivosti bránice
 - auskultace
 - **prodloužené expirium nad 5s**, v pokroč. stavech difúzně oslabené dýchání, někdy vedlejší fenomény – **expirační pískoty, vrzoty**

stadia CHOPN

- 0...rizikové
 - jedná se o chronickou bronchitidu (chron.kašel + tvorba sputa), spirometrie v normě
 - I...lehké
 - FEV1/FVC < 70%
 - FEV1 ≥ 80%
 - mohou být chron. příznaky (kašel + sputum)
 - II...střední
 - FEV1/FVC < 70%, 30% ≤ FEV1 < 80%
 - mohou být chron. příznaky (kašel + sputum + dušnost)
 - III...těžké
 - FEV1/FVC < 70%, FEV1 < 30%
- respirač.selhání / klin. známky plic. hypertenze**

akutní exacerbace

- **nejčastěji infekce tracheobronchiál. stromu a znečištěné ovzduší**
- pro hodnocení tíže se provádí **fčn. vyšetření** (spirometrie, arteriální krevní plyny)
- RTG + fčn. vyšetření: viz výše
- **reverzibilita obstrukce**...inhalace sympatomimetik se zlepšením FEV1 o 15%
- závažnost ventilač. poruchy dle FEV1 v % referenč. hodnoty
 - **lehká...70 –80%, střední...50 –69%, těžká...méně než 50%**

laboratoř

- hodnocení **Hb + hematokritu** - - ... hypoxémie
- stanovení **α1-antitrypsinu**
- **krevní plyny + saturace...respirační insuficience?**

bakteriologie

- jen u **hnisavé expektorace** (často hemofilus)

dg.+dif.dg.

- odpovídající anam. (rizik. fa), fyzik.+ fčn. nález (spirometrie...**ireverzibilní obstrukční porucha, negativní bronchodilatační test**)...odlišení od asthma bronchiale
- skiagram hrudníku -> vyloučení zánětl. plic. procesů (TBC, bronchiektázie,...)
- EKG, ECHO -> vyloučení kardiál. příčiny dušnosti
- Bronchoskopie -> forma bronchitidy – hypertrofická / atrofická

prognóza

- časná stádia + odstranění nox...dobrá odpověď na terapii
- pozdější stádia – FEV1 po 1 l...doba přežití 5 let
- smrt – **dekompenzované cor pulmonale + respir. insuficience**

prevence

- primární – nekouřit, vhodná profese,...
- sekundární – zastavit v časně fázi
- terciární – zabránit progresi

terapie

- **zákaz kouření!**, event.změna profese
- **ovlivnění obstrukce**
 - **bronchodilatační léčba**
 - dává se přednost inhalační aplikaci léků
 - terap. koncentrace v cíl.orgánu s minimalizací dávek i vedlejších obtíží - dózovaně dávkované
 - aerosoly: při nezvládnutí techniky inhalace, snižují riziko kandidózy
 - mechan. inhalátory: aplikace práškových forem v kapslích
 - nebulizátory: kontin. inhalace aerosolů
 - **anticholinergika** – ipratropium (2 – 4 vdechy, maximum 16 –24 / 24 hod.) - vhodné při tachykardii, AP
 - **selektivní krátkodobá β2-mimetika** – fenoterol, salbutamol, terbutalin ...inhalační (salbutamol, ventolin,...), p.o.(salbutamol, ventolin,...), práškové (ventodisks, turbohaler,...)
 - **nízká kardiální stimulace, aktivace mukociliárního transportu**
 - **metylxantiny** – p.o. (0,6 – 1g / den), parenterálně při zhoršení dušností (2 x 0,5g /den... dlouhodobá infúze)
 - **teofylin** - euphyllin, spophyllin retard
 - při záchvatu dušnosti, vliv na diurézu, cévní dilatace (plicní cirkulace!)
 - stimulace dech. centra + bránice
 - NÚ: nauzea, zvracení, stimulace CNS (nespavost, nervozita), porucha srdečního rytmu...nutná TDM! (8 – 20 mg /l)
 - **glukokortikoidy** – parent.: hydrokortizon, metylprednizon / p.o.: prednizon, triamcinolon...
 - **exacerbace CHOPN + závažná obstrukce**...40 – 60mg p.o. 5 dní s postup.snižováním dávek, respirační nedostatečnost...1.2 dny 250 – 500 mg / den v infúzi a poté pokračujeme v uvedeně p.o.aplikaci
- **ovlivnění infekce**
 - exacerbace CHOPN s hnis. **expektorací bez čekání na kultivaci** (pneumokok, hemofil, viry)
 - **doxycyklin, erytromycin** – zahájení
 - **cefalosporin, aminoglykosidy** – při selhání
 - profylaktická vakcinace proti chřipce v době epidemí (amantadin),
 - imunomodulace lyzáty bakterií (Broncho-vaxom)
- **odstranění mukostázy**
 - ovlivnění viskozity hlenu + snadnější expektorace
 - dává se přednost inhalační formě (ač R provokace bronchospasmu!)
 - **mesna** (mistabron), **ambroxol** (mucosolvan), **bromhexin**

- **oxygenoterapie**
 - **akutní exacerpace s poklesem PaO₂ pod 7,3 kPa + saturace O₂ < 90% ...** krátkodobá do zlepšení
 - chronická hypoxémie...dlouhodobá, kontinuální (minim. 15 hod., 2/min., zdrojem koncentrátor O₂...princip molekulár. síta)
 - **prevence vzniku plicní hypertenze a chron. cor pulmonale**, hypoxem. dysrytmií + nedochází k vysychání dých. cest a uplatnění tox. vlivu O₂ + není vliv na hypoxem. podnět dech. Centra
- **RHB – kondiční cvičení 20 – 30 min. 3x týdně**
 - cvičení inspiračních svalů
 - dech.gymnastika: vědomé prodluž. inspiřia, poloh. drenáž, poklep. masáž hrudníku, expirium proti našpučeným rtům
 - úprava malnutrice
- **Substituce deficitu α1-antitrypsinu**
 - extraktem lidského Ig aerosolem rekombin. α1-antitrypsinu
 - finančně velmi náročné
- **Chirurgická terapie emfyzému**
 - **bulektomie** (resekce velkých bul komprim. okolní parenchym)
 - **redukční pneumochirurg. výkony** (resekce 20-30% plíce se zmenšením objemu)
 - **transplantace plic**
- **Lázeňská a klimatická léčba**
- **Léčba komplikací CHOPN –**
 - pneumothorax
 - plicní embolie – 20% (predispozice – inaktivita + cor pulmonale)
- **léčebný plán**
 - vyhodnocení stavu + jeho minitoring
 - redukce rizik. fakt.
 - léčba stabiliz.fáze
 - **farmakoterapie:** bronchodilatancia, protizánětlivá terapie, hydratace, mukolytika
 - při stabilizaci **se neklesá o stupeň níže**, nebrání progresi – jen zlepšuje příznaky, snižuje počet a tíži exacerbací, počet hospitalizací a zlepšuje kvalitu života
 - **dechová RHB, dlouhodobá domácí oxygenoterapie**
 - léčba exacerpace
 - **neinvazivní a invazivní ventilační podpora**
 - **farmakoterapie**

LÉČBA CHRONICKÉ OBSTRUKČNÍ PLICNÍ NEMOCI VE ZKRATCE

def: obstrukce DC spojená s chron. bronchitidou nebo emfyzémem

terapie

1) preventivní opatření

- přestat kouřit
- ukončit práci v rizikovém pracovním prostředí
- léčba každé interkurentní infekce
- preventivní vakcinace proti chřipce a pneumokokové infekci

2) farmakoterapie

a) bronchodilatancia-

- anticholinergika- ipratropium bromid- inhalační forma
- beta2 mimetika- fenoterol, salbutamol, terbutalin
- teofylinové preparáty- navíc mají mukokinetický účinek a imunomodulační
- kortikoidy- střední a těžké formy- v krátkém nárazu 2-3 týdny

b) antibiotika - léčba akutní exacerpace- po vyšetření sputa

c) mukolytika a expektorancia: N-acetylcystein, bromhexin, guaifenesin

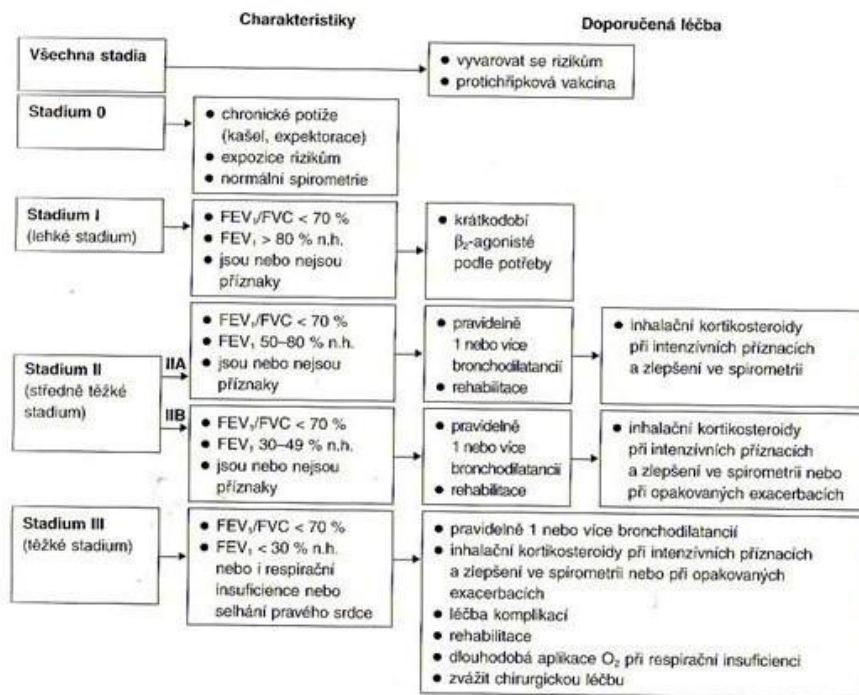
d) terapie komplikací

- akutní těžká exacerpace s projevy resp. insuficience- JIP: vysoké inhalační dávky bronchodilancií, kortikoidů, oxygenoterapie, přetlakové nosní dýchání, terapie dlouhodobé hypoxémie- domácí oxygenoterapie

3) klimatoterapie a balneoterapie

4) chirurgická léčba- výjimečně

- a) **bulektomie** - resekce emfyzematózní buly
- b) **reduktivní plicní resekce** - emfyzematózní okrsky
- c) **transplantace plic** - v terminálním stadiu



Obr. 4.8. Farmakologická léčba CHOPN

38. ASTHMA BRONCHIALE

= **chronická zánětlivá choroba dýchacích cest** charakterizovaná **↑ reaktivitou na různé stimuly, které vedou k variabilní a bronchiální obstrukci (hyperaktivita průdušek)** → **obstrukce je reverzibilní buď spontánně nebo vlivem terapie**
 - jedná se **převážně o eozinofilní zánět** → chronický zánět vyvolává hyperreaktivitu průdušek a vede k rekurentním epizodám dušnosti, kašle, pískání na hrudníku, především **v noci nebo v časných ranních hodinách**

» **prevalence: 1,8 – 3,3/100 000 obyvatel** → ↑ tendence

» patogeneze

- **genetická dispozice** – uplatňují se geny v **5. a 11. chromozomu**
- **mechanismy imunologické** přecitlivělosti **I. typu** zprostředkované protilátkami IgE, dále III. a IV. typu
- **neimunologické mechanismy** - bronchospasmus je navozený chronickou iritací, kouřením, inhalací profesně sensibilizujícími látkami, chladným vzduchem, změnou počasí, námahou, infekcí (zejm. virovou), popř. psychickou alterací

» etiologie

- příčinné faktory
- inhalované alergenů (domácí roztoči, zvířecí alergenů, pyly, plísně)
 - chemické substance (léky, potravinová aditiva)
- podpůrné faktory
- znečištěné ovzduší
 - respirační infekce
 - atmosférické vlivy (teplotní výkyvy)
 - námaha, stres
 - kouření

» patofyziologie

→ imunologické i neimunologické mechanismy vyvolávají **zánětlivý proces** → v bronchiální sliznici se kumulují buňky různého typu – eozinofily, bazofily, polymorfonukleáry, lymfocyty, alveolární makrofágy, ... → buněčnou interakcí dochází k uvolňování mediátorů → **poškození epitelové bariéry**, **↑ sekreční aktivity a permeability kapilár** → do těchto dějů zasahují neurální mechanismy (neurotransmitery, neuropeptidy) - **↑ prozánětlivý účinek a metabolity kyseliny arachidonové (prostaglandiny, leukotrieny)** → komplexní děj, na kterém se podílejí buněčné, humorální a nervové mechanismy

- **časná fáze** – nastupuje do 30 minut → je způsobena mediátory ze žírných buněk (histamin, leukotrieny) → **↑ sekrece, otok a kontrakce hladkých svalů**
 - **pozdní fáze** – po **4 – 6 hodinách** → projeví se slizničním zánětem s možnou deskvamací, popř. alterací epitelu, což je výsledek uvolněných mediátorů z neutrofilů a eozinofilů

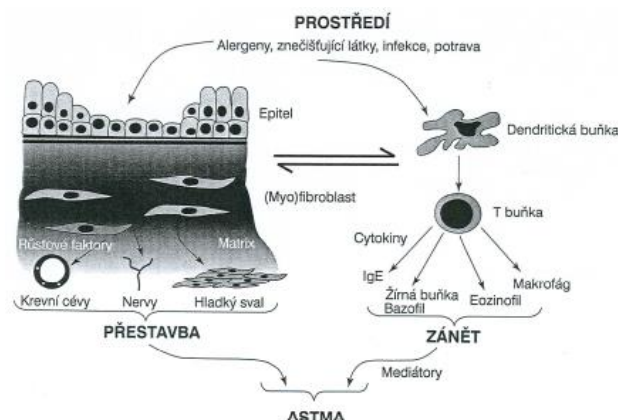
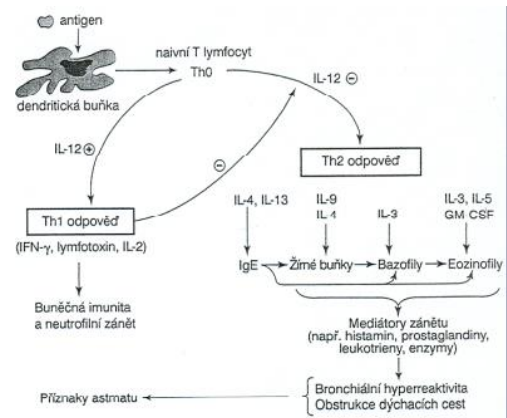
- chronický zánět může vést k **remodelaci bronchiální stěny a ireverzibilním strukturálním změnám**: subepiteliální fibróze, hypertrofii hladkého svalstva, angiogenezi a hyperplázii hlenových žlázek → v chronickém průběhu tato remodelace stěny průdušek může vést k trvalému zúžení - irreverzibilní obstrukci

» patologickoanatomický nálezu astma bronchiale

- edém sliznice
- hypertrofie a hyperplazie bronchiální svaloviny a sekrečních žlázek
- → hypersekrece hlenu
- peribronchiální tkáň je infiltrována neutrofily a eozinofily
- lumen bronchů je obturováno hlenovými zátkami
- depozice kolagenu
- deskvamace epitelu

» diagnóza

- **Přítomnost příznaků astmatu, pozitivita bronchodilatačního testu a/nebo průkaz bronchiální hyperreaktivitu bronchoprovokačním testem vedou k diagnóze.**
- K orientačnímu vyšetření nebo k domácímu monitorování léčby lze použít výdechoměr měřící vrcholovou výdechovou rychlost (**PEF**) jejíž **variabilita vyšší než 20 % v průběhu 24 hodin je pro astma typická**. Základem funkční diagnostiky je



však spirometrické vyšetření metodou křivky průtok/objem. Reverzibilita obstrukce podporuje diagnózu. **Za pozitivní bronchodilatační test je považováno zlepšení hodnoty PEF nebo FEV₁ (jednovteřinová vitální kapacita) o více než 20 % za 15-20 minut po inhalaci 2 dávek beta2-mimetika s krátkodobým účinkem.** Provedení bronchokonstrikčního testu je vyhrazeno odborným oddělením

» klasifikace

→ dělení podle specifických syndromů na základě provokujících faktorů

• atopické (alergické) astma

- výskyt v dětství, přechodné nebo trvalé **vymizení v pubertě** (lze vytypovat vyvolávající alergen)
- kombinace s **alergickou rinitidou nebo dermatití + rodinná zátěž** (výskyt alergických projevů u některého z rodičů)
- průkaz kožními, inhalačními testy, stanovením IgE

Nealergické:

- u pacientů bez průkazu atopie s normálním celkovým a specifickými IgE a negativními kožními testy
- obvykle začíná ve středním věku a je závažnější než alergické astma

• endogenní astma

- vzniká bez známé příčiny
- často u žen po prochlazení
- často refrakterní na terapii

• námahové astma

- vyprovokováno tělesnou zátěží, provokujícím momentem může být i inhalace chemických substancí (rozpouštědla), chlad nebo horko
- důležitá je prevence!

• aspirinové astma

- typická trias: ***nosní polypy, urtikarie a astma po aplikaci kys. acetylsalicylové***
- tento typ astmatu mohou vyvolat i jiné léky – ACEi, β-blokátory, NSAID, ...

• sinobronchiální syndrom

- ***kombinace sinusitida + nosní polypy + astma*** = jednotné onemocnění dých. cest
- terapie: lokální aplikace nosních kapek a glukokortikoidů, chirurgie bez přínosu

• profesionální astma

- navozené protrahovanou expozicí na pracovišti → vzniká přecitlivělost na různá agens - chemikálie, mouka, zvířecí alergeny, ...

• astmatický ekvivalent

- situace, kdy u pacienta je v popředí suchý a dráždivý kašel bez stavů dušnosti
- charakteristická je **odezva na léčbu antiastmatiky**

Těžké astma podle úrovně kontroly nad astmatem (těžké je pod nedostatečnou kontrolou, tedy patří mezi perzistentní)

	<i>Denní příznaky</i>	<i>Omezení aktivit</i>	<i>Noční příznaky/buzení</i>	<i>Potřeba úlevových léků</i>	<i>PEF nebo FEV₁ (u osob nad 5 let věku)</i>
Astma pod částečnou kontrolou (přítomen kterýkoli znak v kterémkoli týdnu)	Více než 2x týdně	jakékoli	Jakékoli	Více než 2x týdně	Pod 80 % náležité nebo osobní hodnoty
Astma pod nedostatečnou kontrolou (přítomen kterýkoli znak v kterémkoli týdnu)	3 a více znaků astmatu pod částečnou kontrolou přítomných v kterémkoli týdnu				

» klinický obraz

- **epizody dušnosti nebo kašle, pocit tíhy na hrudníku, hvízdavý dech, dráždivý kašel, rýma delšího trvání**
- klinický obraz je **variabilní** → mohou být období bez obtíží
- variabilita **sezónní, diurnální** (= ráno po probuzení, noční záchvaty dušnosti), někdy závisí i na tělesné námaze
- OA: atopie (alergická rýma, ekzém), chronická rýma, sinusitidy, stp. tonzilektomie
- astmatický ekvivalent = záchvaty dráždivého kašle místo typických astmatických záchvatů

» fyzikální vyšetření

- známky **hyperinflace plic** (inspir. postavení hrudníku, oslabení srd. ozev, hypersonorní poklep)
- poslechově **prodloužené expirium, suché fenomény**
- **paradoxní puls**, vtahování supraklavikulárních jamek a rozsáhlé využívání akcesorních respiračních svalů signalizují závažnou obstrukci
- výrazné omezení proudění v dýchacích cestách vede k vymizení vedlejších fenoménů („**tiché plíce**“) → nepříznivé znamení
- agitace, spavost, zmatenost, vyčerpání, cyanóza
- v klidovém intervalu jsou nálezy normální

» funkční vyšetření

- **spirometrie** - obstrukční ventilační porucha zpravidla plně reverzibilní spontánně nebo po léčbě (kromě pokročilých forem astmatu s fixovanou obstrukcí), v období klidu obvykle normální hodnoty
- **bronchoprovokační testy** – prováděno při normálním spirometrickém vyšetření, průkaz bronchiální hyperreakivity, nespecifické (histamin, Ach, fyz. zátěž) a specifické podněty (profesní dráždivé látky), vysoká senzitivita, nízká specifita
- **bronchomotorické testy** - zjištění reverzibility obstrukce při obstrukční ventilační poruše
variabilní a reverzibilní obstrukční porucha ventilace
 - k hodnocení **variability** obstrukce slouží **PEF měření (max. výdech. rychlost)** 2x denně peakflowmetrem a v době příznaků, stanovení denní variability
 - k hodnocení **reverzibility** obstrukce slouží **bronchodilatační inhalační testy**
→ při reverzibilní poruše dochází ke ↑ hodnot od 15 do 25 %
- **vyšetření acidobazické rovnováhy**
 - krevní plyny v arteriální krvi k vyloučení respirační insuficience → při dostupnosti pulzní oxymetrie není potřeba u většiny pacientů, je indikované v případě těžkého astmatického záchvatu. Zvýšení pCO₂ upozorňuje na možnou potřebu umělé plicní ventilace

» diagnóza

- klinické a funkční znaky
- RTG vyšetření
 - vyloučení jiných onemocnění respiračního systému
 - u astmatu je obvykle negativní, mohou být však přítomné známky hyperinflace (emfyzému – úbytek plicní kresby, snížení bránice, nepravidelnosti v transparenenci plic – buly), plicní hypertenze nebo peribronchialní infiltráty
- **alergologické vyšetření** (kožní testy s alergeny, stanovení specifického IgE)
- výskyt dalších alergických projevů - **dermatitida, polypy, rinitida**
- **neinvazivní markery zánětu dýchacích cest**
 - eozinofily v periferní krvi a sputu, **sérový eozinofilní kationický protein (ECP)** v séru a sputu
- **bronchoprovokační test** - provádí se buď nespecifickým podnětem (histamin) nebo specifickým antigenem → kritérium: ↓ FEV₁ o 20% a více, při tělesné zátěži o 15% (u bronchodilatačního je to zvýšení o 12 % a více)

» diferenciální diagnostika

- chronická obstrukční plicní nemoc, levostranné srdeční selhání - asthma cardiale, CF, plicní embolie, pneumotorax, mikroaspirace při gastroezofageálním refluxu, psychogenní dušnost

» terapie

- odstranění nebo omezení provokujících faktorů („spouštěčů“)
- **protizánětlivá terapie** → trvalá denní aplikace léků (léků udržovacích)
- **bronchodilatační terapie** → aplikace léků s rychle nastupujícím účinkem, které ovlivňují bezprostřední příznaky (léky úlevové)
- **farmakoterapie** se řídí dle závažnosti choroby

UDRŽOVACÍ LÉKY – protizánětlivé

<u>glukokortikoidy</u>	<u>nesteroidní léky</u>
• inhalační: - budesonid	• kromoglykát • teofylin (methylxantiny)
• systémové: - prednizon, hydrokortizon	• β ₂ -SYmimetika s prodl. účinkem (perorálně nebo inhalačně) SALMETEROL, FORMOTEROL
	• antihistaminika 2. generace
	• tiotropium – dlouhodobě půs. anticholinergikum

ÚLEVOVÉ LÉKY – rychle účinné

- β₂-sympatomimetika s krátkodobým účinkem (perorálně nebo inhalačně) SALBUTAMOL, FENOTEROL
- anticholinergika - ipratropiumbromid
- systémové glukokortikoidy jako tzv. „záchranná dávka“ (perorálně nebo parenterálně)
- krátce účinné teofyliny (perorálně nebo parenterálně - spíše)

→ **kritéria závažnosti choroby:**

• **klinická kritéria**

- hodnocení dechových obtíží (frekvence, noční obtíže, omezení tělesné aktivity)
- frekvence dechu a pulsu (pulsus paradoxus)
- stoupající spotřeba léků
- neúčinnost terapie

• **funkční kritéria**

- PEF nebo FEV1 vztažené na výšku a věk → denní variabilita nepřesáhne 20

→ **podle tíže choroby rozeznáváme:**

» **intermitentní astma (periodické)**

- jeden záchvat za týden, jinak je pacient bez obtíží
- PEF je větší jak 80%
- terapie: β 2-sympatomimetika krátce působící jen při obtížích

» **perzistující astma**

• **lehké**

- exacerbace nejméně jednou za týden, ale méně než denně
- PEF je menší než 80%

• **středně těžké**

- **každodenní obtíže, noční astma**
- PEF mezi 60 – 80%

• **těžké - znamená dle tabulky astma s nedostatečnou kontrolou!!!**

- kontinuální obtíže i v noci s omezením aktivity
- PEF pod 60%

perzistující astma – terapie		
lehké	středně těžké	těžké
• inhal. GK 200-750 ug • alternativně kromoglykát	• inhal. GK 800-1000 ug • anticholinergika • retardované teofyliny • β2-sympatomimetika	• inhal. GK do 2000 ug • p.o. glukokortikoidy - 40-60 g záchranná dávka

→ **další léčebné postupy:**

- **specifická imunoterapie** (hyposenzibilizace)
 - při prokazované alergii IgE (pylová, roztočová, plísňová) podáváme alergen ve zvyšující se dávce (p.o. nebo parenterálně) celoročně, dlouhodobě
- **fyzioterapie**
- **speleoterapie** - příznivé klima jeskyní se stálou teplotou, vysokou vlhkostí vzduchu bez alergenů
- **akupunktura** - jen u pacientů, kteří nejsou závislí na glukokortikoidech
- **psychoterapeutické metody**
- **chirurgická intervence** - zásahy na vegetativním nervstvu

----omalizumab (Xolair) i.v. – je to anti-IgE (nové zkušenosti)

→ **terapie status asthmaticus:**

» **status asthmaticus**

= stav protrahované klidové dušnosti, která trvá **několik hodin až dnů a nereaguje na obvyklou terapii** → jde o potenciálně fatální onemocnění, které vyžaduje agresivní léčbu

- dnes se již tento termín nepoužívá. Těžký astmatický záchvat se může vyvinout i během několika minut a vyžaduje stejně intenzivní léčbu jako stav trvající několik hodin

• **hydratace**

- infúze s přidáním teofylinu do denní dávky 1,5 g, hydrokortizonu do denní dávky 1,5 g

• **krátce působící β 2-sympatomimetika**

- ve formě aerosolu dýchaného po 10 minutách
- kontinuální inhalace (nebulizace tryskovým inhalátorem)
- subkutánní aplikace: adrenalin 1:1000 0,3 ml a terbutalin 0,2 - 0,5 mg

• **oxygenoterapie nosní sondou**

- 2 – 4 l/min ve 40 – 60% koncentraci
- !! monitorování plynů a saturace kyslíku !!

• **mechanická ventilace**

- indikace: paradoxní puls, bradykardie, hypotenze, auskultačně „tiché plíce“, poruchy vědomí, PEF pod 33%, pCO₂ 5,8 kPa, metabolická acidóza

DLOUHODOBÁ LÉČBA ASTMATU, úrovně farmakoterapie

INTERMITENTNÍ ASTMA – 1. stupeň	
preventivní léky	nejsou nutné
úlevové léky	• bronchodilatancia s krátkodobým účinkem • inhalační β2-mimetikum dle potřeby (méně než 1x týdně) • inhalační β2-mimetikum nebo kromon před zátěží nebo při expozici alergenů
klinický obraz	• občasné krátké příznaky < 1x týdně • noční příznaky astmatu 2x za měsíc • PEF nad 80%
LEHKÉ PERZISTUJÍCÍ ASTMA – 2. stupeň	
preventivní léky !! denní medikace !!	• inhalační glukokortikoid (200-500 ug) nebo kromon nebo teofylin s prodlouženým účinkem • v případě potřeby ↑ GK až na 800 ug nebo přidáme bronchodilatancia s prodlouženým účinkem
úlevové léky	• bronchodilatancia s krátkodobým účinkem • inhalační β2-mimetikum dle potřeby (max. 4x denně)
klinický obraz	• příznaky < 1x denně, ale > 1x týdně • noční příznaky > 2x měsíčně • exacerbace narušují aktivitu nebo spánek • PEF nad 80%
STŘEDNĚ TĚŽKÉ PERZISTUJÍCÍ ASTMA – 3. stupeň	
preventivní léky !! denní medikace !!	• inhalační glukokortikoid (800-2000 ug) • bronchodilatancia s prodlouženým účinkem
úlevové léky	• bronchodilatancia s krátkodobým účinkem • inhalační β2-mimetikum dle potřeby (max. 4x denně)
klinický obraz	• každodenní obtíže • exacerbace ovlivňují aktivitu a spánek • noční příznaky > 1x týdně • každodenní potřeba plevových léků • PEF mezi 60 – 80%
TĚŽKÉ PERZISTUJÍCÍ ASTMA – 4. stupeň	
preventivní léky !! denní medikace !!	• inhalační glukokortikoid (800-2000 ug) • bronchodilatancia s prodlouženým účinkem • a/nebo teofylin s prodlouženým účinkem • dlouhodobá léčba p.o. glukokortikoidy (tam, kde je nutná)
rychle účinkující léky	• bronchodilatancia s krátkodobým účinkem • inhalační β2-mimetikum dle potřeby
klinický obraz	• trvalé příznaky • časté exacerbace • omezená fyzická aktivita • časté noční příznaky • PEF pod 60%

» terapie

→ rychle účinná úlevová

- léky rychle uvolňující bronchokonstrikci a doprovodné příznaky:
 - rychle působící inhalační β 2-mimetika (salbutamol, fenoterol, terbutalin, formoterol)
 - inhalační anticholinergika (ipratropium, oxitropium, tiotropium)
 - systémové kortikosteroidy
 - teofyliny s krátkodobým účinkem
 - perorální β 2-mimetika s krátkodobým účinkem

→ preventivní

- užívána denně a dlouhodobě k dosažení a udržení kontroly perzistujícího astmatu:
 - inhalační kortikosteroidy (beklometason, budesonid, flunisolid, flutikason)
 - systémové kortikoidy
 - kromony (kromoglykát a nedokromil sodný)
 - inhalační a perorální β 2-mimetika s dlouhodobým účinkem (formoterol, salmeterol)
 - teofyliny s prodlouženým účinkem
 - modifikátory leukotrienů (antagonisté receptoru CysLT1 → montelukast, zafirlukast; inhibitor 5-lipoxygenázy → zileuton)
 - protilátky proti IgE (omalizumab)

- léčba astmatu je stupňovitá podle stadia onemocnění:

- u **intermitentního** astmatu **není potřebná preventivní léčba**, postačují rychle působící inhalační β 2-mimetika k zmírnění příznaků. Pacienti splňující kritéria pro intermitentní astma, kteří však mají těžké akutní exacerbace, vyžadují léčbu jako u středně těžkého perzistujícího astmatu
- u **lehkého perzistujícího** astmatu **je indikována již preventivní léčba**, kde lékem 1. volby jsou **inhalační kortikosteroidy**. Mohou se však využívat i kromony, modifikátory leukotrienů nebo teofyliny s prodlouženým účinkem
- od stadia **středně těžkého** perzistujícího astmatu se používají **kombinace inhalačních kortikosteroidů a β 2-mimetik s dlouhodobým účinkem**
- u **těžkého perzistujícího** astmatu se podává **tato kombinace s vyššími dávkami inhalačních kortikosteroidů**. Tato léčba se může kombinovat s dalšími preventivně působícími léky

- cílem je dosažení kontroly astmatu → trvá-li dosažená kontrola astmatu **nejméně 3 měsíce**, může být postupně redukována udržovací dávka, aby byla zjištěna minimální léčba, kterou vyžaduje udržení astmatu pod plnou kontrolou

- Léčba akutního zhoršení astmatu

- rychle působící inhalační β 2-mimetika
 - úleva - pokračovat ve zvýšené denní dávce
 - bez zlepšení - kortikoidy p.o. (jednorázová dávka Prednison 40-60mg)
 - informovat lékaře
 - zesílení dlouhodobé léčby
- kortikoidy p.o. a další léčba inhalačními β 2-mimetiky bez efektu - transport do nemocnice

Terapie astmatu při hospitalizaci

- Oxygenoterapie – k udržení $\text{SaO}_2 > 92-95\%$. Měření krevních plynů v arteriální krvi, v případě $\text{PaCO}_2 > 7 \text{ kPa}$ zvážit umělou plicní ventilaci.
- Bronchodilatancia
 - β 2-mimetika - inhalační (nebulizátor, MDI, spacer) nebo intravenózní, dávkování je empirické a titrované podle pacientova stavu
 - anticholinergika - i v kombinaci s β 2-mimetiky.
- Systémové kortikosteroidy - zvyšují odezvu na β 2-mimetika (3-10 dní)
 - Prednison 40-60 mg p.o.
 - Hydrocortison i.v. $> 400 \text{ mg}$ denně (nebo ekvivalent)
- Aminofylin i.v. - terapeutická plasmatická hladina 5-15 mg/l
- Adrenalin – zřídkavé použití. Lék volby v případě anafylaktického šoku.
- Magnesium i.v.

39. RESPIRAČNÍ NEDOSTATEČNOST A HYPOVENTILAČNÍ SYNDROMY

RESPIRAČNÍ NEDOSTATEČNOST

- stav, kdy respirační ústrojí není schopno plnit základní funkci – obohacování krve kyslíkem, což může být spojeno s nedostatečným vylučováním oxidu uhličitého
- akutní x chronická
- charakterizována hypoxémií ($\text{PaO}_2 < 8 \text{ kPa}$, 60 mmHg) nebo hypoxémií a hyperkapnií ($\text{pCO}_2 > 6,5 \text{ kPa}$, 48,9 mm Hg)
- podle stavu kompenzace může být přítomna respirační alkalóza nebo acidóza

normální hodnoty: pO_2 13 – 9,9 kPa, pCO_2 4,5 – 6 kPa

hypoxémie: lehká $< 8 \text{ kPa}$, střední 6,5 – 8 kPa, těžká $< 6,5 \text{ kPa}$

hyperkapnie: lehká 6 – 6,9 kPa, střední 7 – 8 kPa, těžká $> 8 \text{ kPa}$

• akutní respirační nedostatečnost

- vyvine se v krátkém časovém úseku (během několika *minut až dnů*)
- nejčastěji spojována s ARDS

• chronická respirační nedostatečnost

- vyvine se v delším časovém úseku

Příčiny

- respirační onemocnění – těžká pneumonie, akutní intersticiální pneumonie, rozsáhlá atelektáza, pleurální výpotek, pneumotorax, ARDS, plicní embolie
- poškození CNS – encefalitida, intoxikace, úrazy, útlum léky (opiáty, sedativa), botulismus, otrava organofosfáty, myasthenia gravis

Dělení

- základním kritériem je hodnocení krevních plynů a pH krve
- Latentní RI – nezměněné hodnoty plynů v klidu, pokles pO_2 po zátěži
- Manifestní RI – pokles pO_2 , eventuálně vzestup pCO_2 v klidových podmínkách
- Hypoxemická RI (I. typu, parciální) – pokles PaO_2 , pCO_2 se nemění nebo klesá při hypoventilaci (může dojít k respirační alkalóze)
- Hypoxemicko-hyperkapnická RI (II. typu, globální) – pokles pO_2 , vzestup pCO_2 při hypoventilaci
 - o *Kompenzovaná* – chronická RI spojená s rozvojem kompenzačních mechanismů – normální hodnoty pH i při změnách pO_2 a pCO_2 , vyšší hodnoty BE a HCO_3^-
 - o *Dekompenzovaná* – další pokles pO_2 , vzestup pCO_2 , pokles pH a rozvoj respirační acidózy
- kompenzační mechanismy:
 - o akutní – hyperventilace, tachypnoe, tachykardie
 - o chronické – renální kompenzační mechanismy (sekrece H, K a Cl, retence Na a hydrogenkarbonátů)
 - o hypoxemie je kompenzovaná polycytémií

➤ choroby vedoucí k parciální RI:

- o **ARDS**, kardiální plicní edém (u těchto dvou ale hypoxémie/hypokapnie), terminální stadia plicních fibróz, závažná plicní embolie → **abnormální rtg nález v plicním parenchymu**

➤ choroby vedoucí ke globální RI:

- o **CHOPN**, cystická fibróza, obstrukce centrálních dýchacích cest, nervosvalová onemocnění, nemoci postihující hrudník (kyfoskolioza, tenzí pneumotorax, oboustranný fibrotorax) → **bez rtg projevů plicní choroby**

Klinický obraz

- hypoventilace způsobená drážděním chemoreceptorů
- tachykardie, palpitace, tachypnoe, úzkost, zvýšené pocení – z aktivace sympatického systému
- při progresi hypoxemie – zhoršený mentální výkon, zmatenost, křeče
- ischemické poškození mozku, srdce
- při progresi – nestabilní oběh, bradykardie, hyperkapnie, zhoršení acidózy, útlum CNS
- hyperkapnie se projevuje spavostí, neklidem, třesem, bolestí hlavy
- cyanóza centrálního typu
- nitrolební hypertenze, při dalším vstupu pCO_2 – koma

Diagnostika

- anamnéza – intoxikace, infekce, úraz, dušnost, stridor, ortopnoe
- fyzikální vyšetření – cyanóza, poslech – vlhké chrupky, krepitus, pískoty, vrzoty, nebo naopak tiché dýchání
- rtg, HRCT
- funkční vyšetření plic – různý stupeň obstrukční nebo restriktivní poruchy
- EKG, echo, D-dimery, troponin, angiogram, mikrobiologie, toxikologie
- **vyšetření parciálních tlaků arteriálních krevních plynů a acidobazické rovnováhy**

Léčba

- liší se podle příčiny vzniku
- podávání kyslíku – neinvazivním nebo invazivním způsobem
- stabilizace vnitřního prostředí

Syndrom akutní dechové tísně dospělých (ARDS)

- stav akutní hypoxemické respirační insuficience s přítomností bilaterálních plicních infiltrátů
- pokročilejší stádium akutního plicního poškození
- RF – aspirace žaludečního obsahu
 - o plicní kontuze
 - o difúzní pneumonie
 - o poškození ventilátorem
 - o tonutí
 - o reperfúzní syndrom po transplantaci plic
 - o tuková embolie
 - o sepsa
 - o polytrauma, šok
 - o akutní pankreatitida
 - o polékové reakce (busulfan)
 - o předávkování opiáty, salicyláty
- vlastní příčiny jsou infekce, idiopatické pneumonie, nádory, vaskulopatie

Patogeneze

- poškození endotelu v plicním řečišti a epitelu v alveolech s uvolněním zánětlivých mediátorů
- difúzní poškození sklípků souvisí se vznikem exsudátu v alveolech z důvodu zvýšení permeability plicních kapilár – intersticiální edém, hyalinní membrány a ztlustění alveolárních sept
- dochází k proliferaci pneumocytů II. typu na úkor I. typu, zvyšuje se vaskulární rezistence
- zmnožuje se kolagen a aktivují se fibroblasty, což zhoršuje podmínky pro difuzi kyslíku
- mikrotelektázy, stav pokračuje až do intersticiální fibrózy
- těžká dušnost s tachypnoí a hypoxemie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200\text{mmHg}$)
- pokud se nedaří léčit příčinu, zánětlivé mediátory spustí SIRS (syndrom systémové zánětlivé odpovědi) a následně šok nebo MODS
- fáze ARDS:
 - o **exudační fáze** – zesílení alveolárních sept + příliv zánětlivých buněk do intersticia, současně dochází k poškození pneumocytů I. typu a tvorbě *hyalinních membrán*
 - o **proliferační fáze (3-10 dnů)** od vzniku onemocnění – zvyšuje se počet pneumocytů II. typu a buněk v alveolárních septech → dochází k organizaci hyalinních membrán
 - o **konečná fáze (7-10 dnů)** od vzniku onemocnění – vzniká **fibróza alveolárních sept a hyalinní membrány**

Klinický obraz

- výrazné zhoršení dušnosti u nemocných s vážnou plicní nemocí

Diagnostika

- anamnéza – dušnost, cyanóza
- progredující hypoxemie, která nereaguje na podávání kyslíku
- krepitus na plicích
- rtg – bilaterální infiltráty
- mikrobiologie
- cílem je zjistit příčinu ARDS, která vyžaduje specifickou léčbu
- plicní tlak v zaklínění je menší než 15mmHg, což podporuje nekardiální příčinu v dif dg

Léčba

- léčení základní příčiny
- korekce hypoxemie pomocí oxygenoterapie, event. umělé plicní ventilace
- techniky polohování zlepšují oxygenii až u 80% pacientů
- je možné podávat glukokortikoidy (diskutabilní), furosemid, surfaktant

- **prognóza:** nepříznivá, letalita dosahuje **25 – 70%** podle příčiny

Respirační nedostatečnost při CHOPN

- pokud se při CHOPN zvýrazní příznaky a zjistí se abnormální hodnoty PaO₂ a PaCO₂, jako známka alveolární hypoventilace
- alveolární hypoventilace:
 - o absolutní – nedostatečná minutová ventilace, jejíž příčinou je centrální porucha respirace, neuromuskulární onemocnění či afekce hrudní stěny
 - o relativní – porucha ventilace a perfúze při plicních chorobách a porucha difuze
- **alveolární hypoxémie, hyperkapnie a acidóza vede k:**
 - **vazokonstrikce plicních cév**, ↑ plicního arteriálního tlaku → **přetížení P♥**
 - **dilatace mozkových cév** → ↑ nitrolebečního tlaku → ten je příčinou některých příznaků hyperkapnie: dezorientace, bolesti hlavy, změna osobnosti
 - **alterace renálních funkcí** → vznik arytmií, nadměrná tvorba žaludeční kyseliny a porucha mukociliárního transportu

- klinické projevy:

» hypoxie

- neklid
- zmatenost
- snížená soudnost
- cyanóza
- tachykardie

» hyperkapnie

• spavost

- poruchy vnímání
- bolesti hlavy
- hyperémie kůže, spojivek
- tachykardie

- terapie:

- **kontinuální dlouhodobá oxygenoterapie**
 - nejméně 16 h
 - je zaměřená na úpravu hodnot krevních plynů
 - zlepšuje kvalitu života a prodlužuje dobu přežití
 - podáváme koncentrátory kyslíku – je možné je používat ambulantně
 - nutná pravidelná kontrola krevních plynů a krevního obrazu (↓ hematokritu je příznivé kritérium)
 - cílem je dosáhnout úrovně **PaO₂ mezi 8 – 9,2 kPa** (65 – 70 mmHg) tak, aby nedocházelo ke zvýšení PaCO₂
- **bronchodilatační terapie (jako u CHOPN)**
- ovlivnění **infekčních** komplikací
- únava respiračních svalů v rámci anémie, malnutrice nebo hypokalémie - někdy je **potřeba intubace** s mechanickou ventilací
- dechová rehabilitace

HYPOVENTILAČNÍ SYNDROMY

Syndrom spánkové apnoe

- skupina onemocnění charakterizovaných **periodickou zástavou dýchání, chrápáním, probouzením se z nočního spánku a hypoxémií**
- zástava dýchání je delší než 10s a označuje se jako apnoická pauza, opakuje se více než 10x za hodinu spánku
- **etiologie: nejasná**, uplatňují se snížené stimuly k dýchání, ochabnutí svalstva orofaryngeální oblasti s jejich anatomickou obstrukcí
- **3 typy spánkové apnoe:**
 - **obstrukční** - dochází k poruše **oronazálního proudění** vzduchu při zachování pohyblivosti bránice
 - **centrální** - dochází k poruše brániční a interkostální motility (postižení CNS)
 - **smíšená** - období obstrukční apnoe střídá apnoe centrální
- při zástavě dýchání klesá saturace krve kyslíkem a zvyšuje se koncentrace CO₂
- nedostatek kyslíku vede k bdělosti, hypoventilaci a úpravě respirace, aktivuje se sympatikus, což vede ke zvýšení krevního tlaku, tachykardii a zvýšení svalového tonusu
- **klinický obraz:**
 - nejčastější obtíže: spavost během dne, snížená pracovní výkonnost, v nočních hodinách hlasité chrápání a přerušované dýchání, abnormální motorická aktivita ve spánku
 - změny osobnosti, intelektových a sexuálních funkcí → rodinné a pracovní neshody
 - v pozdních fázích přistupují i kardiovaskulární poruchy

- *diagnóza:*
 - většinou postižení **obézní muži**
 - záznam apnoických epizod při polysomnografickém monitorování → vyšetření EKG, okulogram, exkurze hrudníku a kyslíková saturace
 - kritéria pro diagnózu:
 - apnoe trvá **déle než 10 sekund**
 - vyskytuje se ve spánku **nejméně 10x za hodinu**
 - vyskytuje se ve fázi **non-REM spánku** (rapid eye movement)
- *terapie:*
 - redukce hmotnosti!!!
 - antidepressiva
 - oxygenoterapie → zlepšení kyslíkové saturace během noci
 - event. **kontinuální přetlakové dýchání v horních dýchacích cestách** - CPAP
 - chirurgické výkony – tracheotomie, uvulopalatofaryngoplastika → obsolentní
 - **na noc jsou kontraindikována: sedativa, hypnotika a alkohol!!!**

Centrální alveolární hypoventilace

- způsobena organickou poruchou chemoreceptorů v oblasti prodloužené míchy nebo je příčina nejasná
- primární alveolární hypoventilace = tzv. „**Ondinina kletba**“
- u řady pacientů před vznikem tohoto onemocnění předcházelo neurologické onemocnění (encefalitida) nebo trauma hlavy
- *klinický obraz:*
 - somnolence
 - bolesti hlavy
 - letargie
 - apnoické pauzy ve spánku
 - cyanóza a polyglobulie
 - **edémy** → vznikají na podkladě **retence CO₂** → **to vede k retenci Na⁺ a H₂O**
- *terapie:*
 - **teofylinové preparáty**
 - někdy je nutná tracheostomie

Pickwickův syndrom (hypoventilační syndrom při obezitě)

- hlavním mechanismem vzniku je mechanický účinek obezity, ↓ **reaktivita respiračních center + slabost inspiračních svalů**
- obézní pacienti mají omezenou ventilaci a permanentně spí → při tom vzniká hypoxémie, cyanóza a polyglobulie

40. SARKOIDÓZA

= multisystémové granulomatózní onemocnění postihující nejčastěji **plicce a lymfatické orgány**, mohou být ale postiženy i další orgány – **oči, kůže, játra, slezina, slinné žlázy, srdce, nervový systém, svaly, kosti, ...**
erytema nodosum, lupus pernio, nodulární kožní sarkoidóza ...

» **patogeneze**

- infiltrace cílových orgánů **CD4+ T-lymfocyty** a makrofágy, v pozdější fázi se uplatňují fibroblasty → **tvorba granulomů**

» **etiologie** neznámá – neznámá noxa u geneticky predisponovaného jedince?

- jako potenciální původce sarkoidózy se v literatuře diskutují nejčastěji typické nebo atypické mykobakterie (Propionibacterium acnes) Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Borrelia burgdorferi a Rickettsia helvetica, virus Epstein-Baarové, cytomegalovirus a herpes virus.
- Je zvažována hyperalergická imunitní reakce na toxiny typu kovů (beryllium, nikl, hliník), talku, pylu borovic, jílů, škrobu, v úvahu připadá také autoimunitní proces - prevalence 63/100 000 obyvatel, jedinci mladšího a středního věku

» **klinický obraz** – rozlišujeme 2 formy

→ **asymptomatická forma**

→ **klinicky manifestní formy**

- nespecifické příznaky - **horečka, artralgie, perimaleolární otoky**
- **akutní průběh = Löfgrenův syndrom** – febrilie, artralgie, nodózní erytém, RTG bilaterální hilová adenopatie
- chronický průběh - s dominujícím **poškozením dýchacího ústrojí** – kašel, dušnost, bolest na hrudi
- formy s **extratorakálními projevy** – erytema nodosum, lupus pernio (rozpadový defekt na nose – podává se thalidomid), nodulární kožní sarkoidóza

» **diagnostika**

klinicko-radiologický nálezn, bioptický nálezn epiteloidních granulomů a pozitivní *Kveimův test*

➤ **RTG**

➤ **laboratorní nálezn**

- **SACE** (sérový angiotenzin konvertující enzym) – pacienti při terapii ACEi ho mají ↓
- **markery aktivace makrofágů a T-lymfocytů** → lysozym, neopterin, sIL2R (solubilní receptor pro interleukin 2)
- **hypergamaglobulinémie, zvýšení CIK**
- **hyperkalcémie, hyperkalciurie**

➤ **funkční vyšetření**

- **restriktivní ventilační porucha**
- **obstrukční ventilační porucha** (přítomnost granulomů a fibrózních změn v peribronchiu periferních dých. cest)

➤ **BAL**

- **lymfocytární alveolitida (20-40% lymfocytů)**, , převažují aktivované tzv. „pomocné“ helper CD4+ T-lymfocyty nad cytotoxickými CD8+T-lymfocyty = **zvýšený IRI (imunoregulační index = CD4/CD8) zpravidla nad 3,5**
- epiteloidní buňky

➤ **biopsie** (plicní tkáň, LU, játra, slezina, kůže, svaly, atd.)

- histologický nálezn **nekazeifikujícího epiteloidního granulomu**

➤ **negativita kožní tuberkulinové reakce (Mantoux II)**

- test je O → neprobíhá tam buněčná reakce, protože T-lymfocyty se odstěhovaly do plic

➤ **doplňující vyšetření k vyloučení mimoplicního poškození**

- oční vyšetření
- RTG skeletu rukou a nohou, PET CT
- sonografie břicha, ... atd.

➤ **scintigrafie ⁶⁷Ga**

- stanovení rozsahu, lokalizace a zánětlivé aktivity sarkoidních lézí

» **klasifikace sarkoidózy**

- sarkoidózu rozdělujeme do stádií O-IV dle RTG nálezu, ne dle kliniky !!!

- stádium O → negativní skiagram hrudníku, mimoplicní poškození
- stádium I → hilová lymfadenopatie
- stádium II → hilová lymfadenopatie + plicní infiltrace
- stádium III → plicní infiltrace a **retikulární nodulace** – fibrotické změny
- stádium IV → **fibróza**

→ **reverzibilní změny** – stádium I + II (opacity)

→ **ireverzibilní změny** – stádium III + IV (voština)

» terapie

1) stádium I + II asymptomatické

- bez poruch funkcí
- **bez terapie**
- jen observace 6 – 24 měsíců

2) stádium I symptomatické

- **NSAID**
- krátkodobě nízké dávky kortikoidů

3) stádium II symptomatické s poruchou funkcí

stádium III - IV mimoplicní postižení

- **systémové kortikosteroidy** p.o. → iniciační dávka Prednison 0,5-1 mg/kg/den → při pozitivním efektu léčby postupné snižování o 10 mg každých 7 dní až na udržovací dávku 10 mg/den → min. 6 měsíců
- efekt léčby vyhodnocujeme obvykle po 1 – 3 měsících, nedojde-li k efektu léčby po 3 měsících, jedná se nejspíše o ireversibilní postižením () fibróza) nebo non-adherenci pacienta k léčbě. Je možné léčbu ukončit nebo zvolit jiné léky
 - inhalační kortikosteroidy
 - pulzní kortikoterapie
 - u rezistentních do kombinace s imunosupresivou, cytostatikou (**methotrexát, cyklofosfamid**)
 - **antimalarika (Delagil)**
 - **lokální kortikoterapie** (oční a kožní formy)

Léčba	Indikace	Dávkování
systémové kortikoidy	• symptomatické pacienty • asymptomatické pacienty stádia II a III s lehkou poruchou plicních funkcí a stabilním onemocněním v intervalu 3-6 měsíců • pacienti s poruchou funkce nebo progredujícími radiologickými nebo závažnými plicními symptomy, ke kterým došlo při sledování v průběhu 3-6 měsíců	0,5-1 mg /kg/den tj. 30-40 mg prednisonu (24-32 mg methylprednisonu) denně s poklesem na 5-10 mg prednisonu (4-8 mg methylprednisonu) denně po dobu 6-12 měsíců bisfosfonáty (prevence osteoporózy)
inhalační kortikoidy	snížení difúzní plicní kapacity (nebo kašel) po tří-měsíčním předlčení systémovými kortikoidy	ciclesonid 640 µg 15 měsíců, budesonid 800-1200 µg 15 měsíců, fluticason 400 µg 15 měsíců
antimalarika	kortikoidy – šetřící terapie u chronické formy sarkoidózy	hydroxychlorochin 200-400 mg/den
imunosupresiva	rezistentní formy onemocnění, často v kombinaci s kortikoidy (možnost redukce dávky kortikoidů nutné k dosažení léčebného efektu)	methotrexát 10mg/týden 3-6 měsíců azathioprin 2-2,5 mg/kg/den 3-9 měsíců
pulzní terapie	vysoce urgentní formy sarkoidózy, které ohrožují život	methylprednison 30 mg /kg/den 6 cyklů nebo 1000 mg 3-5 dnů
individuální a experimentální terapie	refrakterní formy sarkoidózy	anticytokinová léčba : např. pentoxifylin, thalidomid, adalimumab, infliximab a etanercept selektivní imunosupresiva např. leflunomid, ciclosporin, mykofenolát mofetil, tacrolimus

pozn.: • Seretide = budesonid + dlouhodobě působící bronchodilatans → při zhoršování (přechod z I. stádia na II. stádium → pak už se podávají kortikosteroidy

• při terapii kortikosteroidy vždy ještě dáváme něco **na žaludek** (Omeprazol, Quamatel, Helicid) a KCl → provádíme kontrolu K, Cl, Na, JT, glykémie

» sledování P/K

- 3 až 6 měsíční intervaly
- Klinický náález, skiagram hrudníku, funkční vyšetření plic, aktivita enzymů (SACE, sIL-2R, neopterin), kalcinémie a kalcieurie.
- Vedlejší účinky kortikoidů: měření krevního tlaku, glykémie, kalémie, jaterní testy; imunosupresiv: krevní obraz. Dále funkce ledvin, oční vyšetření, EKG.
- Edukace pacienta správná dieta a pohybová aktivita.
- Speciální metody jako HRCT, bronchoskopie s BAL nejsou u většiny pacientů pro sledování nemoci příliš nosné.
- Pokud je postižen jiný orgán než plíce, je vhodné sledování u příslušného odborníka.
- Sledování nejméně po dobu dvou let od začátku onemocnění, které odeznělo spontánně, a po dobu alespoň tří let od ukončení léčby

Postižený orgán	Typ postižení	Terapie, dávkování
oči	přední uveitida zadní uveitida neuritida optiku	lokální kortikoidy prednison 20–40 mg/den prednison 20–40 mg/den
kůže	lupus pernio plaky, noduly erythema nodosum	prednison 20–40 mg/den hydroxychlorochin 400 mg/den thalidomid 100–150 mg/den methotrexát 10–15 mg/týden prednison 20–40 mg/den hydroxychlorochin 400 mg/den nesteroidní antirevmatika, event. prednison 20 mg po dobu 3 měsíců
centrální nervový systém	parézy hlavových nervů intracerebrální postižení	prednison 20–40 mg/den prednison 40 mg/den azathioprin 150 mg/den hydroxychlorochin 400 mg/den aktinoterapie CNS
srdce	kompletní A-V blokáda komorová fibrilace, tachykardie snížení EF LK (<35 %)	kardiot stimulátor prednison 30–40 mg/den
játra	cholestatická hepatitida se symptomy	prednison 20–40 mg/den
klouby a svaly	artralgie granulomatózní artritida myozitida, myopatie	nesteroidní antirevmatika prednison 20–40 mg/den prednison 20–40 mg/den
hyperkalcémie	nefrolitiáza, únava	prednison 20–40 mg/den hydroxychlorochin 400 mg/den

41. FIBROTIZUJÍCÍ PLICNÍ PROCESY (KRYPTOGENNÍ, FIBROTIZUJÍCÍ ALVEOLITIDA, SEKUNDÁRNÍ PLICNÍ FIBRÓZY A PROFESIONÁLNÍ PNEUMOKONIÓZY)

INTERSTICIÁLNÍ PLICNÍ PROCESY (IPP)

- řada chorob, pro které je společný zánětlivý proces postihující alveolární stěny a plicní intersticiu
- tato skupina zahrnuje **více než 200 nozologických jednotek**

INTERSTICIÁLNÍ PLICNÍ PROCESY

IPP ZNÁMÉ ETIOLOGIE

- **léky** (polékové poškození plic - amiodaron)
- **organické prachy (EAA)**
- **anorganické prachy a plyny** (silikóza, azbestóza, berylióza)
- **radiace** (postradiační pneumonitida)
- **systémové nemoci pojiva**
- **infekce** (virové, atypické patogeny)

GRANULOMATÓZY

- sarkoidóza
- Wegenerova granulomatóza
- syndrom Churg-Straussové

IDIOPATICKÁ INTERSTICIÁLNÍ PNEUMONIE

- idiopatická plicní fibróza (IPF) (=KFA)
- jiné IIP
 - nespecifická IP
 - akutní IP
 - deskvamativní IP
 - lymfocytární IP
 - kryptogenní organizující se pneumonie
 - respirační bronchiolitida asociována s IS plicním onem.

JINÉ FORMY IPP

- histiocytóza X
- lymfangioleiomyomatóza
- idiopatická plicní hemosideróza
- alveolární lipoproteinóza
- alveolární mikrolitiáza
- eozinofilní pneumonie
- další vzácné IPP

» příznaky

→ plicní

- ponáhlová dušnost
- neproduktivní kašel (suchý dráždivý, bez expektorace)
- bolesti na hrudi
- hemoptýza (vaskulitidy, systémové nemoci pojiva, idiopatická plicní hemosideróza, lymfangioleiomyomatóza, Goodpastureův syndrom)

→ mimoplicní

- myalgie
- horečky
- kožní změny
- artralgie
- únavnost
- otoky DKK
- váhový úbytek

» diagnóza

• anamnéza

- pracovní anamnéza
- rodinný výskyt
- kouření

• fyzikální vyšetření

- krepitus – přízvučné chrůpky
- paličkovité prsty, nehty tvaru hodinových sklíček
- cyanóza
- kožní změny
- splenomegalie
- příznaky pravostranného srdečního selhání

• laboratorní vyšetření

- ABR
- SACE, markery aktivace mikrofágů a T-lymfocytů (lysozym, sIL2R, ...)
- autoprotílátky (ANA, ENA, ANCA, RF)
- imunoglobuliny, CIK
- hyperkalcémie, hyperkalciurie
- sérové precipitující protilátky

• mikrobiologické vyšetření

- kulturační
- mykologické

- serologické
- **zobrazovací metody (RTG hrudníku, HRCT plic)**
 - retikulární kresba
 - nodulace
 - zastření typu mléčného skla
 - bulózní formace
 - trakční bronchiektázie
 - zvětšení nitrohrudních uzlin
 - pleurální výpotek
 - pneumotorax
 - konsolidace
 - konečným stádiem je voštinovitá plíce
- **funkční vyšetření plic**
 - restriktivní ventilační porucha (obstrukční ventilační porucha je u sarkoidózy)
 - snížení difúzní kapacity plic
- **tuberkulinová reakce (Mantoux II)**
- **flexibilní/rigidní bronchoskopie**
 - BAL – cytologie (lymfocyty, neutrofily, eozinofily)
 - subpopulace lymfocytů (**IRI**)
 - kultivační vyšetření
 - transbronchiální biopsie
 - perbronchiální punkce lymfatických uzlin
- **⁶⁷Ga scintigrafie** (provádí se u sarkoidózy)
- **doplňující vyšetření k vyloučení mimoplicního postižení**
 - oční vyšetření, RTG skeletu rukou a nohou, sonografie břicha, ... atd.
- **chirurgická biopsie plic (VATS)**
- **biopsie lymfatických uzlin, kůže, jater, ... atd.**

1) Kryptogenní fibrotizující alveolitida

-
- choroba neznámé etiologie, probíhá na úrovni alveolů a intersticia s přechodem do difúzní intersticiální fibrózy
 - zánětlivý proces distálně od terminálních bronchiolů se zesílením alveolárních stěn s tendencí k fibróze, přítomnost mononukleárních buněk a myofibroblastů v alveolárních prostorech
 - průměrné přežívání 2,5-5 let
 - **klinický obraz:**
 - progredující ponáhlová dušnost
 - neproduktivní kašel (i paroxysmální)
 - cyanóza, hubnutí
 - paličkovité prsty (25-50% pacientů)
 - krepitus
 - příznaky pravostranného srdečního selhání v pokročilých fázích onemocnění
 - systémové příznaky jsou vzácné (váhový úbytek, únavnost)
 - **diagnóza:**
 - **laboratorní nález**
 - klidová nebo pozátěžová hypoxemická respirační insuficience
 - **funkční vyšetření**
 - **restriktivní ventilační porucha**
 - **BAL**
 - neutrofilní a eozinofilní alveolitida
 - ↑ lymfocyty (10–20 % nemocných)
 - **plicní biopsie**
 - histologický **nález „obvyklé intersticiální pneumonie“ (UIP)**
 - **terapie:**
 - léčbou je potlačována zánětlivá a imunitní odpověď, vytvořené kolagenní vazivo **již nelze léčebně ovlivnit**
 - **systémové kortikoidy** (Prednison 0,5-1 mg/kg/den p.o., pulzní kortikoterapie)
 - **imunosupresiva/cytostatika** – azathioprin, cyklofosfamid (pulzy, p.o.)
 - **transplantace plic**

2) Exogenní alergická alveolitida

- granulomatózní plicní zánět navozený exogenním agens s antigenním účinkem, které vyvolá alergickou reakci na úrovni alveolů (přecitlivělost III. typu)
- antigenem jsou termofilní aktinomykety a mikrobiální proteiny nebo léky
- farmářská plíce – inhalace sport termofilních aktinomycet ze zahnívajícího sena nebo slámy
- plíce houbařů, pěstitelů žampionů, sekáčů třtiny, chovatelů papoušků...
- 3 stádia:
 - o **akutní stádium** – teplota, myalgie, dušnost, kašel 4 – 6 hodin po expozici, do 12 hodin zmizí
 - o **subakutní stádium**
 - o **chronické stádium** – po opakovaných expozicích, dechové obtíže (zhoršené funkční parametry), na RTG fibrózní změny s restrikcí
- *patogeneze:*
centrilobulární pneumonie a bronchiolitida → nekazeifikující granulomy → fibrotizace
- *diagnóza:*
 - **laboratorní nález**
 - leukocytóza, ↑ FW – akutní stádium
 - precipitující protilátky IgM, IgG proti antigenu (nemají dostatečnou specifitu a senzitivitu)
 - **funkční vyšetření**
 - restriktivní/obstrukční/kombinovaná ventilační porucha
 - **expoziční testy**
 - inhalační diagnostický test s použitím předpokládaného antigenu
 - rizikové, používané vzácně při podezření na profesionalitu onemocnění
 - **BAL**
 - lymfocytární alveolitida, ↓ IRI !!! – tj. převaha CD 8+ T-lymfocytů!!!
 - ↑ eozinofily, později neutrofilní alveolitida
 - **RTG a HRCT plic**
 - diseminace nodulárních opacit
 - **opacit typu mléčného skla**
 - fibrózní změny
- *terapie:*
 - eliminace expozice
 - kortikoidy

3) Postižení plicního intersticia v rámci systémových onemocnění pojiva

- **revmatoidní artritida**
→ pleuritida, intersticiální fibróza, **revmatoidní uzly**, bronchiolitida, **plicní hypertenze**
- **systémový lupus erythematosus**
→ pleuritida, **akutní lupoidní pneumonie**, intersticiální fibróza, postižení bránice, **plicní hypertenze**, intrapulmonální hemoragie
- **systémové sklerodermie**
→ intersticiální fibróza, aspirační pneumonie, **plicní hypertenze**
- **Sjögrenův syndrom**
→ pleuritida, intersticiální fibróza, chronická bronchitida, lymfocytární intersticiální pneumonitida, lymfoproliferace
- **polymyozitida a dermatomyozitida**
→ intersticiální fibróza, aspirační pneumonie, **slabost respiračních svalů s alveolární hypoventilací**

4) Plicní vaskulitidy

- akutní nebo chronický zánětlivý proces postihující cévní stěny → dochází k uzávěru → různé stupně ischemie a nekrózy orgánů
 - plíce mají rozsáhlou vaskulární síť
 - plicní onemocnění se manifestuje **prchavými nebo perzistujícími infiltráty**, ložisky, tvorbou granulomů, hemoragií nebo vznikem plicní hypertenze
 - spouštěcím mechanismem je infekce horních cest dýchacích, imunokomplexy spustí komplementovou kaskádu, neutrofily infiltrují stěnu, uvolní enzymy, které vedou k nekróze cévní stěny se vznikem autoprotilátek
- **Wegenerova granulomatóza**

→ **syndrom Churg-Strauss** (stejně jako m. Wegener + pacienti mají navíc **astma bronchiale**)

5) Vzácné IPP

- **idiopatická plicní hemosideróza**

- recidivující intrapulmonální hemoragie, migrující infiltráty, hemoptýza, sideropenická anémie

- **Goodpastureův syndrom**

- difúzní **alveolární hemoragie s glomerulonefritidou** a přítomností protilátek proti bazální membráně alveolů a glomerulů, hemoptýza

- **lymfangioleiomyomatóza**

- **proliferace svalových vláken** v plicích, postižení LU, **duktus thoracicus** (chylotorax), mimoplicní léze

- **alveolární lipoproteinóza**

- depozita **amorfního bílkovinného materiálu** bohatého na lipidy v alveolech
- terapie: **dialýza plic** (plíce se naplní až 7l fyziologického roztoku a poté se to vypouští → až do čiré tekutiny)

- **histiocytóza X**

- = **granulomatóza z Langerhansových buněk**

- abnormální proliferace histiocytů
- pozitivní **kuřácká anamnéza**, postihuje především mladé muže
- terapie: eliminace kouření

6) Akutní IP

- dříve nazývána **Hamman-Rich**

- **rychlá forma fibrózy**

- !! **rozvíjí se ARDS** → pokud pacient přežije, tak se z toho potom většinou něco vyvine: granulomatóza, systém. onemocnění, ...

PENUMOKONIÓZY

- skupina většinou profesionálních poškození plic způsobených inhalací anorganického prachu
- nejčastější:
 - silikóza
 - azbestóza
 - pneumokonióza uhlokoků
 - berylióza
 - talkóza
 - postižení při inhalaci tvrdých kovů
- závažnost závisí na charakteru inhalovaného prachu a délce expozice
- klinická obraz:
 - **Silikóza** – chronické fibronodulární onemocnění způsobené dlouhodobou inhalací prachu obsahujícího kyslíčnick křemičitý SiO₂
 - horníci, kameníci, sochaři, brusiči, skláři
 - v pokročilejších stádiích – námahou dušnost, paličkovité prsty, krepitus, cyanóza, známky pravostranné srdeční insuficience
 - RTG – diseminace drobných uzlíků s maximem v horních lalocích plic
 - zvětšení plicních hilů se skořápkovitými kalcifikacemi
 - někdy se sdružuje s plicní TBC či mykobakteriózou
 - **Azbestóza** – pomalu progredující intersticiální fibróza způsobená inhalační expozicí vláknům azbestu
 - jedinci pracující při těžbě, zpracování, instalaci azbestu
 - může způsobovat plicní fibrózu, benigní postižení pleury, bronchogenní karcinom a mezoteliom
 - ztlustěná pleura s nálezem pleurálních plaků
 - **Pneumokonióza uhlokoků** – uhelný prach obvykle nezpůsobuje závažnou fibrózu, většinou jen obraz chronické bronchitidy a zaprášení plic
 - Caplanův syndrom – koincidence pneumokoniózy uhlokoků s revmatoidní artritidou a s pozitivním revmatoidním faktorem
 - **Talková pneumokonióza** – obraz modulárních lézí, difúzní intersticiální fibróza nebo granulomatózní reakce kolem cizích těles
 - **Pneumokonióza z tvrdých kovů** – kobaltová, wolframová, karbidová
 - fibróza, akutní a subakutní intersticiální postižení
- DG – anamnéza, klinický obraz, RTG, BAL, funkční vyšetření
- léčba – preventivní opatření, časná léčba respiračních infekcí, oxygenoterapie, dechová rehabilitace, plicní transplantace

42. PNEUMOTHORAX (PNO)

= **nahromadění vzduchu v pleurální dutině**, komunikace mezi zevním okolím a pleurální dutinou (přes hrudní stěnu nebo dýchací cesty → vzduch při negat. tlaku proudí do pohrud. prostoru → kolaps plic s jejím smrštěním k plicnímu hilu
- úplný nebo částečný (adheze mezi parietální a viscerální pleurou)

PATFYZ

- za normálních poměrů je mezi pohrudnicí a poplicnicí **kapilární vrstva tekutiny**, která dovoluje jejich vzájemný klouzavý pohyb při dýchacích pohybech hrudníku
- v interpleurální dutině je **negativní tlak 0,4 – 0,7 kPa** - způsobuje, že při dýchání sleduje viscerální pleura (poplicnice) spolu s plicí pleuru parietální
- propojení intrapleurál. prostoru s atmosférou → listy pleury se od sebe oddělí → plice kolabuje

ETIOLOGIE

Dělení z Klenery:

Klinické dělení:

- **spontánní (idiopatický)**
 - **primární** – prasknutí drobných subpleurálních bul - u vysokých, hubených, mladých mužů, s RA, recidivy
 - **sekundární** – komplikace plic. chorob (CHOPN, CF, histiocytóza X)
- **traumatický**
 - **penetrující** – polytraumata
 - **nepenetrující** – poranění jícnu, bronchiální ruptura, fraktura žeber
- **iatrogenní** – při invazivních vyš. metodách (pleurální punkce, punkce plic, transparietální aspirační biopsie, katetrizace v. subclaviae, akupunktura, opichy páteře, mechanická ventilace s přetlakem)

Dělení z Chrobáka:

- **zevní** – interpleur. prostor propojen s okolní atmosférou - porušena hrudní stěna
- **vnitřní** – vniká-li vzduch mezi pleurální listy z plice při protržení poplicnice
- **úplný** – vzniká, je-li plice volná a smrští se k hilu
- **částečný** – vzniká, jsou-li mezi pleurami srůsty, plice kolabuje jen částečně

Dělení z chirurgie:

Patofyziologické dělení:

- **otevřený** – trvalá komunikace mezi pleurální dutinou a zevním okolím s rytmickým vychylováním (vláním) mediastina
 - při vdechu vniká do hrudní dutiny vzduch, plice je smrštěna a vychyluje se i s mezihrudím na neporušenou stranu a stlačuje plíce zdravé strany
 - výdech - mezihrudí se vrací, ale část vzduchu vydechovaného z plice zdravé strany se nasává do plice smrštěné
 - pohybu mezihrudí se říká "**vlání mediastina**" - podílí se na zhoršení stavu nemocného (**tlak na velké žíly** → ztížen žilní návrat k srdci)
 - vzduchu, který se vyměňuje mezi plicí zdravou a stlačenou říkáme "**kyvadlový vzduch**" - zhoršuje ventilaci zdravé strany (není okysličen)
 - dochází rychle k hypoxii a hyperkapnii; bez pomoci může dojít k brzké smrti
- **uzavřený** – jednorázové vniknutí vzduchu do pleurální dutiny **není porušena hrudní stěna**, kdy vniklé množství vzduchu se **již dále nezvětšuje**; činnost druhé plice není narušena - **ventilace jednou plicí je dostatečná**
- **přetlakový (zátkový, ventilový, tenzní)** - **nejtěžší** klinický obraz
 - přítomnost opakovaného inspiračního nasávání vzduchu otvorem v parietální či viscerální pleure směrem do pleurální dutiny a následná expirační obstrukce tohoto otvoru
 - objem vzduchu se neustále zvětšuje, dochází ke kompresi a posunu mediastina na druhou stranu – útlak druhostranné plice, komprese horní duté žíly, útlak pravé síně – pokles srdečního výdeje, hypotenze, tachykardie až elektrická aktivita bez pulzu
 - nebezp. zvláště u **pravostr. PNO** → útlak v. cava cranialis, PS a PK (mají tenkou stěnu)

KLINICKÝ OBRAZ

- záleží na rozsahu PNO
- úzkost, náhlá ostrá bodavá bolest nebo sevření na hrudi, suchý dráždivý kašel, dušnost, hypoxemie, někdy centrální cyanóza, hypotenze, tachykardie, bolest, až asfyxie

VYŠETŘENÍ

- **pohled** – **expanze postiženého hemitoraxu**, který nedýchá - vyplněné mezižeb. prostory, vyplněné nebo i vyklenuté nadklíčkové a podklíčkové jamky (při velkém PNO)
 - bránice je stlačena dolů
 - příslušná polovina hrudníku se **neúčastní na dýchacích pohybech**
- **pohmat** – **oslabený až vymizelý fremitus pectoralis**
- **poklep** – **hypersonorní** až bubínkový (při vyšším tlaku kovový charakter)
 - při levostran. PNO **vymizí poklep. srdeční ztemnění**
- **poslech** – neslyšné nebo oslabené dýchání
 - **bronchofonie (při úplném PNO) vymizelá**, (při částečném PNO) oslabené
 - srdeční ozvy tiché až neslyšné

DIAGNÓZA

- **RTG** – úplně kolabovaná plíce vytváří **perihilózní kulovité zastínění** (plicní parenchym obsahuje málo vzduchu nebo žádný)
 - o pneumotorax se jeví jako projasnění při okraji hrudníku, kde **chybí plicní kresba**
 - o ve stoje – patrný hlavně ve vrcholu
- **záklpokový PNO** - přetlačení mezihrudí na druhou stranu
- **otevřený PNO** - šelesty nasávaného vzduchu
- komplikace
 - o **hydropneumothorax** – přítomnost serózní tekutiny v pleurální dutině
 - o **pyopneumothorax** – přítomnost hnisavé tekutiny
 - o **hemothorax** – přítomnost krve
 - o recidivující PNO

PRVNÍ POMOC

- **otevřený PNO** - přiložit co nejdříve **poloprodyšný obvaz (otevřený → zavřený)**
- **přetlakový** – přetlak nasátého vzduchu v pohrudniční dutině při záklpokovém pneumotoraxu se dá odstranit při první pomoci tím, že **v mezižebří píchne do pohrudniční dutiny silnější kratší injekční jehlu**, která působí jako pojistný ventil
- zevní konec jehly zpravidla opatřujeme nastřiženým gumovým prstem, který zabraňuje zpětnému nasávání vzduchu

TERAPIE

- Symptomatická - tlumení bolesti a kašle, kyslík
- Klidový režim
- Desuflace - jednorázové odsátí vzduchu
- Hrudní drenáž - ve 2.mezižebří v medioklavikulární čáře (Büllauova dr.)
- Chirurgická
 - o v případě 1. recidivy PNO
 - o torakoskopie s odstraněním patologické části plic a následnou pleurektomií nebo pleuroabrazí
 - o obecně - **vzduchotěsné sešití hrudní stěny, drenáž k trvalému odsávání vzduchu z pohrudniční dutiny**, někdy odstranění poškozené části plíce
 - o **spontánní** - ↓vzduchu (PNO vyplňuje **méně než 15%** hemithoraxu) + uzavření komunikace → absorpce vzduchu → reexpanze kolab.plíce
 - o **rozsáhlý** – dech. obtíže n. přetlakový – **hrudní drenáž** (konec katétru ponořit v drenážní láhvi pod hladinu tekutiny)
 - o **přetlakový** – kanylace
 - o **recidiva** - nutná chirurgická revize pomocí **thorakoskopie nebo thorakotomie**
 - o provedení obliterace alespoň 1 pleurál. prostoru (pleurál. abraze, pariet. pleurektomie, chemické pleurodýzy)
 - o **puchýře > 2cm** – **resekce** při videothorakoskopii
 - o **buly < 2cm** – **koagulace** při videothorakoskopii

43. CHOROBY POHRUDNICE (fluidotorax, hrudní empyém, nádory)

- o chorobách v této lokalizaci mluvíme, pokud se v pleurální dutině hromadí:

- nadměrné množství tekutiny → fluidotorax
- vzduch → pneumotorax
- vazivová tkáň → fibrotorax
- nádorová tkáň → pleurální mezoteliom

FLUIDOTORAX

= patologické nahromadění tekutiny v pleurální dutině

- fyziologicky je v pleurální dutině **10 – 15 ml tekutiny** → za patologických okolností se toto množství může ↑ až na několik litrů tekutiny → utiskuje plíce → dislokace mediastina a bránice

» dělení podle složení pleurální tekutiny:

- **pleurální exsudát** (pleuritis exsudativa) – prim. postižení plic
 - plicní a pleurální onemocnění bývají spojena se zvýšením pleurální propustnosti či poruchou resorpce – tekutina je bohatá na proteiny
- **pleurální transsudát** – systémové příčiny
 - tekutina chudá na bílkoviny – při zvýšení hydrostatického intravaskulárního tlaku a nebo při snížení onkotického tlaku
- **empyém** (pleuritis purulenta)
- **hemotorax** – trauma, iatrogeně, ruptura velkých cév, plicní embolie, malignity, koagulopatie, antikoagulační léčba
- **chylotorax** - postižením lymf. cév, hlavně ductus thoracicus
 - vrozený, postoperační, traumatický, netraumatický (lymfom, tumor mediastina)

» etiopatogeneze pleurálního výpotku:

- 1/ zvýšená tvorba pleurální tekutiny překračující resorpční kapacitu pleury (700 ml/den)
 - a) zvýšení hydrostatického tlaku (srdeční selhávání 1. nejč., plicní embolizace 4. nejč.)
 - b) snížení onkotického tlaku (hypalbuminémie, jaterní selhání)
 - c) snížení intrapleurálního tlaku (atelektáza)
 - d) zvýšení permeability kapilár (zánět)
 - e) přesun tekutiny z peritoneální dutiny (ascites)
 - f) patologická komunikace (píštěl)
- 2/ snížená pleurální resorpce
 - postižení lymfatické drenáže (malignity)
- 3/ kombinace obou faktorů

» patogeneze:

- parietální pleura je zásobována ze systémového oběhu, viscerální pleura je zásobována z malého plicního oběhu
- **lymfatická drenáž parietální pleury jde do mediastinálních uzlin, lymfatická drenáž viscerální pleury jde do hilových uzlin**
- existuje **stálý přítok a odtok tekutiny** → proudění je řízeno **koloidně-osmotickým tlakem a hydrostatickým tlakem v cévách parietální a viscerální pleury** → na základě tlakového gradientu existuje trvalý tok tekutiny z parietální pleury přes pleurální dutinu do viscerální pleury, bílkoviny jsou resorbovány lymfatickým systémem → z toho vyplývají
- **příčiny fluidotoraxu:**
 - celkové příčiny: **dysbalance bílkovin, Na⁺**,
 - lokální příčiny: ↑ tlak v plicních kapilárách, ↑ permeabilita (zánět),
 - ↓ lymfatická drenáž

» fyzikální vyšetření:

- 1/ pohled: omezení dýchacích pohybů na postižené straně, úlevová poloha vleže na boku na postižené straně
- 2/ pohmat: oslabení až vymizení fremitus pectoralis
- 3/ poklep: zkrácený tón p, při horní hranici výpotku bubínkový poklep (škodův tón)
- 4/ poslech: oslabené až vymizelé dýchání, oslabené až vymizelá bronchofonie, při horní hranici výpotku kompresivní dýchání

» klinický obraz:

- nejčastěji dechové obtíže, **bolesti pleurálního charakteru a suchý, dráždivý kašel**
- **subfebrilie, příznaky primárního onemocnění**
- obtíže jsou závislé na množství tekutiny
 - !! pozor: pacient může být při malém výpotku bez obtíží !!
- podle rozsahu fluidotoraxu se liší i fyzikální nález
 - při pleuritis sicca → **pleurální tření**
 - při velkém výpotku → **oslabený až vymizelý fremitus pectoralis**

VYŠETŘOVACÍ METODY

A/ Zobrazovací metody

1/ Rentgen hrudníku

Zadopřední snímek: pozitivní při > 300 ml tekutiny, homogenní, syté zastínění s konkávní horní hranicí, která má vrchol laterálně při hrudní stěně (Elisova-Damoiseova křivka) + přetlačení srdce a mediastina na nepostiženou stranu Zvláštní typ výpotku: opouzdřený, interlobární, subpulmonální, nástěnný

Boční snímek: pozitivní při malém množství výpotku, homogenní, syté zastínění v zadním úhlu s konkávní horní hranicí a vrcholem při páteři

2/ Ultrazvuk

malé opouzdřené výpotky, určení místa punkce

3/ Počítačová tomografie

Nejpřesnější metoda jen ve zvlášť, jen ve zvlášť indikovaných případech

4/ Perfuzně-ventilační scintigrafie plic

Diagnostika plicní embolie

5/ Pozitronová emisní tomografie

Maligní procesy

B) Invazivní metody

PLEURÁLNÍ PUNKCE

diagnostická X léčebná

Provedení: pacient sedí na židli čelem k opěradlu, na kterém má položeny obě horní končetiny

místo vpichu: dvě mezižebří pod horním okrajem pokleповého zkrácení a nad horním okrajem dolního žebra

Evakuace maximálně 1500 ml tekutiny v jednom sezení (jinak hrozí riziko plicního edému z rychlé reexpanze plíce)

Komplikace: vazovagální kolaps, pneumotorax, krvácení

Vyšetření pleurální tekutiny

Makroskopicky: pohled - serózní, sanguinolentní, hemoragický, hnisavý, „čokoládový“, chylozní („mléčný“)

čich - zápach putridní, močový

Mikrobiologické: aerobní i anaerobní bakterie (mikroskopie, kultivace), mykobakterie (mikroskopie, klasická kultivace metody urychlené kultivace genetické metody), genetické metody) plísně (mikroskopie, kultivace)

Hematokrit: >50% hematokritu periferní krve – diagnóza hemotoraxu

Biochemické vyšetření:

a/ pH - <7,3 → komplikovaný zánětlivý výpotek, empyém, malignity, TBC, ruptura jícnu, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus

b/ LDH, celková bílkovina, albumin - zvýšené u zánětů a malignit

c/ Adenosindeamináza (ADA) - zvýšená u TBC, ale i empyémů a malignit (lymfomy)

d/ glukóza - < 3,3 mmol/l → identické příčiny jako u a/

e/ amyláza(AMS) – AMS výpotek/AMS sérum > 1,0

AMS výpotek > horní hranice normy AMSsérum

- vyšetření slinného a pankreatického isoenzymu amylázy

- onemocnění pankreatu X ruptura jícnu, malignity (10%)

f/ triacylglyceroly - zvýšené u chylotoraxů

g/ cholesterol - zvýšený u pseudo-chylotoraxu X snížený u transsudátů

h/ Interferon γ + lysozym

i/ tumormarkery - CEA CA 19 , CA 19-9 CA 15 , CA 15-3 CA 125 CYFRA 21 , CA 125, CYFRA 21-1

Cytologické vyšetření:

a/ diferenciální rozpočet leukocytů – neutrofily, y y y, y lymfocyty, eozinofily

b/ maligní buňky

Další metody: imunohistochemie, elektronová mikroskopie

Perkutánní biopsie pleury – necílená x cílená (pod UZ nebo CT)

Torakoskopie

Bronchoskopie

Empyém hrudníku

Přítomnost hnisu v pleurální dutině event. její části (empyema sacatum)

Stadia:

1/ exsudativní - otok pleury, tvorba řídkého exsudátu

2/ fibrinopurulentní – fibrinové nálety a depozita, hnisavý exsudát

3/ organizace – rozvoj fibrotoraxu

Průběh: akutní, subakutní, chronický (od 4.-6.týdne)

Cesta přenosu:

- a) přestup z okolí (50-60%) - pneumonie, bronchiektázie, absces plic, mediastinitida, subfrenický absces, hnisavá onemocnění hrudní stěny, páteře
- b) hematogenní přenos (1%) - tzv. primární empyém
- c) přímá inokulace (30-40%) – penetrující poranění hrudníku, pooperačně

Empyém se může šířit do plic, ale i do hrudní stěny (podkožní abscesy) event. na povrch hrudníku (empyema necessitatis)

Mikrobiální agens: aerobní a anaerobní bakterie (Str.pneumoniae, E.coli, Staph aureus Pseudomonady Bacteroides . aureus, Pseudomonady, Bacteroides) Mycobacterium tuberculosis Mykózy (vzácné, hlavně Aspergily)

Diagnostika

1/ Klinický nález:

- septický stav dušnost tlakové bolesti fyzikální nález ,dušnost, tlakové bolesti, fyzikální nález výpotku, vysoké hodnoty leukocytů, CRP, anémie, hypalbuminémie

2/ Zobrazovací metody:

- rentgen ultrazvuk po , ultrazvuk, počítačová tomografie obraz výpotku event. opouzdřeného či septovaného

3/ Pleurální punkce:

- iniciačně jantarový exsudát (pH<7 2 glukóza ,2, glukóza <2 2 ,2 mmol/l, vysoké hodnoty LDH, ADA ve výpotku) později hnis s cytologickým nálezem rozpadlých neutrofilů

Léčba

1/ Celková:

- antibiotická (antituberkulózní) terapie, tlumení kašle, bolesti

2/ Lokální:

- evakuace hnisu – hrudní drenáž s výplachy antiseptiky, aplikace fibrinolytik k zabránění vzniku fibrinových srůstů

3/ Chirurgická:

- otevřená drenáž s krátkou resekci žebra pleurostomie , pleurostomie exstirpace empyémového vaku, dekortikace pachypleury torakoplastika

PRIMÁRNÍ NÁDORY POHRUDNICE

- většinou vzácný nález

- jde o **difúzní mezoteliomy** – benigní nebo maligní

» **FIBRÓZNÍ TUMOR PLEURY** «

Solitární léze na parietální nebo viscerální pleuře, až 30 cm, nejč. mezi 40-70 lety věku, doprovodný hemoragický výpotek, terapie resekci tumoru

» **BENIGNÍ MEZOTELIOM** «

- je složen z fibrózních elementů

- je opouzdřený

- **nemá vztah k expozici azbestu**

→ *klinický obraz*:

- v 1/3 případů je v době obtíží asymptomatický
- u dalších se vyskytují **obtíže dýchacího ústrojí** (kašel, bolesti, dušnost), někdy nález paličkovitých prstů a artralgie

→ *RTG nález*: lokalizovaný útvar při hrudní stěně, u 10% **výpotek**

→ *diagnóza*: jednoznačně torakotomií

→ *terapie*: resekce nádorové masy je většinou obtížná pro invazivní růst do okolí

» **MALIGNÍ MEZOTELIOM** «

- histologicky klasifikován jako **epitelový (nejč.), fibrosarkomatózní nebo smíšený**

- 90% má vztah k **expozici azbestu** → doba latence od expozice do vlastní manifestace nemoci je dlouhá – **trvá až 30 let**, nejč. kolem 60. roku věku

→ *klinický obraz*: bolesti na hrudníku, dechové obtíže, kašel, B-příznaky (slabost, únava, úbytek hmotnosti, pocení, subfebrilie)

→ *fyz. nález* – odpovídá pleurálnímu výpotku

→ *Diagnostika*:

- *RTG nález*: přítomnost výpotku a ztlustění pohrudnice, mohou být změny ve smyslu **plicní fibrózy nebo pleurálních kalcifikací**, které odpovídají expozici azbestu
- hrudní punkce s cytologickým vyšetřením výpotku, biopsie pleury nebo diagnostická torakoskopie s HI vyšetřením

→ *diagnóza:*

- **pleuritický syndrom v kombinaci s bolestmi na hrudi a profesionální anamnéza (expozice azbestu)**
- dostatečné kvantum biptického materiálu při torakoskopii nebo torakotomii
- !!důležité odlišit od adenokarcinomu, bronchoalveolárního karcinomu nebo metastázy do pleury!!

→ *terapie:*

- chirurgická resekce je svízelná, jen u lokalizovaných forem a pacientů v dobrém stavu, parietální pleurektomie, extrapleurální pneumoektomie
- ozáření ani chemoterapie – po OP, paliativní (analgetické) při prorůstání do hrudní stěny
- pleurodéz – paliativní metoda k zabránění tvorby výpotku, aplikací různých látek dochází k chemickému zánětu pleury s následným slepením obou listů pleury k sobě
- pacienti **přežívají 6 – 12 měsíců od stanovení diagnózy**

METASTATICKÉ NÁDORY POHRUDNICE

- odpovídají histologickou skladbou primárnímu nádoru
- většinou jsou provázeny přítomností výpotku
- tzv. **karcinomatózní pleuritidy** tvoří **asi 1/2 všech výpotků**

→ *zdroj:* nádory plic, žaludku, prsu, ovaria, maligní lymfomy, ale i nádory jiných orgánů (ovarium, pankreas, ledviny)

→ *klinický obraz:* kombinace symptomů základního nádorového procesu + výpotek

→ *diagnóza:*

- cytologický nález nádorových buněk v pleurálním punktátu
- méně torakoskopie s pleurální biopsií, torakoskopie, bronchoskopie

→ *terapie:*

- závisí **na primárním nádoru**
- léčba základního onemocnění, symptomatická terapie (tlumení bolesti a kašle), hrudní punkce, hrudní drenáž, pleurodéz (abychom zabránili častým evakuačním punkcím s rychlým doplňováním výpotku, tak je možné **navodit zánik pleurální dutiny** → **intrapleurální i instilace talkem, tetracyklinem nebo přímo pleurální abrazí při VATS**)

44. KARCINOM PLIC

bronchogenní karcinomy – nádory průdušek i plicního parenchymu

- dělení:
 - **malobuněčný bronchogenní karcinom** - 20-25%
 - roste rychle, brzy vytváří vzdálené metastázy
 - senzitivní k chemoterapii a radioterapii
 - (20%) - ovískový/ kulato-buněčný/ vřetenobuněčný
 - lokalizace centrálně!!!
 - vysoká proliferační aktivita, velmi brzy meta (v období dg 2/3 nemocných již vzdálené mikrometa)
 - hormonální aktivita - paraneoplastické sy
 - **nemalobuněčné bronchogenní karcinomy** – 75-80%
 - pomalejší růst, příznivější pro chirurgickou resekci
 - senzitivita k chemoterapii a radioterapii je nižší
 - spinocelulární ca - nejčastější (35%), lokalizován centrálně při bifurkaci segmentálních bronchů
 - uzávěr bronchů, tendence k invazi do mediastinálních uzlin, přilehlé plicní tkáně
 - adenokarcinom - (30%) - lokalizace periferně bez souvislosti s bronchy
 - vznik často na terénu předchozího onemocnění (TBC, fibróza, pneumokoniózy - ca v jizvě)
 - !výskyt i u nekuřáků!
 - může postihovat pleuru
 - metastazuje brzy - játra, nadledviny, mozek
 - velkobuněčný karcinom - (15%) - málo diferencovaný, lokalizace na periférii, často nekrotizuje
- u mužů 2. nejvyšší incidence a nejčastější příčina úmrtí z nádorových onemocnění
- u žen – rapidní nárůst
- **endogenní příčiny**
 - zvýšená aktivita CYP450 – zvýšená tvorba kancerogenů z cigaretového kouře
 - snížená aktivita glutathion S-transferázy
 - chromozomové aberace (delece 3p21)
- **exogenní příčiny**
 - kouření, i pasivní
 - radon – rozpadový produkt uranové řady, v domech z podloží
 - azbest
 - loupenniny chromu, niklu, polyvinylchloridu

→ **prevence**

- **primární** (omezení vnějších faktorů)
- **sekundární** (vyhledávací metody zaměřené na rizikové skupiny)
- **chemoprevence** (snaha zabránit premaligním buňkám v progresi do stádia invaze - vitA, E)
- **klinický obraz** – jakmile se objeví příznaky onemocnění, je už karcinom v pokročilém stádiu
 - *intratorakální neboli lokální plicní příznaky* – přetrvávající nově vzniklý kašel, hemoptýza (při erozi bronchiální cévy), opakované záněty plic neregredující po ATB
 - lokálně pokročilý *ca* - bolesti na hrudi (při invazi do parietální pleury, svalstva, žeber nebo kůže), kruté bolesti HK při prorůstání do plexus brachialis (Pancoastův tumor), chraptot, syndrom horní duté žíly (otok obličeje a krku s cyanózou), polykací potíže, dušnost
 - extratorakální neboli metastatické – nejnápadnější příznaky při metastázích v CNS (neurologické či psychické poruchy), do skeletu (bolesti, patologické fraktury) a do kostní dřeně (anemie)
 - paraneoplastické – velmi časté
 - hyperkalcemie, hypofosfatemie při ektopické sekreci parathormonu
 - hyponatremie při inadekvátní sekreci ADH
 - Cushingův syndrom s hypokaliemií při ektopické tvorbě ACTH
 - příznaky kožní, neurologické, svalové a cévní

Diagnostika

- anamnéza
- fyzikální vyšetření – často normální, někdy oslabené až vymizelé dýchání, chrupky, trubicové dýchání, pískoty, vrzoty
 - vyšetření uzlin, jater

- zobrazovací metody
 - skiagram – zastínění buď v plicním parenchymu nebo v oblasti hilu
 - projasnění při rozpadu
 - rozšíření mediastina, deviace struktur mediastina, vyšší postavení bránice
 - pleurální výpotek, obraz atelektázy
 - CT plic mediastina – vyšší rozlišovací schopnost
 - stanovení rozsahu, prorůstání, zhodnocení uzlin (do 1 cm nepatologické)
 - MR – přesnější rozlišení infiltrace nádoru do měkkých tkání
 - PET – pozitronová emisní tomografie – zobrazí nádor, postižené uzliny i vzdálené metastázy
 - UZ vyšetření břicha a retroperitonea
 - scintigrafie skeletu – stanovení kostních metastáz, u malobuněčného patří do základního stagingu
 - CT mozku
 - sternální punkce, trepanobiopsie
- metody k histologickému nebo cytologickému ověření
 - bronchoskopie – odebrání materiálu klíšťkami, kartáčkem, aspirační cévkou, laváží
 - mediastinoskopie – při uložení tumoru v předním mediastinu
 - videotorakoskopie – biopsie, resekce části plicního parenchymu
 - cílená transparietální biopsie
 - cytologické vyšetření sputa
- nádorové markery bronchogenního karcinomu
 - CEA – karcinoembryonální antigen
 - TPA – tkáňový peptidový antigen
 - SSC – antigen skvamózního ca
 - NSE – neuron specifická enoláza

staging nádorů plic

- **st I.:** T1, N0, M0/T2, N0, M0 → u NSCLC má chirurgická th kurativní účinek
- **st II.:** postižení **uzlin na ipsilaterální str.** (T1, N1, M0 / T2, N1, M0)
- **st IIIa.:** **rozsáhlý nádor** (T3, N0, M0/T1-3, N2, M0) → **pneumonektomie**
- **st IIIb.:** T4/jakékoliv T a N3 → inoperabilní
- **st IV.:** vzdálené meta → inoperabilní
- *u malobuněčného ca puze st I. (limited disease) a vše ostatní (extensive disease)*

Léčba nemalobuněčného karcinomu

- Ia – chirurgický resekční zákrok, žádná další léčba
- Ib, IIa, IIb, IIIa – chirurgické řešení s následnou adjuvantní chemoterapií
- IIIb – inoperabilní stádium, naděje na úplné vyléčení je malá
 - systémová chemoterapie se souběžnou nebo následnou zevní radioterapií – zmenšení nádoru
- IV – systémová chemoterapie s paliativním záměrem, radioterapie ke zmírnění symptomů
- biologická léčba – inhibitory tyrozinkinázy (erlotinib a gefitinib), monoklonální protilátka proti receptoru vaskulárního endoteliálního růstového faktoru – bevacizumab
- paliativní léčba

Léčba malobuněčného karcinomu

- **!!!doba přežití neléčených 6-17T**
- **!!!vzdálené mikrometa v době dg** → inoperabilní
- základ – chemoterapie, radioterapie cílená na tumor a metastázy, preventivní ozáření mozku
- chemoterapie i u st. I - první linie – cisplatina, karboplatina
 - **kombinovaná** (cyklofosfamid, adriamycin, etopozid, vinkristin, vinblastin)
- radioth - doplněk chemoth (40Gy), profylaktické ozáření CNS

prognóza

- špatná, 5-leté přežití 3-9%
- **téměř 2/3 v okmažiku dg inoperabilní**
- prognostické faktory
 - histo typ + rozsah (dlaždicobuněčný - 5leté přežití: T1,M0,N0~60%, T2,N0,M0~40%, T1/2,N1, M0~20%; malobuněčný ca - remise v 80% 11 měsíců, dlouhodobé přežití 10%)
- celkový stav pacienta, věk, pohlaví (ženy mají příznivější prognózu)
- stav imunity (↓lymfo a negativní kožní testy - špatná prognóza)

Jiné epitelální

bronchiální adenom (benig.)

- vrchol výskytu **30-40**
- lokalizovaný **centrálně** (RTG často němé)
- pomalu rostoucí
- v lumen bronchu → **uzávěr bronchu, atelektáza, recidivující pneumonie**
- vznik **bronchiektázií**, krvácení do plic
- **možnost maligního zvratu**

karcinoid

- **30-40** bez rozdílu pohlaví
- kouření nemá vliv na jeho vznik
- centrálně **polypoidní hypervaskularizovaný útvar** promínající do lumen bronchu
- ze **světých b bronchiálního epitelu**
- patří k **APUD-tumorům**
- potenciálně maligní
- **klinický obraz**
 - sy bronchiální obstrukce (teplota, kašel, bolesti), v 50% hemoptýza, **karcinoidový sy** (flush, nauzea, vomitus, hypotenze)
 - RTG - centrální lokalizace se známkami **obstrukce** (pneumonitida, atelektáza), na periferii solitární uzel s laločnatým okrajem
- **terapie**
 - bez meta - chir
 - meta - aktino, chemoth

adenoidně cystický ca (cylindrom)

- meta perineurálně → špatná prognóza

Mezenchymální

benigní

- chondromy (ben hamartomy) - u 20% kalcifikace (známka benigní afekce)
- osteomy
- lipomy
- fibromy
- leiomyomy (endobronchiálně)

maligní

- sarkom (vzácně)

Sekundární - meta

- lymfangoitis carcinomatosa - lymfogenní meta zejména u **ca žaludku a prsu**
- hematogenní meta - **osteosarkom!**
- ca štítné žlázy

TNM klasifikace

T – primární nádor

TX – nelze hodnotit

T0 – bez příznaků přítomnosti nádoru

Tis – karcinoma in situ

T1 – nádor ≤ 3cm, je obklopen plicní tkání, nebo pleurou

T2 – nádor je >3cm a zároveň ≤7cm, nebo prorůstá do viscerální pleury, podmiňuje atelektázu nebo postihuje hlavní bronchus

T3 – nádor je >7cm, nebo se šíří do hrudní stěny, bránice, frenického nervu, pleury, perikardu

T4 – šíření do mediastina, srdce, velkých cév, průdušnice, nervus laryngem recurrens, jícnu, obratlů

N – regionální lymfatické uzliny

NX – není možné hodnotit

N0 – bez metastáz

N1 – metastázy v ipsilaterálních peribronchiálních nebo hilových uzlinách

N2 – metastázy v ipsilaterálních mediastinálních nebo subcarinálních uzlinách

N3 – v kontralaterálních uzlinách

M – vzdálené metastázy

MX – nelze hodnotit

M0 – nejsou přítomny

M1 – přítomny

45. NÁDORY MEDIASTINA A BENIGNÍ NÁDORY PLIC

NÁDORY MEDIASTINA

A/ pravé tumory: obsahují nádorové buňky

B/ nepravé tumory: jeví se jako tumory, ale neobsahují nádorové buňky

cysty bronchogenní, cysty perikardiální, cysty enterogenní, cysty ductus thoracicus, retrosternální struma, aneurysma, hernie jícnové, žaludeční a diafragmatické, divertikly a achalázie jícnu, hrudní meningokéla paraspinnální abscesy, paraspinnální abscesy, benigní lymfadenopatie – sarkoidóza, silikóza, TBC, nespecifické záněty

- benigní a maligní procesy v mediastinu
- anatomie mediastina:
 - **přední mediastinum** (anterosuperior) – ohraničeno nahoře krční oblastí, dopředu sternem a dozadu předním listem perikardu a velkými cévami
 - **střední mediastinum** – mezi mediastinem předním a zadním
 - **zadní mediastinum** – prostor od zadního listu perikardu k přední ploše páteře
- obvyklé afekce v jednotlivých oddílech mediastina:

<i>přední mediastinum</i>	<i>střední mediastinum</i>	<i>zadní mediastinum</i>
• tymus (hyperplazie – thymom) • retrosternální struma • lymfom (metast. lymfadenopatie) • aneurysma aorty • teratom	• lymfom (metast. lymfadenopatie) • perikardiální cysty (bronchogenní ca) • tumory trachey	• bronchogenní cysty (hiát. hernie) • neurogenní nádory • aneurysma aorty • afekce jícnu (nádory) • feochromocytom • paragangliomy, gynglioneuromy

→ *klinický obraz*:

- 1/2 nádorů odhalena **náhodně** při RTG hrudníku → zcela asymptomatické a většinou benigní !! pro riziko různých komplikací musí být každý diagnostikovaný patologický útvar v mediastinu odstraněn!!
- u symptomatických nádorů má pacient **kašel, dušnost, recidivující respirační infekce, dysfagii nebo tlak až bolest na hrudi, hemoptýza** → tyto nádory většinou **maligní!!**
- nádory mediastina mohou působit též **syndrom horní duté žíly, Hornerův syndrom, popř. systémové příznaky** (myastenie, hypertenze, hyperkalcémie)
- celkové B-příznaky nádorových onemocnění

→ *povahu nádoru lze orientačně zjistit i podle lokalizace*:

» přední mediastinum

- thymom, nádory štítné žlázy a příštítných tělísek, teratomy, seminom, embryonální karcinom a lymfom

» střední mediastinum

- maligní lymfomy, uzlinové metastázy karcinomů, bronchiogenní cysty

» zadní mediastinum

- neurogenní nádory z periferních nervů (neurofibrom, neurosarkom), ze sympatických ganglií (ganglioneurom, neruoblastom, sympatoblastom) a z paraganglií (feochromocytom, chemodektom)

→ *diagnóza*:

- na prvním místě **zobrazovací metody**
 - předozadní a boční RTG snímek (orientační hodnota)
 - sonografie
 - CT hrudníku, MR
 - doplňkové metody, např. scintigrafie štítné žlázy radiojódem ¹³¹I
- **invazivní metody**
 - bronchoskopie, mediastinoskopie, popř. mediastinotomie s možností biopsie
- biochemické vyšetření
 - stanovení některých **nádorových markerů**

→ *terapie*:

- závisí na druhu nádoru a jeho pokročilosti
- na prvním místě chirurgická léčba
- thymomy jsou radiosenzitivní i chemosenzitivní
- paliativní léčba – stenting trachey, tracheostomie, stenting HDŽ
- nejúčinnější jsou režimy obsahující **cisplatinu**

BENIGNÍ NÁDORY PLIC

- tvoří 10 % plicních nádorů
 - bronchiální adenom
 - hamartom
 - chondrom
 - chondrohamartom – nejč.
 - leiomyom
 - hemangiom
 - lipom
 - fibrom
- terapie
 - chirurgická
 - bronchoskopická

46. VYŠETŘOVACÍ METODY CHOROB TRÁVICÍ TRUBICE

- **anamnéza** – bolest, zvracení, hubnutí, chuť k jídlu, potíže se stolicí nebo nadýmáním, příměsi ve zvracích i stolici, jejich barva, nezvyklý zápach, konzistence
 - užívání léků
 - RA
- **Fyzikální vyšetření** – pohmat, poklep, poslech břicha
 - zvětšení jater nebo sleziny
 - bolestivá místa, barva kůže, stav jazyka i očí
 - vyšetření konečníku
- **Vyšetření krve** – KO a biochemie
 - krevní ztráty (anemie), zánět (leukocytóza), CRP
 - jaterní testy
 - zvýšená glykémie, cholesterol, tumorové markery, vyšetření protilátek (lepek)
- **Ultrazvuk** – dostupný, neškodný, levný při velké výtěžnosti
 - závislé na kvalitě přístroje a zkušenostech lékaře
 - nejlépe zobrazitelné parenchymové orgány – játra, žlučník, slezina, ledviny, slinivka
 - průchod omezen střevním plynem
 - endosonografie – zavedení sondy do tělních dutin
 - intramurální nádory, stenózy, anatomózy..
- **Endoskopie** – sledování trávicí trubice zevnitř kamerou
 - ezofagoskopie, gastrokopie – zavedení ústy
 - kolposkopie – konečníkem
 - možnost odběru materiálu pro mikroskopické a biochemické vyšetření, léčba
- **RTG** – snímek břicha – poloha břišních orgánů, plyn i mimo trávicí trubici, zvápenatění
 - kontrastní vyšetření – suspenze síranu barnatého, sleduje se průchod látky
 - vyšetření jícnu a žaludku vestoje, tenkého a tlustého střeva vleže
 - rozšíření trávicí trubice, výchlípky, polypy, peristaltika
 - dvojí kontrast – baryová suspenze a plyn
- **ERCP** – zobrazení žlučových a pankreatických vývodných cest
- **CT** – kontrastní látka per os a i.v.
 - nádory
- **MR**
- **Vyšetření stolice** – kultivace, odhalení krve u ca kolorekta
- **Dechové testy** – podání značených látek do těla, kontroluje se koncentrace vodíku a izotopů uhlíku ve vydechovaném vzduchu – poruchy vstřebávání látek v tenkém střevě
- **Scintigrafie** – gama kamera sleduje průchod potravy značené radionuklidem trávicí trubicí
 - poruchy hybnosti
 - jícen – funkční poruchy motility, dysfagie
- **PET** – nádory, metastázy
- **Manometrie jícnu** – sleduje tlakové změny v jícnu – achalazie, spazmy jícnu
- **pH metrie** – stanovení prostředí v jícnu, posouzení GER
- **biopsie** – jaterní, střevní

47. NEMOCI SPOJENÉ S OBSTRUKCÍ JÍCNU (BENIGNÍ A MALIGNÍ NÁDORY JÍCNU)

Membrány a prstence

- **Prstence**
 - blánité prominence po obvodu jícnu tvořené sliznicí, podslizniční a svalovou vrstvou
 - mohou způsobovat dysfagii, je-li vnitřní průměr menší než 13mm
 - nejčastější je Schatzkiho prstenec – dolní jícen
 - dg – endoskopie, rtg vyšetření s baryovou suspenzí
- **Membrány**
 - ze sliznice a submukózy, promínuje do lumen
 - v oblasti horního jícnového svěrače při sideropenii – **Kelly-Patersonův sy** = Plummerův-Vinsonův sy
 - také u Sjögrenova sy - jícnové membrány – průkaz speciální RTG metodou (Waldenström a Kejlberg)

Difúzní jícnový spasmus

- intermitentní dysfagie, náhlá ostrá bolest na hrudi špatně odlišitelná od acinózní
- dg – RTG s kontrastní látkou, manometrie

Benigní nádory jícnu

- nejčastější – mezenchymální – leiomyom, fibrom, lipom
- asymptomatické, často vedlejší nález při endoskopii
- méně často způsobují krvácení do GIT
- dg. – endoskopie s biopsií, endosonografie – rozsah postižení, CT
- terapie – endoskopické odstranění, chirurgická elize

Maligní nádory

- karcinom jícnu
- RF – kořeněná jídla, alkohol, nikotin, nitrosaminy, obezita
- prekanceróza – Barrettův jícen, striktury jícnu po poleptání, Plummer-Vinsonův nebo Kelly-Pattersonův syndrom
- geografické rozdíly
- muži (vyšší věk)
- APC, p53, DCC
- výskyt
 - **zvýšené riziko: onemocnění s vleklým městnáním obsahu nad překážkou** (benigní stenóza z GER, achalazie, korozivní ezofagitida), **Barrettův jícen, Sjögrenův sy, Kelly-Patersonův sy**
- histologie
 - **90% spinocelul.**, pak adenom (nárůst)
- klinika
 - progredující několikátý denní dysfagie – pozdní projev, kdy nádor postihuje více než dvě třetiny obvodu jícnu
 - odynofagie, zvracení (pozdní), chrapot, váhový úbytek, kachexie, regurgitace s aspirací a plicními komplikacemi
 - hemateméza z exulcerovaného nádoru
- diagnóza
 - **endoskopie**
 - **kartáčová cytologie**
 - **endo USG** – posouzení hloubky invaze a postih uzlin
 - doplňující: RTG pasáž a CT hrudníku
- terapie
 - resekce po posouzení endosono – bez generalizace a operačního rizika, náhrada jícnu se pak provádí tubulizovaným žaludkem
 - spinocel. – **RADIOSENZITIVNÍ** (radio + chemo)
 - adenoca – necitlivé (pouze chemo)
 - zachování pasáže
 - jícnová endoprotéza
 - **nekrotizace tumorózních mas** endoskop. **aplikovaným polycodanolem** nebo **alkoholem**
 - endoskopicky **laser**
 - samoexpandibilní **stent** z kovového pletiva
 - PEG – včas! úplná obturace je kontraindikací!

48. MOTORICKÉ PORUCHY JÍCNU, DIVERTIKLY A ZÁNĚTY JÍCNU, HIÁTOVÉ HERNIE

1) Motorické poruchy jícnu

- narušení fyziologické motorické funkce jícnu
- *primární dysmotilitní stavy* – achalázie jícnu, difúzní spasmus jícnu, louskáčkovitý jícen, hypertenzní dolní jícnový svěrač, nespecifická dysmotilita jícnu
- *sekundární poruchy motility* – při systémových onemocněních pojiva (sklerodermie, dermatomyozitida), u DM, alkoholismu, neuromuskulární onemocnění (myastenie, ALS, mozkové nádory, RS, parkinson..), vertebropatie, nad překážkou
- projevy:
 - dysfagie – stálá, intermitentní a paroxysmální
 - horní – vážne posun z úst do hltanu až do horní třetiny jícnu s rizikem aspirace
 - dolní – sousto vážne v distálních dvou třetinách
 - paradoxní – vážne polykání tekutin, nikoliv tuhé stravy, projev funkční neuromuskulární poruchy při chalazii
 - odynofagie
 - bolest na hrudi
- DG – ezofagogasrtoduodenoskopie a kontrastní RTG, manometrie, scintigrafie

Achalázie

- vzácné, neznámá etiologie
- narušená relaxace dolního jícnového svěrače, chybění peristaltiky, zvýšený klidový tlak dolního svěrače
- obstrukce distálního jícnu s městnáním stravy a slin, rozvoj dilatace
- degenerativní změny nebo **úplná ztráta ganglií buněk Auerbachova plexu**, změny vagové in. – **DENERVACE SVALOVINY JÍCNU**
- pseudoachalázie – podobný klinický obraz na podkladě jiné choroby, nejčastěji karcinomu jícnu
- Chagasova nemoc.....Trypanosoma cruzi
- klinika
 - kterýkoliv věk (ale 20 – 40 je peak)
 - kompenzované stadium, pak hypertrofie svaloviny + neperistaltické stahy; pak dilatace, atrofie, kontrakce mizí
 - dysfagie, bolesti na hrudi
 - regurgitace, aspirace, noční kašel!
 - **megaesofagus**
- diagnostika
 - RTG polykacího aktu, endoskopie
 - **manometrie**
 - ztráta perist. vln, porucha relaxace DES (jeho normální nebo zvýšený tonus)
- dif dg
 - vyloučit maligní stenózu/zánětlivou
 - obtížná dif mezi ostatními motorickými poruchami
- terapie
 - **HELLEROVA EXTRAMUKÓZNÍ KARDIOMYOTOMIE** (laparo) nejlépe doplněna **fundoplikací** (kvůli častému vzniku refluxu)
 - endo aplikace **botulotoxinu** do oblasti DES
 - pneumatická dilatace
 - enormně dilatovaný jícen – **resekce jícnu a jeho náhrada střevem**
 - léky – nifedipin, nitráty, prokinetika

Difúzní spasmus jícnu

- klinika
 - **retrosterenní bolest anginózního charakteru**
 - i v noci
 - provokace emocemi nebo také teplotou pokrmu
- diagnostika
 - **kadeřavý jícen na RTG**
 - manometrie jícnu, případně scinti
 - prolongované neprostupující kontrakce
- terapie jako u achalázie

2) Neklasifikovatelné primární poruchy motility (1/4 všech prim. poruch)

3) Sekundární poruchy motility

- systémová sklerodermie (mírná dysfagie, GER)
- dermatomyozitida (horní dysfagie) – také PARANEO DERMATOMYOSITIDA
- amyotrofická laterální skleróza
- m. Parkinson
- polyneuropatie
- myastenia bulbární léze
- presbyesofagus (ale má jiné příčiny než stáří)
- globus (dříve globus hystericus, dnes ale není nahlížen jako psych. porucha, spíše jako určitý způsob reakce na zátěžové situace) – pocit kousku igelitu v krku

4) Divertikly

- výčlipky ve stěně jícnu
- pravé – tvořeny celou stěnou jícnu
- pseudodivertikly – výčlipky z mukózy procházející otvorem ve svalovině
- klinicky němé
- **trakční:** následek retrahujícího se mediastinálního procesu
- **epifrenický pulzní:** často projevem jiných motorických poruch (porušená koordinace)
- **Zenkerův:**
 - **nepravý** – příčinou je zvýšený tlak v hypofaryngu při polykacím aktu, zřetelná klinika
 - **riziko při endoskopii!**
 - dysfge HES
 - osoby starší 70 let (muži)
 - RTG
 - terapie: **krikofaryngeální myotomie**
 - endo: **koagulace můstku div. argnovou plazmou**

5) Záněty jícnu

- **refluxní choroba jícnu**
 - zpětný tok žaludečního obsahu do jícnu
 - reflexní ezofagitida – přítomny makroskopické známky zánětu
 - poškození v závislosti na pH a době expozice
 - zpomalená evakuace žaludku, hiátová hernie – zhoršující faktory
 - antirefluxní bariéry – dolní jícnový svěrač, dostatečný intraabdominální segment jícnu, bránice, frenoezofageální ligamenta, slizniční rozeta, Hissův úhel, lumenální očista (sekrece slin, primární a sekundární peristaltika)
 - RF – skladba jídelníčku, stravovací režim, léky (Ca blokátory, nitráty), kouření, kofein
 - klinika
 - **pyróza** – pálení žáhy
 - regurgitace
 - dysfagie, bolest na hrudi, odynofagie, říhání, zvracení, bolest v epigastriu
 - mimojícnové – chronický kašel, laryngitida, astma bronchiale, kazivost zubů, záněty hltanu, paranazálních dutin..
 - endo nález MŮŽE BÝT NORMÁLNÍ A NAOPAK „KLINICKY NĚMÝ“ (u 50% refluxů se makro změny neprokáží)
 - tíže esofagitidy – **SAVARY-MILLER** – 4 stupně, poslední je Barrettův jícen (ulcus, fibróza, stenóza, metaplazie)
 - **tíže ezofagitidy podle Savaryho - Millera**
 - 1. *stupeň* – nesplývající eroze, jednotlivé nebo mnohočetné erozivní léze
 - 2. *stupeň* – splývající eroze nepostihující celý obvod
 - 3. *stupeň* – splývající, postihující celý obvod
 - 4. *stupeň* – chronické léze: ulcus, stenóza, fibróza stěny, metaplazie cylindrickým epitelem (Barrettův jícen)
 - nutná histologie!
 - **24-h ph-metrie!** nebo scinti
 - dif dg – angina pectoris, pept. vřed, sekundární projevy syst. onemocnění
 - komplikace – stenóza jícnu (fibrózní, edematózní, spastická)
 - **BARRETTŮV JÍCEN** – **metaplazie dlaždicového epitelu sliznice jícnu cylindrickým epitelem až daleko nad Z zónu** (má alespoň v některých úsecích intestinální charakter); **RIZIKO MALIGNITY**; častý **duodenogastroesofageální reflux – žlučové kyseliny se zřejmě také podílejí na vzniku Barrettova jícnu**
 - riziko pro vznik adenokarcinomu

- **vřed jícnu**
 - **Barrettův vřed** – segment s cyl. epitelem
 - **marginální (junkční) vřed** – na rozhraní dvou epitelů, častější
- obstrukce potravou (spasmus nebo jizevnatá striktura)
- **adenokarcinom** – často v Barrettově jícnu
- terapie
 - úprava stravovacích návyků
 - **antagonisté H2** rec. (ale velké dávky – ranitidin, famotidin)
 - **PPI** - omeprazol, pantoprazol - priorita
 - **prokinetika** (metoclopramid, domperidon, itoprid)
 - **antacida**
- protektivní účinek střední až těžké gastritidy proti vzniku esofagitidy (*Helicobacter* nekolonizuje jícnový dlaždicový epitel)
- chirurgická terapie – vážné nebo nelepšící se stavy, mladí jedinci
 - **plastika hiátu s fundoplikací – dle Nissena-Rossettiho (laparo)**
- **endoskopická muzektomie** (dysplazie, také časně intramukózní stadia adenocarcinomu) – dostává se dnes do popředí a možná bude v budoucnu úplně nahrazovat preventivní resekci jícnu
- **korozivní esofagitida**
 - poleptání kyselinami nebo louhy (fenoly), také aminobisfosfonáty (alendronát), také KCl, tetracykliny
 - esofagoskopie až **7. den!!!**
- **mykotická esofagitida**
 - soor, moniliáza, kandidóza, oportunní infekce
 - antimykotika – nystatin, ketoconazol, fluconazol
- **herpetická esofagitida**
 - oportunní
 - případně cytomegalovirová

6) Hiátové hernie

- herniace části žaludku do hrudníku esofageálním hiátem
- dříve se h. h. připisovaly epigastrické obtíže, ale dnes se ví, že zdrojem obtíží není – je jím ale GERD
- **téměř u všech nem. s vyjádřenou refluxní esofagitidou se prokáže hiátová hernie!**
- **ale jen u malého procenta lidí s hiátovou hernií vzniká refluxní nemoc jícnu!**
- chirurg. řešení – jen při závažném průběhu esofagitidy
- **paraesofageální kýla**
 - vzácný
 - řihání, tlak u srdce, anémie z chronické ztráty krve
 - eroze, vředy
 - **vhodná je operace i asymtom. jedinců**
- **smíšená hiátová hernie**
- **skluzná jícnová kýla**
 - přes 50 let **více než 50 % osob**
 - sdružená s GER
 - chirurg. jen u závažného stavu

7) Traumatické léze jícnu

Boerhaavenův sy

- spontánní ruptura jícnu při namáhavém zvracení
- nesmírně vzácný

Malloryho-Weissův sy

- krvácení **různé intenzity z lacerace sliznice v g-e junkci**
- důsledek úporného zvracení, častou příčinou je alkohol
- příčina až 5% krvácení z horní části trávicí trubice

49. ŽALUDEČNÍ DYSPEPSIE, AKUTNÍ I CHRONICKÁ GASTRITIDA A GASTROPATIE

Dyspepsie

- soubor nepříjemných pocitů, které charakterizují poruchy trávení
- dělení podle původu:
 - **organická** – způsobená organickým onemocněním trávicího ústrojí (zánět, nádor)
 - **sekundární** – základní onemocnění mimo trávicí ústrojí
 - u kardiovaskulárních, metabolických a endokrinních chorob
 - nežádoucí účinek léků – nesteroidní antirevmatika, cytostatika, antibiotika
 - příznak intoxikace – těžké kovy
 - **funkční** – příznaky původem z trávicího ústrojí, které nejsou vysvětlitelné strukturálními nebo biochemickými abnormalitami
 - orgánová neuróza, psychosociální vlivy, porucha regulace motility, sekrece
 - hyperstenické poruchy – pyróza, zvracení
 - hypostenické poruchy – předčasná plnost, tlak a pocit plnosti, nauzea, dysmotilita
- podle průběhu:
 - **akutní** – vymizí do dvou až čtyř týdnů, původ infekční nebo alimentární
 - **chronická** – nejčastěji funkční
- podle lokalizace:
 - **horní (žaludeční)** – při dominující žaludeční symptomatologii
 - **dolní (střevní)**
 - **dyspeptický syndrom** – celé trávicí ústrojí

Horní dyspepsie

- bolest v horní části břicha, pocity tíhy
- dyskomfort – pocit nedosahující bolesti
- pachuť v ústech (hořkost)
- foetor ex ore
- aerogastrie – nadměrné hromadění vzduchu v žaludku
- říhání
- dysfagie – porucha polykání
- formy:
 - dráždivý žaludek – zvýšená dráždivost, hypertonie, projevující se jako křečovitá nebo palčivá bolest, pyróza, říhání, kyselá regurgitace
 - chabý žaludek – ochablost, hypotonie – pocit tlaku a plnosti po jídle, nauzea, nechutenství
 - neúplné a zvláštní příznaky – říhání a pálení žáhy, zápach z úst
- terapie
 - psychiatrická, dieta
 - **H₂ ant., PPI, muskulotropní spazmolitika** (drotaverin), **PASY-lytika** (butylskopolamin), **prokinetika**
- odynofagie – bolestivé polykání
- pyróza
- regurgitace
- časná sytost
- postprandiální plnost
- nauzea
- pocit na zvracení, zvracení, nechutenství

Akutní gastritida (=gastroenteritida) (akutní/alimentární indigesce)

- akutní stavy se zřetelnou žaludeční symptomatologií
- jedná se spíše o **zmatek v označení**, tento název (akutní gastr.) lze použít jen **jako vstupní diagnózu**
- přijatelné označení jen pro velmi krátkou dobu trvání
- raději volit méně určitý termín – akutní dyspepsie, akutní/alimentární indigesce
- většinou reflexní porucha motility
- formy:
 - akutní hemoragická gastritida – difúzní zánětlivá reakce na různé zevní noxy (alkohol, aspirin, nesteroidní antiflogistika, glukokortikoidy..), komplikuje celkově těžké stavy (šok, sepse, polytrauma, popáleniny..)
 - akutní korozivní gastritida – způsobená silnými kyselinami nebo louhy
 - akutní neutrofilní gastritida – akutní fáze infekce *Helicobacter pylori*
- klinický obraz:
 - tlak v epigastriu, nechutenství, říhání, nauzea, nadmutí, flatulence, kolika, průjem
 - **palpační citlivost** lokální (epig) nebo difúzní
 - trvání: **hodiny až dny**
- terapie
 - klid na lůžku, dieta první dva dny (vyloučení potravy), pozvolná realimentace
 - spasmolytika (buskopan), prokinetika
 - antidiaroeika, střevní desinficiencia
 - rehydratace

Chronická gastritida

- už to není klinická diagnóza, **JEN HISTOLOGICKÁ DIAGNÓZA**
- **tíže poškození žaludeční sliznice a tíže symptomů nekorelují!, taktéž nekoreluje endoskopický a histologický obraz!**
- nad 50 let má **jen 20 %** osob normální žaludeční sliznici
- v 80% případů je etiologie chronické gastritidy infekce helicobacter pylori
- typy:
 - difúzní astrální gastritida (typu B)
 - je způsobena infekcí H.pylori
 - difúzní korporální atrofická gastritida (AI, typu A)
 - autoimunitní destrukce indických žlázek
 - spojeno s achlorhydrií, hyperplázií G-buněk (s hypergastrinémií) a enterochromafinních buněk
 - multifokální atrofická gastritida (typu AB)
 - 80% chronických gastritid
 - při chronické infekci H.pylori
 - může být prekancerózou
 - jiné dělení:
 - superficiální
 - atrofická
 - atrofická s intestinální metaplázií
- DG – histologická
 - nejméně dvě biopsie z antra, 2 biopsie z těla
 - endoskopicky někdy normální obraz
- terapie
 - eradikace H. pylori
 - bismutové přípravky (bismuthsubcitrát) – eliminace H. pylori
 - subst. B 12

Gastropatie

- nezavazující označení pro stavy, kde zánětlivá povaha a původ změn není prokazatelný

Hemoragická gastropatie

- hemoragická (erozivní) gastritida
- **jeden z nejčastějších zdrojů krvácení do GIT**
- etiologie
 - různé
 - **NSA, šok, polytrauma, sepse, popáleniny**
 - často **idiopatická** hemoragická gastropatie
- patogeneze
 - komplexní mechanismus
 - regulační porucha žaludeční cirkulace (otevření av spojek na rozhraní sliznice a submukózy → jejich porušení → eroze)
- klinika
 - krvácení, hematemeza, meléna
- dg
 - **ENDO – časně, ve fázi krvácení (DO 48 HOD!!!) – „KRVAVÝ PLÁČ SLIZNICE“**, petechie po prodělaném krvácení, povrchové defekty kryté hnědočerveně zbarvenou sraženou krví
 - **VŠECHNY ZMĚNY MOHOU RYCHLE ZMIZET!!!**
- prognóza
 - nejistá, ale u polékového krvácení dobrá
- terapie
 - **PREVENCE!**
 - léky tlumící sekreci, nebo stimulující rezistenci sliznice
 - včasné komplexní ošetření

Aftózní gastropatie (nevhodné: „erozivní gastritida“)

- v terminologii nejasnoti
- popisný termín „afta“
- difúzní výsev aft: **„gastritis varioloformis“**
- etio, pato
 - neobjasněny
 - někdy provázejí vřed – Helicob?, snad i NSA? viry?

- klinika
 - někdy potíže dyspeptické, vředové
- dg
 - endo
 - afty nebo i minus na sliznici
 - lokalizace aft na zduřelé slizniční řase – „**chapadlo chobotnice**“, někdy na slizniční prominenci – „**aftózní papula**“
- dif fg
 - ca (BIOPSIE!!!)
 - tumorózní infiltrace – zduřelá reziduální řasa po vyhojení afty
 - m. Crohn
- průběh
 - různý, rychlé vyhojení i týdny
- terapie
 - eradikace H. p., léčba dyspepsie

Gastropatie indukovaná NSA

- soubor změn, které vznikají v důsledku působení nesteroidních antirevmatik na sliznici GIT
- měny ale i jinde v GIT, i když v žaludku nejvíce (enterokolopatie)
- patogeneze
 - **NSA účinek lokální** – prolomení slizniční žaludeční bariéry, nekróza, zpětná difúze H⁺ iontů, léze submukózních cév
 - **NSA účinek systémový** – inhibice COX (snížení tvorby Pg E1 a E2) – oslabení projektivních žaludečních dějů
 - snad i stimulace lipooxygenáz – tedy tvorba radikálů
- klinika, dg
 - endoskopie, není korelace mezi obtížemi a nálezem! (**němé léze**)
 - dyspeptické obtíže – anorexie, říhání, nauzea, pocit dyskomfortu
 - anémie
 - GER projevy
- dif dg
 - anamnéza
 - délka léčby a počet tablet není rozhodující, rozhoduje vnímavost jedince – někdy stačí i malé množství
 - nepřítomnost H.p.
- terapie
 - **vysazení nebo nahrazení NSA** (parenterální aplikace nic neřeší!)
 - **PPI – lék volby!!!**
 - potlačení žaludeční sekrece (vyšší dávky), užít také **misoprostol** (synt. analog Pg)
- stále častější onemocnění, nejhorší je **spojená terapie s ASA** (i v antiag. dávce)

Kongestivní gastropatie

- cirkulační etiologie z městnání krve ve splachniku
- **selhání PS, portální hypertenze**
- edematózní, zarudlá sliznice, drobné subepiteliální výrony – **FRAGILNÍ SLIZNICE**
- endoskopie

Gastropathia gigantea = MÉNÉTRIEROVA NEMOC

- obrovité řasy – **hyperrugozita žaludku**, hyperplazie povrchového epitelu prodloužením jamek
- zařazení je obtížné, ani záněty, ani nádory
- etio, pato
 - **foveolární hyperplazie**
 - H.p.?
- klinika
 - nepříznačné
 - bolest v epig.
 - nausea, úbytek hm., **edémy z hypoproteinemie**, jsou **ZTRÁTY BÍLKOVIN**
- dg
 - endo, RTG
 - BIOPSIE
 - exudativní gastropatie, **ztráty Ig všech tříd (u NS jen IgG!!!)**
- **vyšší výskyt ca!**

50. PEPTICKÝ VŘED ŽALUDKU A DUODENA

- slizniční defekt, který proniká nejméně pod muscularis mucosae 5-20 mm
- vyskytuje se v GIT všude tam, kde je HCl – jícen, žaludek, duodenum, nebo v Meckelově divertiklu → lokalizované samonatrávení sliznice peptickou aktivitou vlastní žaludeční šťávy
- dělení:
 - vředová choroba žaludku a duodena – hlavní příčinou je zánět sliznice (gastritida) vyvolaný **Helicobacter pylori**
 - vředy sekundární – H. pylori negativní
 - lékové – nejčastější, gastropatie z nesteroidních antirevmatik
 - stresové – při polytraumatech, těžkých popáleninách (Curlingův), po náročných operacích, po operacích mozku (Cushingův)
 - endokrinní – Zollinger-Ellisonův syndrom, hyperparatyreóza
 - hepatogenní – 40x vyšší riziko u cirhózy
 - při respirační insuficienci
 - stařecké
- kde není kyselina, není vřed – **nezbytná je přítomnost HCl**
- **faktory agresivní**, které přispívají ke vzniku vředu:
 - acidopeptický účinek žaludeční šťávy
 - Helicobacter pylori – vyvolává gastritidu, z urey v žaludeční šťávě tvoří amoniak, což chrání bakterii před HCl
 - ulcerogenní vliv léků
 - vliv duodenálního sekretu se žlučovými kyselinami
 - kouření
 - porucha mikrocirkulace v žaludku
- **projektivní mechanismy**
 - normální skladba a množství žaludečního hlenu
 - mikrocirkulace v žaludeční sliznici
 - sekrece hydrogenuhličitanů
 - regenerace buněk žaludeční sliznice
 - normální sekrece prostaglandinů
- v naprosté většině vzniká na slizničních rozhraních
- dělení:
 - **Duodenální** – 20 – 40let
 - projevy – epigastrická bolest ve střední čáře, příp. napravo, nalačno, i v noci
 - bolest ustupuje po jídle nebo po antacidech
 - pyróza, regurgitace, říhání, zácpa
 - zvýšení hmotnosti kvůli častému příjmu potravy
 - **žaludeční** – střední a starší věk
 - bolest po jídle
 - ostatní projevy jako u duodenálního vředu
- DG:
 - A, potíže
 - endoskopie – nejspolehlivější, základní metoda
 - biopsie žaludeční sliznice → odlišit Ca!
 - laboratorní vyšetření – stanovení gastrinu v séru pro diagnostiku Zollinger-Ellisonova syndromu
 - vyšetření na přítomnost H. pylori v histologických řezech (rychlý ureázový test na odběru při biopsii)
 - stanovení specifického antigenu H. pylori ve stolici
- komplikace:
 - **krvácení** – projevuje se jako hemateméza nebo meléna
 - spouštěcím mechanismem je velmi často požití salicylátů nebo nesteroidních antirevmatik
 - **penetrace** – postupné prohlubování vředu, který proniká celou stěnou žaludku nebo duodena do okolí
 - duodenální vřed nejčastěji penetruje do pankreatu
 - tvoří se srůsty s okolím, takže k perforaci do volné dutiny břišní nedochází
 - úporné bolesti vyzařující do zad
 - přínosné je rtg vyšetření

- **perforace** – jestliže vřed pronikne stěnou orgánu rychle a nedojde k adhezi s okolními orgány
 - do volné peritoneální dutiny nebo do adhezemi ohraničeného prostoru
 - náhlá prudká až krutá bolest, která je konstantní a neovlivnitelná
 - obraz akutní peritonitidy až šoku
 - nativní rtg – plyn u bránice
 - KI RTG s baryovou kaší
 - nutné chirurgické řešení
- **stenóza pyloru** – vzácně u duodenálního nebo pylorického vředu
 - zúžení je podmíněno edémem nebo fibrózou
 - pocit plnosti, zvracení
- terapie
 - potlačení kyselé sekrece a eradikace H. pylori
 - režimová opatření – fyzický klid, duševní klid a dostatek spánku, úprava stravy, aby byla dobře tolerovaná, omezení kouření, zákaz ulcerogenních léků
 - eradikace H.pylori – **inhibitory protonové pumpy** (omeprazol, pantoprazol) 7 – 10 dnů, 2x denně jedna tableta + 2 ATB
 - 1. volba **clarithromycin + ampicilin** (1. volba), azitromycin, tetracyklin, 2x denně 7 dní
 - 2. volba amoxicilin+ metronidazol
 - u sekundárních – eliminace vyvolávajícího faktoru
 - útlum sekrece – PPI, obvykle malé **dávky (20 g)**, u Z-El. sy velké (**až 60 g**); také H2 ant.
 - chirurgická léčba jen u komplikací

51. NÁDORY ŽALUDKA

Žaludeční polypy a benigní nádory žaludku

- nejčastěji vzhled polypu – slizniční prominence různé velikosti, která je široce přisedlá, nebo stopkatá
- polypy
 - nádorové (adenom, ca, karcinoid)
 - zánětlivé
 - hamartomy
 - **choristomy (u Peutz-Jeghersova sy)**
- epitelové nebo mezenchymové (leiomyom, neurofibrom)
- nejčastější dělíme:
 - fokální foveolární hyperplazie – vzniká často v souvislosti s žaludeční aftou
 - hyperplaziogenní polypy – hyperplazie s částečnou adenomatózní komponentou
 - adenomy - mají maligní potenciál
- projevy – často náhodný nález, může způsobovat dyspeptické potíže
- dg
 - endo, snesení kličkou (i kurativní), pak biopsie
 - endoskop. sledování v 1 – 2 letých intervalech

Karcinom žaludku

- **96 %** všech žaludečních nádorů
- ČR – 18/100 000 obyv., ubývá..... Japonsko – hodně
- etio, pato
 - alimentární karcinogeny (nitrosaminy/amidy, polycyklické uhlovodíky – benzpyren), kvalita výživy
 - genetické faktory – zvýšená aktivita onkogenů (ras), ztráta aktivity supresorů (p53, APC, DCC), **mutace genu pro E-cadherin!** (asi familiárně)
 - chronická gastritida (H. p.)
 - alkohol, kouření
 - krevní skupina A
- morfo
 - **vilózní (pouze!) polyp je prekanceróza**
 - všechny polypy **nad 2 cm** by měly být odstraněny
 - **MAKROSKOPICKÁ KLASIFIKACE DLE BORRMANNA** (typy: polypózní, ulceriformní, ulcerózně-infiltrující, difúzně-infiltrující)

→ makroskopická klasifikace (dle Borrmanna)

- typ polypózní
- typ ulceriformní
- typ ulcerózně infiltrující
- typ difúzně infiltrující

→ mikroskopická klasifikace (Laurénova) – liší se histologicky i biologicky

- **intestinální typ**
 - vyvíjí se na podkladě atrofické gastritidy s intestinální metaplazií
 - vyskytuje se ve vyšším věku
 - významný vliv na vznik mají faktory zevního prostředí (dietní vlivy, H. p.)
- **difúzní typ**
 - vzniká bez předchozí gastritidy
 - vyskytuje se u mladších jedinců, má horší prognózu
 - na jeho vzniku se podílí hlavně **genetické změny**

→ Pařížská konsenzuální klasifikace (2003) – makroskopická klasifikace

- **superficiální karcinom** = časný karcinom (early cancer)
 - invaze maligních struktur je omezena jen na sliznici nebo submukózu, neproniká tedy do svaloviny
 - v 50–80% má časný karcinom ulceriformní tvar
- **pokročilý karcinom** - do svaloviny a dál (typ 1 – 5), maligní růst proniká do svaloviny, serózy, popř. i do okolí
 - staging tumoru – TNM klas.

- klinika
 - nemá typické obtíže
 - první symptomy – často pokročilý nález, krátké trvání obtíží!, nepodcenit příznaky nespecifické dyspepsie u člověka nad 50 let
 - **Virchowova uzlina** (nad levým klíčkem)
 - generalizace – ikterus, ascites
 - **Hayemova forma** – perimaleolární otoky při hypoproteinémii
- dg
 - endoskopie, biopsie 6 vzorků
 - **endoskop USG!!!** dokáže posoudit hloubku
 - zase za 6 měsíců kontrola
 - laboratoř – zvýšená sedimentace, anémie, hypoalbuminémie, zvýšené globuliny, okultní krvácení, achlorhydrie častá
 - nádorové markery: **CEA, CA 19-9, CA 72-4**
- dif dg – vřed, polyp, gastropatie (hyperrugozita u fční dyspepsie)
- komplikace – krvácení, obstrukce pyloru
- průběh, prognóza
 - orálně lok. narůstají v posledních letech
 - časná má dobrou, pokročilý má zlou
 - meta ve vaječníku – **Krukenbergerův tu**
- terapie
 - **operační (totál/subtotál – častější) + adjuvantní chemoterapie**
 - paliativní gastroenteroanastomóza
 - radioterapie – paliace
 - chemoterapie: FAM (fluorouracil, mitomycin, doxorubicin)

Lymfom

- **nejčast. extranodální NHL**
- 3 – 5 % žaludečních malignit
- často z B-bb. (druhotný a prvotní)
- MALTomy – lymfomy o nízkém stupni malignity vázané na sliznici

GIST (a GANT – gastrointestinální autonomní nerv. tumory)

- **z Cajalových bb.** (jsou to mesenchymové bb., kt. se můžou transformovat na svalové a nervové bb), **šíří se v submukóze**
- vzácné
- aktivace a nadměrná exprese receptorů pro SCF
- klinika
 - zcela asympt. nebo i zdroj bolesti, krvácení
 - **mají urč. maligní potenciál**
 - tumory do 2 cm a s málo mitózami nejsou nebezpečné
 - tu nad 10 cm a s velkým počtem mit. jsou vysoce rizikové
 - meta do uzlin jsou vzácné, spíše do jater nebo na peritoneum
- dg
 - **ENDOSKOP. USG**, při krvácení endoskopie
- terapie
 - buď odstranění nebo sledování – dle závažnosti
 - imatinib, sunitinib, masitinib (Glivec a Sutent)

52. KRVÁCENÍ DO HORNÍ I DOLNÍ ČÁSTI ZAŽÍVACÍ TRUBICE

- různé formy:
 - zvracení krve (hemateméze) – čistá krev, nebo příměs krve ve zvracích
 - přítomnost krve ve stolici (hematochezie)
 - černá stolice (meléna) – dehtovitého vzhledu a konzistence – obsahuje natrávenou krev
 - eteroragie – krvácení z tenkého nebo tlustého střeva
 - okultní krvácení – skryté, asymptomatické
- **krvácení do horní části trávicí trubice:**
 - krvácení nevarikózní (80%)
 - varikózní (z jícnových a žaludečních varixů)
 - zdroje – peptický vřed gastroduodena, hemoragická gastropatie, jícnové varixy, nádory žaludku, syndrom Mallory Weiss, slizniční krvácení při koagulopatiích, hemangiomy, neobjasněný zdroj
 - hemateméza – barva zvratků závisí na tom, jak dlouho krev setrvává v kyselém prostředí (HCl mění hem na hnědočerný, připomínající kávovou sedlinu)
- **krvácení do dolní části trávicí trubice**
 - zdroje aborálně od Treitzova ligamenta
 - odchází-li krev střevem, přeměňují ji bakterie až do dehtovitého vzhledu – meléna (od 50 ml)
 - při rychlé pasáži – červená krev
 - při krvácení z konečníku je krev málo změněná
 - nejčastějším zdrojem jsou hemoroidy
 - krvácení z polypů nebo nádorů
 - ulcerózní kolitida
- projevy:
 - akutní krvácení může být prvním projevem onemocnění
 - slabost, pocit na omdlení, žízeň, oligurie, dušnost
 - u vleklých ztrát – sideropenická anemie
- dg: pátrání po zdroji krvácení
 - anamnéza – RA (peptidický vřed) FA (ASA)
 - fyzikální vyšetření – barva kůže, spojivek, změny na kůži, palpce břicha, per rektum
 - endoskopie – co nejdříve (do 24 hodin)
 - angiografie a CTangio – rozpoznání zdroje krvácení v dolní části GIT
 - enteroskopie – kapsle
 - vyšetření okultního krvácení – hemoglobin působí jako peroxidáza a oxiduje bezbarvé reagens na barevný produkt
 - imunochemický test okultního krvácení – monoklonální protilátka k lidskému hemoglobinu
- dif. dg: hemoptoe, spolykání, zvířecí krev, borůvky, léky
- terapie: urgentní endoskopie, ale většina krvácení přestane sama
 - endoskopické stavění krvácení – trombotizace cév a koagulace okolní tkáně (adrenalin 1:10000, lauromacrogol, alkohol), klipy, koagulace pomocí elektrody
 - jícnové varixy – sklerotizace, ligace gumovým kroužkem, podání terlipresinu (vazokonstrikce ve splachniku), jícnová balonková sonda
 - parenterální léčba – okamžité podání léků tlumících žaludeční sekreci – omeprazol, parenterální výživa nebo per os lehká strava
 - chirurgie - při neúspěchu konzervativní léčby

Forrestova klasifikace krvácení z vředu

I. typ = **akutní krvácení**

Ia – arteriální krvácení z arodoované cévy

Ib – sáknoucí venózní nebo kapilární krvácení

II. typ = **krvácení spontánně ustalo**

IIa – viditelný pahýl cévy (↑ riziko recidivy)

IIb – vřed krytý koagulem

IIc – vřed s hematinovou spodinou (black base)

III. typ = **vřed bez stigmat krvácení**

→ terapie:

- stádium Ia ... operační řešení, pokud se nepodaří endoskopické lokální ošetření
- stádium Ib a II ... pokus o lokální stavění krvácení endoskopickou cestou
- stádium IIc a III ... konzervativní terapie

53.MALABSORPČNÍ SYNDROM

- příznakový soubor, který se vyskytuje pravidelně nebo příležitostně u chorob, v jejichž důsledku dochází v trávicí trubici a hlavně tenkém střevě k poruše jedné nebo několika základních funkcí, které jsou nezbytné pro dostatečnou absorpci živin
- co je třeba k dobrému trávení?
 - adekvátní množství enzymu
 - optimální pH
 - dostatečné mísení chymu s tráv. šťávami
 - dostatečný čas kontaktu
 - dost. přívod žluči
 - adekvátní rozštěpení na absorbovatelné složky
 - dostatečná absorpční plocha
 - intaktní enterocyt
 - neporušený krevní a lymf. transport
- možné příčiny, které mohou vést k MS:
 - maldigesce – porucha intraluminálního trávení – intra a extrahepatální cholestáza, zevně sekreторická insuficience pankreatu, žaludeční hypersekrece
 - malabsorpce – porušené vstřebávání živin - polékové poškození enterocytů, GIT infekce, AI enteropatie, celiakie, Whippleova choroba, syndrom bakteriálního přerůstání
 - abnormální sekrece trávicích šťáv
 - závažné narušení motility trávicí trubice
 - nedostatečný příjem potravy
- dělení:
 - primární malabsorpce – patologie na úrovni enterocytů – celiakie, tropická sprue a selektivní malabsorpční poruchy, týkající se izolované skupiny látek, kdy je narušena digesce na úrovni kartáčového lemu enterocytu
 - sekundární malabsorpční syndrom – ostatní příčiny

A)Primární malabsorpce

Celiakie

- chronická enteropatie způsobená AI reakcí, která vzniká u geneticky predisponovaných osob při konzumaci obilovin obsahujících gluten
- 1: 200, 250 (ČR)
- může se projevit v kterémkoli věku
- geny lokalizované na 6. chromozomu, **HLA-DQ2, HLA-DQ8**
- **lepek (gluten)**: pšenice, žito, ječmen, oves; jeho proteinová frakce je **gliadin** (vzniknou účinkem proteáz)
- vlastní autoantigen: **tkáňová transglutamináza**
- gliadin vytváří imunokomplexy → agregace cytotox. T-lymfocytů → **POŠKOZENÍ SLIZNICE A ATROFIE KLKŮ**
- nejvíce postiženo jejunum
- klinika
 - mění se, závislé na věku
 - v dětství rozsáhlé poškození tenkého střeva (jejuna)
 - první projevy mezi 6. – 18. měsícem, kdy je dítě převedeno na běžnou stravu
 - průjmy, neprospívání, zástava růstu, distenze břicha, ochabnutí svalové hmoty
 - v dospělosti segmentární nebo ložiskové poškození proximální části jejuna, atypické projevy:
 - dermatitis herpetiformis duhring – svědivé drobné puchýře nad extenzory HK, hýždích. Depozita IgA v kůži, remise při bezlepkové dietě
 - anemie – sideropenie
 - retardace růstu – snížená produkce růstového hormonu
 - hepatopatie – zvýšení jaterních enzymů
 - osteoporóza
- dg
 - **POZITIVITA SÉROLOGIE** – anti gliadinové protilátky IgA a IgG
 - **ENDOSKOPIE** - snížení nebo chybění Kerkringových řas
 - **BIOPSIE** - histologie
 - **ODPOVĚĎ NA BEZL. DIETU**
 - sdružení s: DM1, imunodeficit IgA, thyreopatie, poruchy fertility, dermatitis herpetiformis Duhring, také Sjögren sy
 - maligní T-lymfom – často střeva – vzestup IgA
 - laboratoř
 - **ARA** – antiretikulinové Ab
 - **EMA** – IgA endom. protil. – proti endomysiu hladné sval.
 - **atTG** – protilátky proti tkáňové transglutamináze
 - vyš. protilátek proti gliadinu (**AGA**) – může být matoucí – moc se nedělá

- terapie
 - dieta
 - glukokortik. – tlumení zánětu, urychlují vyžrávání stř. epitelíí

Tropická sprue

- není vyjasněna
- pobyt v tropech
- průjem, megalobl. anemie

B) Selektivní malabsorpce

1. Deficit laktázy

- u nás **5 – 15 %** (ale Asie, Afrika až 90 %)
- laktáza je **nejvulnerabilnější enzym**, vrozený nebo získaný deficit
- může být přechodný a vyvolaný různými noxami
- metabolizovaná bakteriální flórou na kyselinu mléčnou - osmotický průjem
- projevy – bolesti břicha, páchnoucí, imperativní průjmovitá stolice
- neinvazivní vodíkový test
- toleranční test
- dif dg – dráždivý tračník, alergie na mléko
- **osteoporóza!**
- kapsle Lactobacillem

2. Primární malabsorpce žlučových kyselin

- místo absorpce: **terminální úsek ilea** – porucha transportního systému, nejčastěji způsobena ztrátou terminálního ilea po střevní resekci pro Crohna
- nevstřebané ŽK vstupují do tlustého střeva, kde indukují peristaltiku a způsobí sekreci hlenu a vody – imperativní průjmy v časně postprandiální době
- **asi je poměrně častá, až 25 % idiop. průjmů**
- pato
 - **méně receptorů pro žluč. kyseliny, atrofie a mononukleární infiltrace term. ilea**
- klinika
 - vodnaté sekreční průjmy
- terapie
 - **cholestyramin**

3. Syndrom slepé kličky (syn. – kontaminovaná, stagnující klička, syndrom bakteriálního přerůstání)

- **stagnace obsahu tenkého střeva** a osídlení tenkého střeva patol. bakter. flórou
- etio, pato
 - stenózy
 - píštěle
 - chron. porucha střevní motility
 - stp. po resekci žaludku II. t.
 - divertikly tenkého střeva
 - achlorhydrie
 - **bakterie dekonjují žlučové kyseliny, využívají B12, folát, interferují s enzymy, zánětlivé změny sliznice**
- klinika
 - steatorea, makrocyt. anemi
- dg
 - anamnéza – břišní operace
 - **enteroklýza**
 - dechový test s xylózou (což je substrát pro bakterie)
- terapie
 - **operační korekce**
 - probiotika
 - ATB – **rifaximin** (nevstř. se ve střevě), širokospektrá

4. Syndrom krátkého střeva

- redukce plochy
- pro zachování ent. výživy – musí se **ponechat 80 – 100 cm prox. jejunu** (když je zachována Bauhinská chlopeň a duodenum)
- malabs. B12, solí žluč. kys.
- klinika
 - průjem – masivní, vodnaté, steatorea
 - **cholesterolové kameny ve žlučníku**, neabs. masté kys. vážou Ca a usnadňují resorbci oxalátů – **oxalátová urolitiáza**

5. Whippleova choroba (=intestinální lipodystrofie)

- **Tropheryma whipplei – příbuzný aktinomycetám**
- syst. chron. onem. inf. původu, mezilidský přenos není znám
- klinika
 - vzácné
 - **muži středního věku**
 - průjem, polyartralgie, horečky, **adenopatie**, hyperpigmentace kůže, neurolog. a psych. postižení; GIT, mesenterium, srdce, cévy
- dg
 - biopsie z duodena
 - inkluze z bakt. stěn
 - PCR
- terapie
 - **p.e. PNC, cefalosporiny, streptomycin po 10 dnů**
 - pak **1 rok co-trimox., nebo tetracyklin**

6. Sklerodermie

- **atrofie, fibrotizace (kolagen)**, často kontaminovaná klička

7. Amyloidóza

- kterákoli část
- průjem, malabsorpce

8. Exudativní gastroenteropatie

- **patologická ztráta proteinů stolicí a vznik hypoproteinemických edémů**
- onem. s tímto syndromem: **m. Menétrier, karcinomy, celiakie, nesp. střevní záněty**
- mech. ztrát prot: **poškozená sliznice (zánět, exulcerace), ruptura lymfatik**
- klinika
 - ztráta bílk. jako celku, ne selektivně
- dg
 - **clearance alfa1-antitrypsinu**
- substituce, léčba zákl. onem.

9. Enterokolopatie z NSA

- velmi častá, ulcerace ve střevech až 8% pa.
- pato
 - **CYTOTOXICKÝ EFEKT NSA** → zvýšená permeabilita epitelu
 - zánětlivé změny
 - ulcerace
 - vazivové membrány
 - striktury

54. IDIOPATICKÁ PROKTOKOLITIDA, CROHNOVA NEMOC A MÉNĚ OBVYKLÉ KOLITIDY

Idiopatická proktokolitida = ulcerózní kolitida

- **ulcerózně hemaragicko-katarální zánět sliznice tlustého střeva postihující vždy rectum a šířící se kontinuálně na různě rozsáhlou část tlustého střeva**
- chronický průběh, střídají se období remisí a relapsů
- medikamentózně nevyléčitelné onemocnění, definitivně vyřešitelné pouze chirurgickou proktokolektomií
- medián výskytu kolem 25. roku
- etio
 - není jasná
 - autoimunita?; IgG protilátky **proti tropomyozinu** (cytoskelet kolonocytů) – ten je také v kůži, rohovce, žlučových c. – **COLON COLITIS ASSOCIATED IgG ANTIBODIES – CCA-IgG-Ab**; aktivace pomocných T-lymf (CD4) – více mediátorů zánětů je produkováno
 - genetika: HLA B5/DR2
 - strava
 - kouření snižuje riziko...
- podle rozsahu postižení tlustého střeva dělíme UC:
 - proktokolitida (25%)
 - levostranná kolitida - postihuje rectum a různou část levého tračníku (45%)
 - pankolitida - extenzivní kolitida - zánět přesahuje lienální flexuru a někdy zasahuje až na dno céka (30%)
 - fulminantní
- patol. nález
 - **vždy konečník**
 - kontinuální
 - tenké střevo ne! ani výše
 - **JEN SLIZNICE!**
 - **KRYPTOVÉ ABSCESSY, vymizení pohárkových bb.**
- projevy
 - klinické projevy - **tenesmy** (bolestivé nucení na stolicí spojené s vyprázdněním stolice s krví a hlenem), **zácpa** spojená s krvácením
 - u levostranného nebo difúzního postižení - **krvavé průjmy**
 - celkové projevy - **hubnutí, zvýšené teploty, bolesti břicha**
 - indeterminovaná kolitida - akutní, často až fulminantně probíhající extenzivní kolitida
 - má klinické, endoskopické i histologické rysy ulcerózní kolitidy i Crohnovy nemoci
 - **extrakolické projevy**
 - kloubní (artrálgie)
 - spondylitida
 - kožní změny (erythema nodosum)
 - iridocyklitida, uveitida
 - aftózní ulcerace DÚ
 - někdy primární sklerozující cholangitida - AI postižení drobných a velkých žlučovodů vedoucí k mnohočetným stenózám - po letech vznik biliární cirhózy (indikace k transplantaci jater)
- průběh
 - chronický, sezónní
 - exacerbace
- komplikace
 - **toxické megacolon** (na RTG snímku rozšíření transversa **na 6 cm a více**) - paralytický ileus, převážně u extenzivní kolitidy
 - vysoké riziko perforace tlustého střeva a vzniku difúzní peritonitidy (až 50% mortalita)
 - **masivní krvácení** - po narušení stěny cévy vředovitým zánětem
 - **kolorektální karcinom, cholangiogení karcinom**
 - **ca** – po více než 10-letém průběhu, předchází vznik dysplazie
- dg
 - anamnéza - AI v rodině (hlavně idiopatické střevní záněty nebo celiakie)
 - fyzikální nález - palpační bolestivost nad postiženým úsekem střeva, známky krvácení per rectum, známky paralytického ileu, peritoneální známky v případě perforace
 - laboratoř - elevace zánětlivých parametrů (CRP, sedimentace, leukocytóza s posunem doleva)
 - mikrocytární sideropenická anémie z chronických krevních ztrát
 - hypoalbuminémie
 - pozitivita protilátek pANCA a nepřítomnost ASCA protilátek
 - deplece kalia, poruchy ABR

- endo, rektoskopie – **VŽDY!**, koloskopie (zvážit zátěž a dg benefit!)
 - **sliznice rudá, prosáklá, fragilní**
 - **vymizelá cévní kresba**
 - **křehká krvácivá sliznice**
 - **GRANULOVANÝ VZHLED**
- dif fg
 - ca, Crohn
 - **ANCA – u 70 % s proktokolitits (ale jen u 10 % s Crohnem)**
- terapie
 - dieta
 - **mesalazin, sulfasalazin** – atb, inhibice syntézy kyseliny tetrahydrofolové, mesalazin je účinná forma sulfasalazinu (5-ASA kyselina); výhodou je, že tato atb se neresorbují, ale bakterie je rozštěpí až v dist. úsecích střeva; používají se v léčbě akutní i chronické (pokud nestačí, přidávají se ještě imunosupresiva a biolog. léčba – např. **infiximab** – Remicade
 - V MEZIDOBÍ – udržovací dávky mesalazinu v perorální nebo lokální formě (klyzmata, čípky)
 - **antidiarhoika** (diphenoxylát – Reasec), loperamid (Imodium), kodein – opatrné dávkování, hrozí **toxická dilatace**
 - proktitidy, levostranné kolitidy – lék volby: **mesalazin ve formě čípků nebo klyzmat**
 - kortikoidy při exacerbacích – **BUDESONID** (lokálně ve střevě – hůře se vstřebává, potom first-pass effect); nebo i prednison v nárazu (60 mg)
 - ATB
 - **azathioprin, methotrexát, cyklosporin** – při rezistenci na vysoké dávky kortikoidů
 - biologická terapie - monoklonální protilátka proti TNFα - **infiximab** - u pacientů nedostatečně reagujících na protizánětlivou a imunosupresivní terapii
 - chirurg. ř. – při selhání medikamentózní terapie – **KOLEKTOMIE S ILEOANÁLNÍ ANASTOMOSOU**

Crohnova nemoc = regionální enteritida, segmentální kolitida, granulomatózní kolitida

- chronický nespecifický zánět
- granulomatózní a transmuralní (celá stěna) zánět postihující **segmentálně** kteroukoliv část trávicí trubice
- období relapsů a remisí, medikamentózně i chirurgicky nevyléčitelné onemocnění
- medián výskytu je 25 - 28 let
- lokalizace:
 - ileocékální - 40%
 - tlusté střevo v 30%
 - izolované postižení tenkého střeva 15-20%
 - jícen, žaludek, duodenum u 5-10% pacientů
- etio, pato
 - imunita? lokální imunita? genetika?
 - **HLA-DR2, DR4, BW35**
 - polygenní dědičnost?
 - **skip lesions, skipped areas**
 - transmuralní zánět – **aftózní vředy nad lymfatickým folikulem**, fisury na sliznici – **SLIZNICE VZHLEDU DLAŽEBNÍCH KOSTEK**
 - **PÍŠTĚLE**
 - **GRANULOMY S BB LANGHANSOVA TYPU – NIKDY ALE NEKASEFIKÚJÍ!**
- klinika
 - velmi rozmanité projevy, podmíněné lokalizací choroby a charakterem lokálních zánětlivých změn
 - formy
 - zánětlivá
 - vlekklý průjem, bolesti, subfebrilie, malabsorpce
 - fistulující
 - velmi rezistentní
 - stenózující
 - až sublileus
 - **self-limiting ileitis** – sama se vyhojí (Yersinia enterocol. – infekční ileitis) – ale až 20 % přejde do chron. stadia
 - palp. citlivost až bolestivost nebo hmatná rezistence v pravém dolním břišním kvadrantu
 - extraintestinální symptomatologie - artritida, episkleritida
 - nespecifické příznaky - úbytek tělesné hmotnosti, sideropenní anémie, zvýšené teploty
- průběh
 - chronický
 - exacerbace, změny aktivity

- komplikace
 - **perforace střeva** → krytá se vznikem **abscesu** nebo volná se vznikem **difúzní peritonitidy**
 - **píštěle** - projev penetrace zánětu
 - slepě zakončené
 - do abscesové dutiny
 - do dutého orgánu (enterokolické, anovaginální)
 - na povrch těla (enterokutánní)
 - **fibrózní stenózy** - obstrukční komplikace v podobě subileózních až ileózních stavů
- **extraintestinální projevy**
 - kožní - pyoderma gangrenózum, erytéma nodosum
 - kloubní - artritida I. typu
 - oční - episkleritida, iridocyklitida
 - primární sklerotizující cholangitida
 - sakroileitida
- dg
 - anamnéza - AI v rodině
 - fyzikální vyšetření - palpační citlivost až bolestivost nad postiženým úsekem střeva, hmatná bolestivá rezistence při infiltraci stěny střeva
 - laboratoř - elevace zánětlivých parametrů (leukocytóza, CRP, sedimentace)
 - sideropenická anémie
 - hypoalbuminemie při malnutrici
 - sérologie se stanovením ANCA a ASCA protilátek
 - UZ, endosono, RTG irrigografie, enteroklýza, CT, MR
 - **KOLOSKOPIE s odběrem vzorků**
 - segmentární postižení
 - aftoidní vředy, obraz dlažebních kostek
 - fisury, vředy, epiteloidní granulomy

» **CDAI** = Crohn's disease activity index

- ke stanovení aktivity Crohnovy nemoci
- **v průběhu 7 dnů se registruje 8 proměnných veličin**
 - 1) počet řídkých stolic
 - 2) bolest břicha
 - 3) pocit tělesné pohody
 - 4) projevy základního onemocnění (artralgie, kožní změny, oční projevy,
 - 5) perianální léze, přítomnost jiných píštělí, febrilie)
 - 6) léčba průjmu antidiariky
 - 7) rezistence v břiše
 - 8) hematokrit
 - 9) tělesná hmotnost
- jednotlivé položky jsou ohodnoceny různým počtem bodů → jejich součet vyjadřuje aktivitu onemocnění **CDAI < 150 = remise onemocnění**

- dif dg
 - akutní appendicitida, lymfom, TBC střev, aktinomykóza, postižení adnex u žen
 - CU, ischemická kolitida
- terapie
 - šetrící dieta
 - neexistuje specifická
 - **indukční** - oslabení akutního zánětu
 - **udržovací** – potlačení aktivity, udržení remise, zábrana relapsu
 - **podpůrná a symptomatická** – eliminace NÚ a komplikací
 - mírná až střední aktivita: **mesalazin**
 - orálnější patie – Pentasa (uvolnění v tenkém střevě), ileocekální oblast – jiné přípravky s mesalazinem – **Asacol, Salofalk**
 - udržovací dávky mesalazinu – 2 – 3 g/d
 - mesalazin v čípcích a klyzmatech
 - **sulfasalazin** (NÚ)
 - kortikoidy – při velké aktivitě onemocnění
 - **prednison** v nárazu - perorální nebo parenterální
 - **budesonid** - topicky při mírné až středně aktivní nemoci

- imunomodulace
 - imunosupresiva
 - **azathioprin, mercaptopurin, ciclosporin**
 - monoklonální protilátky
 - **infliximab** – anti-TNF α - Remicade (u formy nereagující na kortikoidy), **adalimumab**
- metronidazol – fistulující forma nebo ciprofloxacin
- **probiotika**
- chirurgie
 - podrobí se jí asi polovina nemocných
 - v případech lokaliz. nemoci nereagující na medikament. terapii nebo při vzniku nitrobršních medikací
 - ileocékální resekce, levostranná hemikolektomie
 - **STRIKTUROPLASTIKA** – mikroincize stenóz (u stenozujících procesů)

Extraintestinální komplikace IBD

- **Hepatobiliární:** zejména jaterní steatóza; PSC; Cholelitiáza;
- **Revmatologické:** ankylózuující spondylitida (s negativním HLA-B 27)
- **Kožní:** Pyoderma gangrenózu; Erythéma nodózu;
- **Oční:** Iridocyklitida; Episkleritida;
- **Nefrolitiáza;** Amyloidóza; TEN; Osteopatie

Méně obvyklé kolitidy

Akutní přechodná kolitida

- je to **self-limited colitis**
- jen jeden projev, nevrací se
- vzácné
- náraz pankolitidy, za několik týdnů úzdrava
- zánětlivé polypy perzistují
- infekčně podímený zánět? (Yersinia, Campylobacter, CMV?)
- **kolektomie musí být uvažena! (jen megacolon)**

Mikroskopické kolitidy

- **lymfocitární a kolagenní kolitida**
- vodnaté průjmy (sekreční)
- biopsie

Pseudomembranózní kolitida

- nejtěžší forma
- přemnožením anaerobního mikroba Clostridium difficile, nejčastěji jako důsledek léčby širokospektrými ATB (peniciliny, cefalosporiny, aminoglykosidy)
- projevy: difúzní bolesti břicha, vodnaté a frekventní stolice, horečky, rozvoj paralytického ileu
- dg - sedimentace, CRP, stanovení toxinů Clostridium difficile ve stolici
- terapie - metronidazol, vankomycin, terapie probiotickou kvasinkou Saccharomyces boulardi

55. DRÁŽDIVÝ TRAČNÍK, DIVERTIKULÓZA TLUSTÉHO STŘEVA A MEGAKOLON

DRÁŽDIVÝ TRAČNÍK

- funkční porucha tlustého střeva
- chronická porucha vyprazdňování stolice spojená s břišním dyskomfortem a bolestí břicha, trvající nejméně 3 dny v měsíci po dobu nejméně tří posledních měsíců (12 týdnů v posledních 12 měsících)
- + 2 ze tří charakteristik:
 - úleva od bolesti při vyprázdnění
 - změna frekvence stolice
 - změna konzistence, tvaru, vzhledu stolice
- formy
 - **dráždivý tračník se zácpou**
 - zácpa s obtížným a velmi nepravidelným vyprazdňováním stolice, která je tuhá, tvrdá a bobkovitá
 - **dráždivý tračník s průjemem**
 - křečovitě bolesti v břiše, především před defekací (v dolní polovině břicha), po defekaci úleva
 - stolice jsou frakcinované, málo objemné, předcházené imperativním nucením na stoli
 - další stolice následují během několika desítek minut a jejich obsah je stále řidší
 - **smíšený typ**
 - břišní dyskomfort, pocit nadýmání a plynatosti
 - stolice nepravidelná, někdy řidší a opakovaná, jiné dny není vůbec
- patogenze
 - Změny v gastrointestinální motilitě
 - Viscerální hypersenzitivita
 - Abnormální chování střevních plynů
 - Psychosociální faktory
 - Vliv centrálního nervového systému
 - Gastrointestinální infekce
 - Tzv. minimální zánět a neuroimunní interakce
 - Střevní mikroflóra
 - Serotonin
 - Genetické faktor
- klinika
 - imperativní ranní defekace, ranní debakly
 - postrandiální průjem – **vystupňovaný gastrokolický reflex**
 - **psychické souvislosti**
 - **dolní dyspeptický sy** (trvalé obtíže) – flatulence, pocit plnosti, borborygmy, střídavé stolice, pocit nedostatečného vyprázdnění, palpační citlivost v levém dolním kvadrantu, citlivost solárního plexu
 - stolice až stužkovitá, mukózní i bobkovitá; **NIKDY KREV VE STOLICI!!!**
 - funkční kolopatie
 - **funkční průjem** (hyperkineze)
 - **fční zácpa** (spastická), **mukózní kolika**
 - **fční meteorismus** (viscerální hypersenzitivita, často je náplň střev úplně normální a plynatost není, přesto ale je pocítována)
- dg
 - dg **per exclusionem** - založena na klinických symptomech a vyloučení organických onemocnění GIT
 - nepřítomnost příznaků jako jsou teploty, hubnutí, krvácení do stolice nebo z konečníku
 - laboratoř - měla by být v normě
- dif dg
 - choroby gynekologické, choroby močových cest
 - **Příznaky nekompatibilní s IBS** - Krev ve stolici, hubnutí, teploty, potíže budící ze spánku, patologický somatický a laboratorní nález
 - **Nutné vyloučit** - Infekční původ, jiné záněty a nádory, malabsorpční syndrom (primární a sekundární), sekreční nebo osmotické průjemy, habituální a sekundární zácpu, lékové účinky, depresivní a hysterické stavy
- komplikace – CHYBNÁ DG!
- terapie
 - dieta
 - symptomatická
 - **střev. dyspepsie**
 - Je třeba rozlišovat, zda jde o **predominanci zácpy či průjmu**
 - Kontaktních přírodní laxativa: sennový list, Sennagran, Regulax
 - Kontaktní syntetická laxativa: Bisacodyl, Extralax, Fenolax, Novolax, Pylilax, Standalax, Guttalax
 - Pozor na nežádoucí účinky
 - **Převažující průjem**: křemičitan hořečnat-hlinitý (Smecta), loperamid (Imodium)
 - **muskulotropní spasmolytika** (Papaverin, pitofenon -Algifen, Spasmopan, mebeverin – Duspatalin, drotaverin – No-Spa)

- **neurotropní PASY-mim** (otiloniu – Spasmomen, butylskopolamin – Buskopan, atropin, skopolamin)
- průjem
 - **amitriptylin** – psychof. s anticholinergním úč.
 - **diphenoxylát** – Reasec, loperamid (Imodium), cholestyramin – odhalí malabsorpci žluč. kyselin
- psychologická intervence – anxiolytika, antidepresiva, neuroleptika, behaviorální terapie

Divertikulóza, divertikulitida

- přítomnost vícečetných divertikulů v tračníku
- divertikly: výčlipky **stěny tračníku** – několik milim. až 1 – 2 cm, **nepravé**; mnohočetné = DIVERTIKULÓZA, nejsou-li zdrojem obtíží = **prostá divertikulóza**; 5 – 45 % populace
- jsou vytlačeny do stěny střeva v místech jejího fyziologického zeslabení, především kolem penetrujících cév
- nejčastěji v levé části tračníku
- výskyt se zvyšuje s věkem
- **divertikulární nemoc** – divertikly jsou **zdrojem obtíží, mají zřetelnou symptomatologii**
- komplikace: divertikulitida a peridivertikulitida (asi 5 % lidí)
- etio, pato
 - strava
 - protruze sliznice v místě zeslabení (prostup cév) mezi zesílením svaloviny (long. i cirkulární)
 - **sigmoideum – 80 – 95 %**, většinou nepravé
 - **pravé div. jsou většinou v pravém tračníku**
- klinický obraz
 - nekomplikovaná divertikulóza - asymptomatická, nebo nespecifické příznaky - nadýmání, plynatost, nepravidelná stolice
 - bolesti
 - dolní dyspeptický sy, někdy intenzivní až do podoby „levostranné appendicitidy“ (**bolestivý hypersegmentační sy** – kontrakce střevní stěny)
- komplikace:
 - akutní divertikulitida - náhlé bolesti břicha, nauzea, většinou v oblasti levého tračníku
 - vzdušné břicho, zvýšená teplota, absces, píštěle
 - masivní krvácení - divertikulóza je nejčastější příčinou masivního krvácení z dolní části trávicí trubice
- dg
 - anamnéza
 - fyzikální vyšetření - palpační citlivost v levém dolním kvadrantu
 - zvážit nutnost RTG, endo – **RIZIKO PERFORACE**
 - volíme raději **jodovou vodnou kontrastní látku**
 - nejlépe irigografie
 - CT-kolografie
 - vyloučit jiné možnosti obtíží
- terapie
 - životní styl, strava bohatá na vlákninu, dostatečný příjem tekutin
 - hospitalizace – u divertikulitidy, nasazení ATB PO PORADĚ S CHIRURGEM
 - ATB – obvykle **v kombinaci metronidazol + ampicilin klavulonát/ampicilin-subaktam**
 - **absolutní ind. k chirurg. řešení** – perforace, ileus, zánětlivá stenóza, píštěl, opakované krvácení, recidivující divertikulitidy

Megacolon

- enormně dilatované tlusté střevo s městnajíícím obsahem, úporná zácpa

Megacolon congenitum – m. Hirsprungi

- aganglionární úsek v plexus Auerbacha a Meissneri
- irigo

Získané megacolon

- vzácné
- bolestivé anální afekce
- neurologické choroby
- **hypothyreóza**
- abúzus léků
- toxické megacolon – kompl střev. zánětů
- **u starých osob – olejové změkčující klyzma** – ale **fekalom se někdy musí odstranit manuálně**

56. NÁDORY TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

Benigní nádory, polypy tlustého střeva

- od několika mm do cm; solitární, mnohočetné
- epitelové benigní (adenom), maligní (adenoca), neepitelové vzácně (lipom, leiomyom), nenádorové hyperplastické zánětlivé polypy a hamartomy
- mutace: **APC**
- **adenomy jsou prekancerózy!!!** – riziko stoupá od tubulárních přes tubulovilózní k vilózním!!!, dělení na adenomy s nízkou, střední a vysokou dysplázií
- většinou asymptomatické, někdy enteroragie
- dg
 - okultní krvácení
 - **koloskopie!!! (již při jednom záchytu krve)**, krvácí většinou adenomy **větší než 1 cm**, nutná polypektomie – ENDO

Polypózy

1) Familiární adenomatózní polypóza (FAP)

- **stovky až tisíce adenomů v tlustém střevě** – prekanceróza s téměř 100% malignizací
- etio
 - **AD**
 - **mutace APC (adenomatous polyposis coli)** – 5. chrom. (inaktivace obou kopií)
 - APC: je to velký gen složený z 15 exonů, působí jako gen potlačující nádory a má na starosti kontrolu buněčného růstu (kontrola apoptózy)
- klinika
 - **adenomy až v době dospívání, malignita kolem 30. roku**
 - extraintestinální znaky
 - **podkožní ben. nádory**, sebaceózní cysty, osteomy, anomální dentice
 - kongenitální hypertrofie retinálního pigmentového epitelu (CHRPE) – **pigmentové skvrny na sítnici**
- dg
 - kromě kolonoskopie také PCR detekce APC mutace
- terapie
 - **preventivní kolektomie** s ileoanální anast. s předřazeným ileálním pouchem, totální proktokolektomie se zpravidla neprovádí, i když by byla asi nejúčinnější; preventivní operace kolem 18. – 20. roku
 - pozor na recidivy v pahýlu rekta
 - sulindac, ASA (možná, ale nepoužívá se)

2) Autosomálně recesivně dědičná polypóza

- mutace genu MYH – opravuje DNA
- méně polypů

3) Gardnerův sy

- familiární adenomatózní polypóza **s řadou extrakolických projevů**
 - osteomy, podkožní fibromy, lipomy, hyperprodukce vaziva
- ale rozlišení mezi FAP a G. sy se nepoužívá, je těžko rozlišitelné

4) Atenuovaná familiární adenomatózní polypóza

- vzácná varianta FAP
- **začátek po 40. roce** – poměrně malé množství plochých adenomů pravostranně, **REKTUM NENÍ NIKDY POSTIŽENO**

5) Turcotův sy

- **polypóza sdružená s nádorem mozku – meduloblastomy + FAP**
- glioblastomy + méně četné polypy - jde o hereditární nepolypózní kolorektální ca

6) Peutz-Jeghersův sy

- postihuje **celou trávicí trubici**
- podstatou jsou **hamartomy**
- **AD**
- je vzácnější než FAP (asi 1:120 000)
- projeví se krvácením, ileem nebo subileem
- **vyšší riziko kolorekt. ca i ca jiných lokalizací**
- znaky
 - **tečkovité pigmentace na víčkách, rtech, nosních křídlech, bukové sliznici**

Koloraktální karcinom

- maligní nádor vycházející ze žláзовého epitelu sliznice tlustého střeva a konečníku
- většinou adenokarcinom
- první místo malignit celosvětově (a ČR je na 1. místě)
- zvýšená exprese cyklooxygenázy 2 (COX-2) – koxiby – ale neužívá se, má vedl. úč. – zvýš. riziko kardiovaskul. NÚ
- etio, pato
 - **porušení regulačních mechanismů** → postupná změna fenotypů bb → dysfunkce APC → selhání apoptózy → přežívání, proliferace
 - dále defekty **DCC** (deleted in colorectal cancer) a antionkogenů (**p53**), zvýšená exprese onkogenů – **Ki-ras**
- formy
 - sporadické
 - **přes 80 %**
 - vznikají u jedinců bez hereditární zátěže nebo bez predisponujícího onemocnění
 - určité rizikové faktory (včetně nesp. střev. zánětů)
 - na podkladě FAP
 - na podkladě ostatních polypóz (zvýšené riziko)
 - **hereditární nepolypózní kolorekt. ca (HNPCC) = Lynchův sy**
- riziko onemocnění stoupá 2 – 3x, jestliže má osoba příbuzného 1. stupně postiženého ca (a stoupá s počtem postižených a také s jejich klesajícím věkem)
- nález
 - **60 – 70 % - rektosigmoideum**, 10 % v dosahu prstu
 - exofytický, infiltrující, exulcerovaný
 - **90 % - adenoca**
 - 3 % synchronní ca
 - metachronní ca - recidiva
- klinika
 - příznaky často až u pokročilých forem, kdy dochází ke stenózám, nebo k anemii ze ztrát krve
 - pravostranný – často němý, první příznaky ve formě sideropenické anémie
 - levostranný – dříve se projeví – poruchy pasáže (střídání průjmů a zácpy), manifestní krvácení
 - rektum – rektální sy – tenesmy (nucení na stolicí s odchodem jenom malého množství stolice nebo jenom hlenu s krví)
 - necharakteristické potíže – břišní dyskomfort, tlaky, nadýmání, váhový úbytek až kachektizace, nechutenství, slabost, anémie
- komplikace
 - perforace střeva → **difúzní peritonitida**
 - cirkumskriptní peritonitida se subfeбриemi a hmatným infiltrátem (při pomalém prorůstání)
 - ileus
 - píštěle
 - obstrukce močovodu
- laboratoř
 - urychlená sedimentace
 - vyšší mukoproteiny, zmnožení α-globulinů, sekund. anémie
 - nádorové markery: **CEA, CA 19-9**
- dg, staging
 - anamnéza
 - fyzikální vyšetření – celkové příznaky anémie, hmatná břišní rezistence, zvětšená játra
 - základ – kolonoskopie s biopsickým odběrem
 - staging – UZ, CT, MR
 - RTG plic
 - endo – rektoskopie, USG endorektální, koloskopie
 - irigo
 - kolonoskopicky se hodnotí výústění krypt a také pomocí obarvení sliznice **methylenovou modří nebo indigokarminem**
 - TNM klasifikace a také **DĚLENÍ NA STADIA A KLASIFIKACE PODLE DUKESE** (A až C), stadium A je 5-leté přežití v 80 – 90 %

» Dukesova klasifikace

- stupeň A ... tumor neproniká za lamina muscularis mucosae
- stupeň B ... tumor proniká za lamina muscularis mucosae
- stupeň C ... metastázy v regionálních uzlinách

- terapie
 - jediná kurativní: **chirurgická – segmentální resekce s odstraněním spádových uzlin** – málo pokročilé – A a B!!!, u pokročilých je chirurgie pouze paliativní
 - paliativně – rekanalizace (kryodestrukce, elektrokoagulace, laser)
 - předoperační radioterapie pouze u ca rekta (oddaluje recidivu u nemocných ve stadiu C)
 - chemoterapie
 - adjuvance
 - **zlatý standard paliace – 5-fluorouracil a leukovorin/oxaliplatina, irinotekan**
 - FOLFOX,XELOX – nejúčinnější komb. (hlavně u Dukes C)
 - biolog. léčba
 - **cetuximab (Erbix) – proti r EGFR**
 - **bevacizumab (Avastin) – proti rec. VEGF**
 - **často v kombinaci s chemoterapií**
- screening – od roku 2000 test na okultní krvácení nad 50 let 1x ročně s následnou kolonoskopií při pozitivitě

Hereditární nepolypózní ca tlustého střeva (HNPCC) (syn: syndrom karcinomové rodiny, Lynchův sy)

- **nepřítomnost adenomů** (mohou být přítomny, ale na tak moc jako u FAP)
- mutace genů kódujících opravu DNA – DNA mismatch repair proteins, **jejich mutace JSOU V ZÁRODEČNÝCH BB**
- **Lynchův sy I**
 - ca postihuje převážně **prox. oddíly tlustého střeva**
 - **AD**
 - mladší 40 let
 - často mnohočetný ca
- **Lynchův sy II**
 - jako I, ale také **ca jiných org. v rodině – ovarium, endometrium, prs**

57. AKUTNÍ PANKREATITIDA

- Primárně neinfekční zánět slinivky
- **NPB!!!** – akutní stav, který se typicky projevuje krutou bolestí v epigastriu, 3x zvýšenou sérovou amylázou a lipázou, zánětlivé změny na pankreatu na CT, leukocytóza, šok
- formy
 - **edematózní**
 - zánětlivý intersticiální edém
 - může být zcela reverzibilní
 - **nekrotická**
 - samonatrávení
 - **Balserovy nekrózy** – mezenterální tuk – „mýdla“ (vápenná)
 - **hemoragická**
 - komplikace - vznik pankreat. abscesu nebo pseudocysty
 - **biliární**
 - **alkoholická**
- etio, pato
 - **50 – 60% – způsobeno nemocemi žlučových cest**
 - reflux žluči do pankreatických vývodů
 - obstrukce pankreatických cest na **podkladě choledocholitíazy** → přetlak → uvolnění pankreatických enzymů (**nekonjugované žlučové kyseliny a lecitin** jsou pro pankreas toxické)
 - stenóza Vaterské papily
 - **20 – 40% - alkohol** (přímá toxicita, kyselý chymus – způsobený alkoholem, který stimuluje žaludeční kyselinu, uvolňuje enterohormony **sekretin a cholecystokin** → POTENCIACE EXOKRINNÍ SEKRECE PANKREATU, intraacínární aktivace pankreatických enzymů; alkohol také vede ke **spasticitě svaloviny Oddiho svěrače**)
 - **infekční** – coxsackie, leptospiry, AIDS, virová hepatitis
 - **operace, tupá poranění** - proti páteři, disrupce pankreatické tkáně
 - **léčiva** – asi 20 léků – např: furosemid, idometacin, azathioprin, glukokortikoidy, cyklosporin, merkaptopurin, karbamazepin, valproát
 - **dyslipidémie**, hyperkalcémie, **juxtapapilární divertikly**, vrozené anomálie
 - **iatrogeně po ERCP, perioperačně**
 - **GENETICKÉ VLIVY!** – pancreas divisum
 - **idiopatická**
- počátek: **snad ultrastrukturální změny acinárních bb z důvodu ISCHEMIE** → ovlivnění cévní permeability → extravazace leukocytů, trombocytů, edém žlázy; **aktivace kininové kaskády** (látky ovlivňující cévní tonus, vznikne pak hypovolemický šok)
- klinika
 - variabilní – 80 % lehká forma, 20 % těžká forma, SIRS, MODS
 - celková mortalita 2%, u těžké formy 15%, nekróza sterilní mortalita 5-10%, infikovaná 30%
 - intenzivní krutá bolest **ve středním epigastriu s propagací do páteře**, stálého, neproměnlivého charakteru, v předklonu bývá úleva
 - zvracení
 - tachykardie, hypotenze, teplota, až hypovolemický šok
 - někdy **imitace koronární příhody**
 - vzedmuté břicho
 - až paralytický ileus, respirační insuficience
 - **peritoneální dráždění**
 - **Cullenovo znamení** – fialové skvrny v okolí pupku (krvácení do podkoží)
 - **Grey Turnerovo znamení** – průsak krve z retroperitonea, skvrny v hypogastriích, inguinách
 - Psychická alterace
 - **VÝPOTEK** (dut. břšní, hrudní) – vys. **obsah amyláz**
 - zčervenání obličeje, subikterus, ikterus
 - poruchy prokrvení ledvin
 - leukocytóza s posunem doleva

- dělení:
 - těžká forma – může končit fatálně
 - nejčastější příčinou úmrtí jsou septické komplikace
 - systémové komplikace – KV selhání tlak pod 90, respirační pO₂ pod 4,3 kPa, renální, koagulační poruchy, hypokalcemie, krvácení do GIT
 - akutní nekrotizující pankreatitida s fokální nebo totální nekrózou
 - multiorgánové selhání se vznikem lokálních komplikací (absces, nekróza, akutní pseudocysta)
 - lehká forma – není provázena orgánovou dysfunkcí
 - plná reparace funkcí slinivky
- dg
 - diagnostický proces – stanovení dg AP, dif dg
 - stanovení etiologie AP
 - stanovení závažnosti AP – LAB (CRP, IL-6, prokalcitonin)
 - stanovení komplikací
 - anamnéza a klinické příznaky
 - náhle vzniklá krutá bolest, nauzea, zvracení, paralytický ileus, horečka, vzdušný břicho, tachykardie
 - méně často šok, renální insuficience, ikterus, pleurální výpotek, encefalopatie, tachypnoe, hypovolemie
 - LAB
 - Vyšetření pro dg. AP (lipáza, amyláza séra)
 - Vyšetření pro určení etiologie AP (AST, ALP, bilirubin, CDT)
 - Vyšetření pro stanovení tíže a komplikací AP
 - UZ omezen plynatostí, indikován k vyloučení biliární etiologie, monitorace komplikací
 - CT – s kontrastem, průkaz nekróz
 - ERCP – zlatý standard při podezření na biliární etiologii
 - Umožňuje provést papilosfinkterotomii a odstranit kámen ze žlučových cest
 - U alkoholické formy není indikace
 - NMR cholangiopankreatografie – neinvazivní, zobrazení žlučových cest a vývodů pankreatu
 - prostý snímek břicha – potvrzení/vyloučení paralytického ileu
- laboratoř
 - zvýšení amyláz v krevním séru a moči
 - může být zavádějící, je také u perforace peptického vředu nebo u mimoděložního těhotenství
 - hodnoty neodpovídají tíži postižení
 - lépe stanovit izoenzymy – S – sliny, P – pankreas (jejich podíl je konstantní, odráží tedy i změny) – výrazně převládá P
 - pankreatická lipáza krevního séra
 - stoupá až později
 - leukocytóza
 - **kalcémie**
 - **její pokles je známkou vzniku nekróz tukové tkáně (závažný prognostický fenomén)**
 - kalémie
 - zpočátku nižší (zvracení), pak stoupá při těžké formě
 - posuzování dynamiky
 - také zvýšena **bilirubinémie, ALP, aminotransferázy**
 - **porucha sekrece inzulinu** – hyperglykémie, glykosurie
 - **CRP – nad 120 je těžká forma nemoci**
 - **prokalcitonin** – posoudit, zda byla nekrotická tkáň již osídlena bakteriemi (přechod do sepse...)
- dif dg

• infarkt spodní stěny • Perforovaný jícen, žaludeční vřed, duodenální vřed, tlusté střevo • Ruptura aneurysmatu aorty • Mezenteriální ischemie • Ruptura mimoděložního těhotenství • Perforovaný Meckelský divertikl • Komplikace ovariálního tumoru • Střevní strangulace	• Refluxní choroba • Peptický vřed • Biliární kolika • Akutní cholecystitida • Pneumonie, pleuritida • Akutní apendicitida • Akutní divertikulitida • Akutní intermitentní porfyrie • Diabetická ketoacidóza
--	--

- komplikace
 - trombózy DKK, pánevních plexů
 - DIC
 - hypovolemický šok
 - absces, pankreatická pseudocysta
 - infekční komplikace u 40-70% nekrotéz → sepse, MODS, mortalita 50%
- terapie
 - víceoborový přístup (intenzivista, anesteziolog, chirurg, gastroenterolog, internista, radiolog, hematolog ...)
 - hospitalizace a monitorace na JIP u lehké formy 1-2 týdny, u těžké 3 týdny-3 měsíce a více
 - konzervativní léčba – **hospitalizace na JIP** (interní nebo chirurgická – není rozhodující)
 - **omezení p.o. příjmu**
 - enterální výživa podávaná do jejunu
 - parenterální výživa u velmi těžkých forem
 - **koloidní a krystaloidní** roztoky 6 – 8 litrů za 24 – prevence hypovolemického šoku, sledování diurézy, která nesmí poklesnout pod 50ml/hod
 - **léčba bolesti** – celková (indometacin, tramadol, fentanyl, midazolam, propofol), 28pidurální (sufetanil + adrenalin)
 - inhibice žludeční sekrece – nazogastriční sonda pro odsávání žludečního obsahu, lačnění
 - hyperglykemie – podávání inzulínu
 - bolest stimuluje exokrinní pankreatickou sekreci – parenterální podávání opioidů u těžkých forem (fentanyl), tramadol u slabší bolesti
 - **PPI**
 - Potlačení pankreatické sekrece – somatostatin
 - **ATB** profylaxe – v případě infekce pankreatické nekrotéz
 - Cíleně po punkci pankreatu pod CT kontrolou, po ERCP, traumatu
 - Cefalosporiny III. Generace, karbapenemy
 - KI – tetracykliny (mohly by poškodit pankreas)
 - Oxygenoterapie, podpora dýchání při plicních komplikacích
 - Specifická léčba
 - ERCP (MRCP) – při podezření na biliární etiologii, při komplikující cholangitidě
 - Endoskopická papilosfinkterotomie do 48 hodin
 - Drenáž abscesů pod CT kontrolou
 - Chirurgická terapie
 - indikace = sepse z infikované nekrotéz
 - „timing“ správné načasování
 - U těžké nekrotizující nektosektomie
 - Uzavřená kontinuální laváž peritonea – k odstranění nekrotických mas a toxinů uvolněných z pankreatu
 - Léčba komplikací – u rozsáhlých nekrotéz, abscesu (operace snižuje mortalitu ze 100% na 20-40%), krvácení, píštěle
- PROGNOSTICKÁ KRITÉRIE DLE RANSONA (věk, změna aminotransferáz, leukocytů, glykémie)
- dnes – zvláště citliví ukazatelé: **CRP, α_2 fosfolipáza, specifická pankreatická bílkovina – PSP**

1) kritéria podle Ransona ... při vstupu

	nebiliární AP	biliární AP	body
Věk	nad 55 let	nad 70 let	1
leukocyty	nad 16 000	nad 18 000	1
glykémie	nad 11	nad 12	1
LDH	nad 5,8	nad 6,6	1
AST	nad 4,2	nad 4,2	1

- dělení dle bodů →
 lehká akutní pankreatitida
 středně těžká akutní pankreatitida
těžká akutní pankreatitida (3 a více bodů)

Ranson ... po 48 hodinách

- 1) pokles hematokritu o více než 10% 1 bod
 - 2) $\uparrow$ urey o 1,7 mmol/l 1 bod
 - 3) nekorigovaná kalémie pod 2 mmol/l 1 bod
 - 4) pO₂ pod 8 kPa 1 bod
 - 5) deficit bazí nad 4 mmol/l 1 bod
 - 6) retence tekutin nad 6 l 1 bod
- těžká pankreatitida 3 a více bodů !!!

2) Balthazarova kritéria

→ RTG hodnocení CT-pankreatu u akutní pankreatitidy

- A = normální nález 0 bodů
B = mírné zvětšení, neostřené 1 bod
C = B + peripankreatické změny (Balzeovy nekrózy) ... 2 body
D = C + izolovaná kolekce tekutiny 3 body
E = multikolekce tekutiny, nekrózy, absces 4 body

3) CTSI

- **CT severity index** = součet Baltazara + hodnocení nekrózy (0 – 10 bodů)

• hodnocení nekrózy:

- 1) bez nekrózy 0 bodů
2) nekróza do 1/3 pankreatu 2 body
3) nekróza do 1/3 – 1/2 pankreatu 4 body
4) nekróza nad 1/2 pankreatu 6 bodů

58. CHRONICKÁ PANKREATITIDA

- Vlekly zánět pankreatické tkáně, který vede k ireverzibilním změnám a náhradě funkční tkáně vazivem
- Vznik klinicky manifestní exokrinní a později i endokrinní pankreatické nedostatečnosti
- Chronické onemocnění s mírným vzestupem incidence v posledních letech
- ČR: 8: 100 000 – roční incidence
- **etiopatogeneze**
 - **80% - abúzus alkoholu – více než 80 g/d, hlavní hypotézy poškození:**
 - Tuková degenerace pankreatických acinů alkoholem
 - Poškození acinů volnými kyslíkovými radikály
 - Destrukce acinů v důsledku duktální hypertenze z důvodu obstrukce sekundárních a terciárních větví proteinovými zátkami
 - Fibrózní změny jako důsledek epizod akutní pankreatitidy
 - Výživa extrémně bohatá nebo naopak chudá na tuky a bílkoviny
 - infekce, léky (analgetika?)
 - **onemocnění se zvýšenou hladinou Ca**
 - pancreas divisum
 - volné kyslíkové radikály (nedostatek antioxidantů)
 - biliární choroby
 - **idiopatická chronická pankreatitida** (asi 20 % osob) –
 - autoimunitní
 - **spojena se Sjögren sy, autoim. Hepatitidou**
 - pankreatitida při cystické fibróze – mutace genu pro chloridový kanál CFRT – u cystické fibrózy i u idiopatické formy chronické pankreatitidy, nemusí být obě nemoci současně
 - hereditární forma – mutace na 7. chromozomu
- **klinika**
 - chronická bolest (ale existuje i nebolestivá forma), může i vymizet (těžké stavy) – „**fenomén vyhasnutí bolesti**“
 - závisí na stravě
 - hubnutí, někdy nutná nutriční podpora
 - ikterus
 - obstrukčního charakteru
 - otok hlavy pankreatu
 - vazivové zavazetí žlučového do pankreatické tkáně
 - změny charakteru stolice
 - objemná, mazlavá, jílovitá, nestrávené tuky, bílkoviny
 - až malabsorpční syndrom
 - endokrinní funkce – diabetes mellitus
 - **ascites**
 - **často refrakterní**
 - vysoké amylázy, bílkoviny
 - příčina: porucha int. pankreat. vývodu nebo p. pseudocysty
 - pravostranný pohrudniční výpotek (**také pankreatické enzymy ve výpotku**)
- **dělení TIGARO:**
 - T – toxicko metabolická forma (alkohol, nikotin, hyperlipidemie, uremie, léky, toxiny)
 - I – idiopatická forma (s časným nebo pozdním začátkem nemoci)
 - G – genetická forma (CFRT mutace (AR forma), deficit $\alpha 1$ antitrypsinu...)
 - A – autoimunní forma
 - R – rekurentní akutní pankreatitida spojená s morfologickými změnami chronické pankreatitidy
 - O – obstruktivní forma (kámen, nádor, stenóza Vaterské papily)
- **dg**
 - anamnéza – dietní návyky, alkohol, opakované bolesti v epigastriu s vyzařováním pod oba oblouky žeberní a do zad
 - palpce – nespecifický nález
 - prostý snímek – informace o kalcifikacích
 - ultrazvuk – velikost, nehomogenita
 - CT – diagnostika kalcifikací
 - nukleární MRCP – magnetická rezonance – cholangiopankreatikografie
 - ERCP – zobrazení vývodů, terapeutické výkony na Vaterově papile a žlučových nebo pankreatických vývodech

- **laboratoř**

- amyláza a lipáza nejsou dostatečně přesné pro stanovení dg
- **chymotrypsin ve stolici** (středně těžké a těžké)
- stanovení sekreторické schopnosti pankreatu
 - **elastáza ve stolici** – nejčastěji
 - **dechový test**
- testy přímé stimulace slinivky enterohormony
 - **jen výzkumně**
 - **sekretin, cholecystokinin i.v.**
- endokrinní sekrece
 - stanovení C-peptidu

- **terapie**

- konzervativní
 - dieta – absolutní zákaz alkoholu, vyloučení živočišných tuků, náhrada rostlinnými (ne více než 60 g denně)
- substituční
 - léky obsahující pankreatické enzymy
 - kapsle, preferujeme vyšší obsah proteáz
 - 20 000 – 40 000 jednotek lipázy
 - už v časném období
 - během jídla
 - Panzytrat, Kreon, Nutrizym
 - individuální
 - mohou způsobit hyperurikémii, hyperurikosurii po dlouhodobém podávání
- spazmonalgetika
 - paracetamol, tramadol
 - i opiody
- prokinetika
- PPI
- glukokortikoidy (u autoimunit)
- endoskopická
 - **uvolnění odtoku** - prostá papilotomie Vaterovy papily, stent
 - **odtranění konkrementů** – rázová vlna, laser
 - **cysty v oblasti hlavy** – naléhají na zadní stěnu žaludku, vytvoří se komunikace mezi žaludkem a cystou, dá se tam drén a cysta se většinou pak spontánně uzavře
 - **také na panc. divisum**
- chirurgická
 - drenáž nebo resekce postižené části slinivky
 - **resekce – u medikament. neovlivnitelné bolesti**, u zachování pyloru a duodena dochází většinou k výraznému omezení bolesti

59. NÁDORY SLINIVKY BŘÍŠNÍ

Karcinom pankreatu

- závažné onemocnění, jehož první příznaky jsou většinou až při plně rozvinuté nemoci s častou tvorbou metastáz
- incidence celosvětově stoupá
- krátké přežití, již v iniciálních stádiích výrazně agresivní a časně zakládá metastázy (játra, peritoneum, plíce)
- RF – kouření, nadměrný příjem tuků, chronická pankreatitida s trváním více než 10 let, diabetes, genetika, dlouhodobá expozice výparům dehtu či benzidinu
- projevy – nevýrazná symptomatologie
 - při lokalizaci v oblasti hlavy – bezbolestný obstrukční ikterus
 - v kaudě – bolesti v oblasti bederní páteře
 - progresivní váhový úbytek, hepatomegalie, Courvoisierovo znamení (velký, hmatný, nebolestivý žlučník) a ikterus
 - diabetes
 - krvácení do GIT, ascites, splenomegalie
 - migrující tromboflebitida
- duktální adenocarcinom
 - **90 % pankreat. ca**
 - progresivní růst, vysoký maligní potenciál
- mucinózní ca
 - z bb pankreatických vývodů
- etiopatogeneze
 - **alterace onkogenu K-ras** (83%), častá exprese onkogenu c-erb-B2
 - alterace supresorových genů **p53 a p16**
 - kouření
- dg
 - USG, CT – samotný nádor i zhodnocení jater, uzlin
 - endoskopická sonografie – biotický odběr
 - MRCP
 - perkutánní aspirace
 - PET
 - ERCP – pouze ve vývodných cestách
 - markery: **CA 19-9, CA 125, DUPAN-2** (senz. 50 – 70%)
 - vyšetření **protoonkogenu K-ras** v séru a cytolog. vzorcích – v budoucnu...
- terapie
 - chirurgická
 - resekabilní pouze 20 – 30%, zbytek paliativní
 - paliativní – **řeší příznaky biliární a duodeální obstrukce**
 - Whippleova operace – resekce žaludku, duodenektomie, choledochu-jejuno-anastomóza
 - endo – bili drén
 - chemoterapie
 - **gemcitabin + oxaliplatin / mitomycin, epirubicin + fluorouracil**
 - léčba bolesti
 - **až gangliolýza plexus coeliacus**
 - **paliativní ozáření**

Inzulinom

- nejčastější endokrinní nádor pankreatu, většinou benigní
- projevuje se Whippleovou triádou – spontánní hypoglykémie při prostém lačnění, poruchy CNS při hypoglykémii, dobrá odpověď na podání glukózy
- DG pomocí provokačního testu – 72 hodin hladovění, MR, MRCP, scintigrafie
- terapie – chirurgické odstranění, medikamentózně – oktreotid

Gastrinom

- v 80% v pankreatu
- maligní nádor, brzy zakládá metastázy
- projevuje se zvýšenou sekrecí kyseliny v žaludku a tvorbou vředů, které jsou rezistentní na léčbu
- průjmy z inaktivace lipázy působením HCl
- endoskopie, MR
- chirurgické řešení jen při nepřítomnosti metastáz, PPI, chemoterapie

VIPom

- vzácný
- produkuje VIP (vazoaktivní intestinální peptid)
- vodnaté průjmy, hypokalemie, hypochlorhydrie, diabetes, váhový úbytek, zmatenost
- operace možná jen někdy, jinak chemoterapie

Glukagonom

- extrémně vzácný, maligní, z A buněk
- hyperglykémie a rozvoj diabetu

60. VYŠETŘOVACÍ METODY U CHOROB JATER, ŽLUČNÍKU, ŽLUČOVÝCH CEST A SLINIVKY BŘÍŠNÍ

Játra

Laboratorní vyšetření

- bilirubin – konečný produkt rozpadu hemu, bývá zvýšen při cholestatickém i hepatocelulárním ikteru (současně se zvýšením jaterních enzymů). Izolované zvýšení hladiny bilirubinu je důsledkem hemolýzy nebo je geneticky podmíněné
- indikátory poškození jaterní buňky – známka poškození jaterní buňky, ale neposkytují informaci o etiologii či jaterní funkci
 - alaninaminotransferáza (ALT) – enzym cytoplazmatický, který se uvolňuje při poškození buněčné membrány
 - aspartátaminotransferáza (AST) – hlavně v mitochondriích, signalizuje nekrotické změny
 - laktátdehydrogenáza (LD) – cytoplazmatický enzym, zvyšuje se i u mimojaterních onemocnění, výrazné zvýšení může svědčit pro tumorózní proces
 - železo – zvyšuje se u hemochromatózy i u akutní hepatitidy, u zánětů žlučových cest a malignit se jeho hladina snižuje
- indikátory poškození metabolických funkcí:
 - albumin – zhodnocení funkční schopnosti jater, tvořen v játrech, jeho hladina se u chronických onemocnění jater snižuje
 - acetylcholinesteráza – snížená hladina u jaterních chorob
 - koagulační faktory – syntetizované v játrech
 - amoniak – detoxikován v játrech, bývá zvýšen při funkčním poškození jater a při vytvoření portokaválních zkratů
 - dechové testy – izotopem ^{14}C značený aminopyrin, který je systémem cytochromu p450 metabolizován na oxid uhličitý, vydýchaný $^{14}\text{CO}_2$ koreluje s množstvím vitální jaterní tkáně
 - indocyaninová zeleň – kompletně eliminovaná játry, vyšetřením její clearance jde stanovit poškození hepatocelulární funkce
 - cholesterol – mírně zvýšen při akutní cholestáze, výrazně u cholestáz chronických
 - bílkoviny – jejich tvorba bývá výrazně snížena u všech chronických jaterních onemocnění, IgG zvýšeny u chronických hepatitid, IgM bývá zvýšen u primární biliární cirhózy, IgA u cirhózy alkoholické
 - sacharidy – u jaterní cirhózy bývá inzulinová rezistence
- indikátory poškození exkrečních funkcí:
 - alkalická fosfatáza (ALP) – uvolňuje se z kanalikulárních membrán hepatocytů při obstrukci
 - gama-glutamyltranspeptidáza (GGT) – zvýšena při poruše biliární exkrece, při abuzu alkoholu
 - bilirubin – zvyšuje se jak při poruše vychytávání a konjugace v buňce, tak při vylučování do žluče
- porucha imunologické aktivity – průkaz specifických virových antigenů a protilátek a průkaz nespecifických autoprotilátek
- nádorové markery – alfa 1 fetoprotein, karcinoembryonální antigen

Jaterní biopsie

- perkutánní
- nemocný by měl mít více než 50 000 trombocytů/ μl a protrombinový čas prodloužen ne o více než 3s
- necílená při vyšetření difúzních jaterních chorob a nejčastěji se provádí mezižebním přístupem
- při koagulačních poruchách, masivním ascitu lze provést transjugulární biopsii cestou kanylace v.jugularis
- cílená biopsie pod UZ či CT kontrolou

Laparoskopie

Ultrazvukové vyšetření

- metoda první volby při diagnostice difúzních i ložiskových procesů
- doppler – trombóza portální žíly, obstrukce žil jaterních
- endoskopická – detekce varixů v horních částech GIT, zobrazení žlučodů

CT vyšetření

Dynamická choleoscintigrafie

Magnetická rezonance

- MR angio, MR cholangiopankreatografie intra i extrahepatální žlučové cesty

PET

- detekce metastáz

61. PATOGENEZA IKTERU A JEHO KLINICKÉ TYPY

- nejčastější příznak téměř všech jaterních onemocnění
- způsoben zvýšením bilirubinu na dvojnásobek normální hodnoty a projevuje se žlutým zbarvením sklér a kůže
- bilirubin je odpadový produkt hemu (probíhá to v RES) → hemoglobin (z ery) se přemění na bilirubin (nejprve se vytvoří biliverdin (zelený) → redukce na bilirubin)
- bilirubin vzniklý v RES je rozpustný v tucích, ale je nerozpustný ve vodě = nepřímý bilirubin (nekonjugovaný – 300 mg/den) → váže se na albumin a tím se dostává do jater → zde se konjuguje s kyselinou glukuronovou na bilirubin přímý (konjugovaný), který je rozpustný ve vodě → lze vyloučit žlučí a močí
- konjugovaný bilirubin (ve žluči) se dostává do střeva → zde bezbarvý sterkobilinogen je oxidací přeměněn na oranžový sterkobilin (barví stolici do hněda) → 10–20% je resorbováno ze střeva zpět
- část jde portální krví do jater a opět do žluči = enterohepatální oběh
- část se dostává do moči jako bezbarvý urobilinogen (3 mg/den) → z něj vzniká urobilin (barví moč)
- při ikteru je nejjednodušší vyšetřit bilirubin v moči – nepřítomnost svědčí pro nekonjugovanou hyperbilirubinémii (více než 50% celkového bilirubinu v séru nekonjugováno)
- celkový bilirubin do 20 mmol/l
- konjugovaný bilirubin do 7 mmol/l X nekonjugovaný bilirubin do 10 mmol/l
- subikterus 35 – 50 mmol/l
- *pseudoikterus* = není způsobeno bilirubinem, ale vlivem karotenu a kys. pikrové
- dělení hyperbilirubinemií:
 - premikrozmální (převážně nekonjugovaná)
 - zvýšená produkce – hemolýza
 - snížené vychytávání buňkou – dlouhodobé hladovění
 - snížená konjugace buňkou – vrozená (syndrom Gilbertův, Crigler-Najjarův), získaná (hepatitidy, cirhóza)
 - postmikrozmální (převážně konjugovaná)
 - poruchy intrahepatální exkrece na úrovni buňky – vrozená (syndrom Dubinův-Johnsonův, Rotorův, cholestatická žloutenka v těhotenství), získaná (hepatitidy, cirhóza)
 - extrahepatální biliární obstrukce
 - poruchy na obou úrovních – léky, septe
- jiné dělení (často užívané, ale méně přesné)
 - **prehepatální ikterus**
 - vystupňovaná hemolýza – překročení kapacity pro konjugaci
 - nekonjugovaný bilirubin – nerozpustný, nedostane se do moči
 - žluč obsahuje velké množství bilirubinu, tvoří se více urobilinogenu, který se resorbuje a vylučuje ledvinami – urobilinogen v moči, hypercholická stolice
 - není přítomno svědění kůže
 - **hepatální ikterus**
 - znesnadnění konjugace z důvodu poškození jater
 - konjugovaný (vylučuje se močí a zbarví ji) i nekonjugovaný
 - střevní obsah hypocholický
 - alkohol, geneticky (Gilbertův, Crigler-Najjarův sy), hepatitidy infekční, jaterní cirhóza, nádorová infiltrace, wilsonova nemoc, infekční hepatitidy, AI hepatitida
 - porucha oběhu krve v játrech (při pravostranné srd. insuficienci)
 - **posthepatální ikterus**
 - porucha odtoku žluči
 - konjugovaný bilirubin se začne hromadit v těle, stolice je světlá až bělavá
 - malabsorpce tuků – steatorhoea, deficit vitamínů rozpustných v tucích (E,K)
 - úporné svědění kůže
 - zbarvená moč, ale bez urobilinogenu
 - konjugovaný bilirubin
 - nejčastěji konkrement, nádory pankreatu, žlučníku, alkohol, vrozené atřezie žlučových cest
 - primární sklerotizující cholangitida
- DG – nutno vyšetřit markery virových hepatitid, pátrat po abúzu alkoholu, polékovém poškození
 - UZ, CT – pátrání po maligní infiltraci, biliární obstrukci
 - ERCP
 - není-li známá etiologie – biopsie

- makroskopické typy: zbarvení sklér, kůže, sliznic a tělních tekutin:
 - *flavinový* ikterus – žlutozelené, u hemolytického ikteru,
 - *verdinový* ikterus – zelenavé, u obstrukčního ikteru,
 - *icterus melas* – olivově šedozelené, u těžkého obstrukčního ikteru,
 - *rubínový* ikterus – oranžovožluté, u hepatocelulárního ikteru.

Kromě toho lze u novorozenců (nezralá hematoencefalická bariéra) pozorovat žlutozelené zbarvení jader thalamu, mozečku, bazálních ganglií a olivárních jader oblongaty – tzv. **jádrový ikterus** (kernikterus).

Typ ikteru	Bilirubin v krvi		Moč		Stolice
	Nepřímý	Přímý	Bilirubin	Urobilinogen	
Prehepatální	+	normální	–	+	hypercholická
Hepatální	+	+	+	+	hypocholická
Posthepatální	<i>mírně</i> +	+	+	–	acholická

62. PORTÁLNÍ HYPERTENZE A ASCITES

PORTÁLNÍ HYPERTENZE

- zvýšení portálního tlakového gradientu = **tlakového rozdílu mezi v. portae a VCI**
- zvýšení portálního tlaku nad 5mmHg, klinicky je významné až zvýšení nad 10 mmHg
- portální systém zahrnuje všechny žíly, které přivádějí krev z břišní části GIT, sleziny, pankreatu a žlučníku do jater

» v. portae

- vstupuje do jater v **porta hepatis 2 větvemi** (pro každý jaterní lalok), po vstupu do jaterních laloků se dělí segmentálně v doprovodu a. hepatica
- průtok krve portou je asi 1000-1500 ml/min = 90% krve protékající játry (10% připadá na a. hepatica)
- zásobuje kyslíkem játra asi ze 60%, a. hepatica ze 40%

» nejčastější **příčinou** portální hypertenze je omezení průtoku portální oblasti

- **anatomická** (mechanická) příčina: porušení architektury jaterní struktury (jaterní uzly, přestavba, vazivo) nebo obstrukce portální žíly
- **funkční** (dynamická) příčina: změny vaskulárního tonu na úrovni mikrocirkulace v játrech

» patogeneze

- příčina před sinusoidami – trombóza v. portae
- příčina za sinusoidami – trombóza jaterních žil, Budd-Chiariho syndrom)
- příčina intrasinusoidální – při jaterní cirhóze
- intrahepatální cévní rezistence – podílí se na vzniku portální hypertenze
 - změny aktivní – hvězdicovité buňky ovlivňují průsvit
 - změny pasivní – otok hepatocytů
- zvýšený průtok ve splachnické oblasti – vznik kolaterál (varixy v jícnu, žaludeční kardii, hemoroidy..) zhoršuje prokrvení jater, což zhorší možnost regenerace a zhorší jaterní funkce
 - do oběhu se dostává řada vazodilatací, které způsobí periferní i splachnickou dilataci, která vede ke zvýšení průtoku krve a ke snížení efektivního krevního objemu – aktivuje se sympatikus a stoupne ADH – retence sodíku, vody

» rozdělení portální hypertenze podle místa blokády

PREHEPATÁLNÍ FORMA

» příčina

- **vrozená anomálie v. portae** – uzavřena a místo ní se vytvořila přemostující síť jemných tenkých cév
- **infekce pupku u novorozenců**
- **trombóza v. portae** (úrazy, operace, při apendicitidě, cholecystitidě, sepse ...), v. lienalis

» klinický obraz

- více postiženy **děti**
- vytvořen výrazný kolaterální oběh
- splenomegalie
- časté recidivující krvácení z jícnových varixů → to bývá často prvním příznakem (u dětí již v předškolním věku) - je snášeno dobře (jaterní funkce je normální)

INTRAHEPATÁLNÍ FORMA

» dělení

→ **presinusoidální**

→ **postsinusoidální**

» příčina: u nás je **cirhóza jater příčinou 90% všech portálních hypertenzí**

» klinický obraz

- je důsledkem jaterní cirhózy → obraz pokročilého jaterního onemocnění
- často se k cirhóze přidruží i trombóza v. portae

POSTHEPATÁLNÍ FORMA

» příčina:

Buddův-Chiariho syndrom = obliterace jaterních žil (krev z jater do dolní duté žíly)

- prorůstáním karcinomu **jater či ledviny do jaterních žil**
- **myeloproliferativní hyperkoagulační stavy** (polycytémie, paroxysmální noční hemoglobinurie)
- **trombofilní stavy**
- orální kontraceptiva
- IBD, TBC, sarkoidóza

Kardiální příčiny – perikarditida, srdeční městnání

» klinický obraz

- akutní forma – bolestivá hepatomegalie, ascites, splenomegalie, krvácení z **jícnových varixů** → při úplném uzávěru šok, selhání jater, smrt
- chronická forma – pomalý nárůst hepatomegalie, ascitu a krvácení → nemocný chátrá

» diagnóza

1) zobrazovací metody

- UZV
 - zjistí šíři v. portae a v. lienalis
 - zobrazí trombózu v. portae
- Doppler UZV
 - změří rychlosti portálního průtoku
 - ↓ rychlosti toku pod 16 cm/s signalizuje přítomnost portální hypertenze
- CT s podáním kontrastní látky
 - zjistí průchodnost portální žíly a zviditelní varixy
- MR angiografie
 - zjistí průchodnost a morfologii porty, rychlost toku → spolehlivější než UZV
- splenoportografie

2) měření portálního tlaku

→ katetrizace jaterních žil – zlatý standard

- provádí se cestou v. jugularis interna nebo v. femoralis
- nejprve měříme tlak ve volné jaterní žíle a poté tlak v zaklínění (**postsinusoidální tlak**)
- **portosystémový gradient → normální hodnota < 8 mm Hg**
- ... **jícnové varixy se tvoří při hodnotách > 12 mm Hg**
(průkaz jícnových varixů i pomocí RTG s BaSO₄, endoskopie nebo UZV)

» terapie

- zaměřena na prevenci a léčbu komplikací portální hypertenze, zejména léčba krvácení z jícnových varixů

- **endoskopická sklerotizace – zlatý standard**

- nejprve provedeme horní ezofagogastroskopii k vyloučení jiných příčin krvácení (peptický vřed, portální gastropatie)
- do každého varixu aplikujeme **1-2 ml sklerotizující látky**
- v prvních dnech může být sklerotizace ještě jednou opakována
- pokud se nedaří krvácení zvládnout (urgentní situace) → zavádíme **Sengstakenovu-Blakemoreovu sondu, kterou ponecháme 24 hodin**
- další možností je ligace varixů – zaškrcení malým gumovým kroužkem

- **medikamentózní léčba**

- vazoaktivní látky - ↓ tlak v portální oblasti a tím omezí průtok krve varixy
 - ... vasopressin - sníží portální tlak až o 25% kontrakcí arterioli
 - nežádoucí účinky: abdominální koliky, stenokardie (EKG!!)
- ... **terlipressin (Remestyp) – syntetický preparát**
- somatostatin - ↓ portální tlak zvýšením odporu splanchnických arterioli
- má méně nežádoucích účinků
- **metoclopramid (Ceruleal) prokinetikum** - ↑ tonus dolního ezofageálního svěrače a tím snižuje přítok krve do varixů

- **urgentní chirurgický výkon**

- indikuje se ojediněle, spíše u pacientů, kde všechny postupy selhaly
- provádí se založení **Warrenovy distální splenorenální spojky**

- u nemocných s **prudkým či recidivujícím krvácením se zavádí TIPS** = transjugulární intrahepatální portosystémový zkrat – komunikace mezi v. portae a v. hepatica

- profylaktické podávání ATB je důležitým doplňkem komplexní léčby

NÁSLEDKY PORTÁLNÍ HYPERTENZE

» změny ve splachnickém cévním systému

- Vasodilatace splachnického cévního systému
- Snížená odpověď na vazokonstrikční látky
- Angiogeneze: arteriolo-kapilární pleteně, **porto - systémové kolaterály**

» změny v systémové cirkulaci = kolaterální oběh

- spojky ústí do dolní duté žíly
- vede k průniku škodlivých látek do oběhu před jejich detoxikací v játrech
→ až příznaky **endotoxémie (= subfebrilie) a encefalopatie**
- hrozí krvácení !!
 - anastomózy v oblasti **jícnu** → varixy
» **krvácení z jícnových varixů** »
 - jde o akutní náhlou příhodu břišní
 - u cirhotiků často na krvácení navazuje selhání jater
 - rozvíjí se hypovolemický šok (↓ TK, tachykardie)
 - anastomózy v oblasti **žaludku** → varixy
 - anastomózy v oblasti **rekta** → hemoroidy
 - anastomózy v oblasti **pupku** = **caput Medusae**
 - anastomózy po **stranách břicha** = **Saary Girlandi**

» hepatální encefalopatie a endotoxémie

- obvykle reverzibilní neurologické a psychiatrické příznaky
- kolaterální oběh způsobuje průnik látek do velkého oběhu, bez jejich průchodu („detoxikace“) játry → to přispívá k rozvoji encefalopatie a horeček
- Klinický obraz:
 1. snížená pozornost, euforie, deprese, mírná zmatenost
 2. spavost, letargie
 3. somnolence
 4. koma, flapping tremor, foetor hepaticus
- Laboratorní a pomocná vyšetření:
Psychometrické testy (NCT), neurofyzilogické vyšetření (EEG), NMR, CT, amoniak v arteriální krvi

» splenomegalie

- **zvětšená slezina je jedním z nejdůležitějších příznaků portální hypertenze**
- **pokud ji při fyzikálním vyšetření nenajdeme, je diagnóza pochybná**
- důsledkem splenomegalie jsou v periferní krvi známky hypersplenismu

» postižení renální, plicní, kardiální, postižení mozku, změny hematologické, kožní

- hepatorenální syndrom
 - Systémová hypercirkulace + splachnická vazodilatace = renální vazokonstrikce = hepatorenální syndrom
 - Hlavní kritéria:
 - Kreatininová clearance < 0,6 ml/s nebo kreatinin séra > 135 μmol/l
 - Proteinurie není nebo < 500 mg/d
 - Nepřítomnost: šoku, infekce, ztrát tekutin, krvácení do GIT
 - Nezlepšení stavu po 1.5 l fyziologického roztoku

ASCITES

- zvýšení volné tekutiny v dutině břišní
- fyziologicky se v peritoneální dutině malé množství tekutiny nachází – cca 150 ml
- nejčastěji doprovází chronické onemocnění jater

» příčiny

- **cirhóza jater** - nejčastější
- **nádory** – metastatické postižení jater a peritonea, primární tumory jater
- **infekce** - TBC
- **hypoalbuminémie** – **nefrotický syndrom**, enteropatie protein-loosing enteropatie, malnutrice
- **postižení pankreatu** – akutní pankreatitida, ruptura cysty pankreatu
- **kongesce jater** (městnání) – selhání P♥, perikarditida, **Budd-Chiariho syndrom**

- **pato**
 - teorie „**foreward**“ – teorie nedostatečné náplně (perif. vazodilatace způsob. NO) – primární změna: excesivní retence natria
 - teorie „**backward**“ – teorie přeplnění (portální hyp.) – prim. změna: zvýšení port. tlaku
- při portální hypertenzi se zvyšuje tlak i v jaterních sinusoidech, ty jsou volně prostupné pro albumin, který se dostává do extravaskulárního prostoru, zároveň zvýšeně uniká tekutina do intersticia, odkud je drénována lymfatickými cestami
- tím se drenáž může zvýšit až na 10l/den, přesto však nestačí a přebytek tekutiny uniká povrchem jater do peritoneálního prostoru a tvoří ascites

» faktory podílející se na vzniku ascitu

- ↓ **onkotického tlaku bílkovin** při hypoalbuminémii
- **portální hypertenze** – vede k dilataci cév a ke ↑ propustnosti cévní stěny
- **zvýšená retence natria a vody** ledvinami
- tvorba a odtok lymfy
- hormonální změny - ↑ aktivity systému renin-angiotenzin-aldosteron, zvýš. ADH u cirhotiků
- sympatický nervový systém

» klinický obraz

- ascites se obvykle rozvíjí u nemocného s **chronickým jaterním** onemocněním, vzácně se může rozvinout i **náhle**
- nepříjemné pocity v břiše, tlak, říhání, meteorismus, flatulence
- žízeň, střídání průjmu a zácpy, nechutenství, úbytek hmotnosti
- ↓ **diuréza, objevuje se i nykturie**
- zvětšuje se břicho – pacient nemůže dopnout kalhoty
- může se objevit **hydrokéla nebo otok skrota**
- **otoky dolních končetin** – od perimaleolárních až k mohutným otokům k inguinám
- při velkém ascitu se přidružuje **dušnost** - útlak plic vysokým uložením bránice
- nápadná **svalová atrofie** s tenkými končetinami kontrastuje s výrazně vyklenutým břichem – vzhled „**kaštanu na dvou sirkách**“
- často subikterus, dehydratace, na kůži četné pavoučkovité névy
- undulace přítomná jen při velkém množství volné tekutiny
- játra a slezina plavou v ascitu, staví se na hranu (**ledovcový příznak**) – proto jsou špatně hmatná

» diagnóza

- fyzikální vyšetření – průkaz ascitu **při množství nad 2 litry**, undulace většinou až při množství 10 litrů a více
- UZV – průkaz **již asi 200 ml ascitu**
- **diagnostická punkce (30 ml), každý ascites má být vyšetřen**
- **cirhóza**: tekutina **čirá, slámově žlutavá nebo nazelenalá**
- **malignita, zánětlivý proces (tbc)**: **hemoragické** zbarvení tekutiny
- **transsudát**
 - (ascites má charakter transsudátu) má nízkou specifickou hmotnost (pod 1015), málo bílkovin, koncentrace bílkovin jen vzácně přesáhne 10 – 20g/l; je-li rozdíl sérového a asc. albuminu větší než 11g/l, má pacient portální hypertenzi
- **exsudát**
 - má vysokou specifickou hmotnost, hodně bílkovin
 - **vyšší obsah bílk. v ascitu – nádory, akutní pankreatitida s ascitem, Budd-Chiari sy**
- při ascitu mohou **epitelie** (v něm obsažené) nabývat až bizarních tvarů – nemusí to být malignita; **maligní bb se nachází v ascitu spíše v trsech**
- punktát vždy posílat na vyš. **bakteriologické**

» dif dg

- jaterní cirhóza
- metastázy v játrech
- meta peritonea
- záněty peritonea
- **ca ovaria (Meigsův sy)**
- **ovariální cysta**
- gravidita
- meteorismus
- obezita

» terapie

- 1) **dieta** - ↓ přívod NaCl („neslaná“ dieta) – na 3 g/d, ↓ přívod tekutin (1 l/den)
- 2) **klid na lůžku**
- 3) **vyloučení nefrotoxicke medikace** – aminoglykosidy, NSAID ...
- 4) **podání diuretik - spironolacton (Verospiron)** = antagonist aldosteronu, inhibuje tvorbu proteinu, který zprostředkovává účinek aldosteronu na membr. sběrných kanálků, **furosemid** - hrozí rychlý pokles volumu → hepatorenální selhání nebo encefalopatie, **thiazidy** – nejčastěji se používá kombinace **hydrochlorthiazid + amilorid** šetřící K⁺ (preparát **Moduretic**)
- 5) **paracentéza** = vypuštění ascitu
 - indikována hlavně při léčbě **refrakterních**, tenzních ascitů a na začátku léčby velkých ascitů
 - přísně sterilní podmínky!, punktuje běžnou jehlou
 - !! současně podáváme náhradní roztok i.v. - zabránění ↓ plazmatického objemu
 - **vypouštíme 5-7 l/60-90 minut**
 - po výkonu pacient leží **2 hodiny na opačném boku** → poté kontrola TK a TF
 - po vypouštění ascitu pokračujeme dále v léčbě diuretiky, abychom zabránili nové tvorbě ascitu

5) další možné postupy:

peritoneovenózní shunty, TIPS, portokavální anastomózy, jaterní transplantace

- **důvod vysazení diuretik**: projevy encefalopatie, pokles konc. kalia v séru pod 3 mmol/l, rozvíjející se hepatorenální sy
- **hyponatrémie je diluční a distribuční, obtížná úprava** – hlavně osmotickými diuretiky – mannitol, dále snížení přívodu vody a navození anabolické situace

» prognóza: vždy nejistá – asi 1/2 pacientů umírá do roka od vzniku ascitu

» spontánní bakteriální peritonitida, G- - CEFALOSP. 3. G

- závažná komplikace a cirhotiků s ascitem
- enterobakteri – E. coli, Kl. pneumoniae
- přispívá mnoho faktorů
- albumin v ascitu pod 10g/l je rizikem
- **změny ve střevní stěně při portální hypertenzi**
 - submukózní edém
 - zánět střevní stěny hlavně v oblasti céka
 - lymfangiektázie

63. JATERNÍ SELHÁNÍ (JATERNÍ INSUFICIENCE A HEPATORENÁLNÍ SYNDROM)

- **jaterní selhání** (jaterní insuficience) = stav, při kterém selhávají některé nebo většina jaterních funkcí (**biotransformační a syntetické**) = syndrom
- díky velké funkční rezervě jater se objevují výraznější projevy jaterní nedostatečnosti až při velkém poškození jater
- důsledky se projeví v celém organismu, kombinace změn zánětlivých a portální hypertenze
- nejdůležitějším příznakem je přítomnost **jaterní encefalopatie**, která může vyvrcholit jaterním **kómatem**

» patogeneze

- **poškození hepatocytů** – zmenšování celkové funkční masy jater
- **kolaterální oběh** – změna průtoku krve játry
→ obě složky se kombinují v různém poměru

» dělení podle patogeneze, jaterní selhání může být:

- **endogenní** (spontánní, přímé, vlastní) = **selhání funkcí hepatocytů**; akutní až fulminantní
 - u pacientů do té doby zdravých při těžkém akutním poškození nebo u terminálních stádií chronickým jaterních ch.
- **exogenní** (indukované, nepřímé) = **vyvolané zevními faktory** (vysoký přísun bílkovin, krvácení do GIT, operace, infekce, diuretika, sedativa apod.)
 - nejčastěji u **jaterní cirhózy**
- **smíšená forma** = kombinace endogenního a exogenního jaterního selhání
- **pseudokóma** (nepravé kóma) = těžší porucha iontové a acidobazické rovnováhy
 - nejčastěji vzniká při hypokalémii

» dělení dle klinického hlediska

- **akutní selhání jater**
 - selhání dosud nepoškozených jater
 - příčiny: **virové hepatitidy, toxická poškození** (léky – paracetamol, halothan, isoniazid, rifampicin, houby, chemikálie), **akutní jaterní steatózy** (alkoholici, těhotné, Reyeův syndrom), selhání ♥, nádory a metastázy, Buddův-Chiariho syndrom
 - **hyperakutní forma** – interval **mezi ikterem a encefalopatií je < 1 týden, přežití 35%**
 - **akutní forma** – interval mezi ikterem a encefalopatií je **2-4 týdny, přežití 10%**
 - **subakutní forma** – interval mezi ikterem a encefalopatií je **5-12 týdnů, přežití 15%**
 - čím je průběh rychlejší, tím častěji vzniká **edém CNS**
- **chronické selhání jater**
 - chronická jaterní insuficience (to není selhání) představuje relativně rovnovážný stav omezené funkční rezervy různě vzdálený od hranice, kdy již dojde k obrazu jaterního selhání
 - u nemocných s chronickým jaterním onemocněním, hlavně s jaterní cirhózou a výrazným kolaterálním oběhem = kompenzovaná jaterní cirhóza přejde do dekompenzované např. po infekci, fyzické zátěži, operaci, traumatu, toxickém vlivu léků, krvácení do GIT ...
 - **vyvolávající momenty** – **přetížení dusíkatými látkami** (potrava, ale i krvácení z jíc. varixů), **iatrogenní vlivy** (diuretika, velká nezajištěná paracentéza), **poruchy ABR, infekce, změna střevní flory i při úporné zácpě**

» klinický obraz

- na počátku **nescifické příznaky** - únava, nevolnost → pak se objevuje **ikterus a encefalopatie** → žloutenka se prohlubuje, játra se zmenšují → v popředí jsou neuropsychické známky – pacient je **nápadně spavý**
- z úst často cítíme foetor hepaticus, flapping tremor
- rozvíjí se **hemoragická diatéza** s krvácením z nosu, sliznic, dásní, do podkoží, kolem injekčních vpichů apod., **zvratky také často hemoragické** nebo vzhledu kávové sedliny
- ↑ teplota
- tachykardie
- hypoglykémie
- při protrahovanějším průběhu se objevuje **retence tekutin s ascitem, otoky**
- vyvrcholením je komatózní stav – může se přidružit oběhové selhání s arytmií nebo poruchy dechu (**Cheyneovo-Stokesovo dýchání**)
- terminálně se přidruží selhání ledvin (hepatorenální sy)

» laboratorní vyšetření

- **sérový bilirubin** – má **prognostický význam**
- ↓ **albumin** postupně, také prognostický
- může se rozvíjet DIC
- leukocytóza
- trombocyty a erytrocyty klesají postupně
- ↑ **kreatinin**
- ↓ **Na !!**, ↑ **NH3 v arter. krvi!!**
- ↓ **protrombin (↓ Quick – pod 30%)**
- a aktivita cholinesterázy
- aktivity sérových aminotransferáz mají malou předpovědní hodnotu, ale **jejich náhlý prudký pokles bývá nepříznivým znamením**, stejně jako prudký pokles protromb. aktivity!!
- zpočátku **resp. alkalóza, později met. acidóza**, lakt. acidóza
- klesá vylučování Na močí, v moči také leucin a tyrozin
- mění se spektrum AMK v séru
- klesá koncentrace cholesterolu

» diagnóza

- UVZ, CT, MR
- EEG
- kontinuální měření nitrolebního tlaku
- opakovaně hemokultury

» komplikace jsou často příčinou smrti

- infekce (dýchací systém, močový systém, mykózy)
- edém mozku
- krvácení až vykrvácení (↓ koagulačních faktorů)
- hepatorenální syndrom
- hypoglykémie, doprovázené hyperinzulinismem
- aplastická anemie

» terapie

- 1) **hospitalizace na JIP** + při převozu zajistit přísun glukózy
- 2) **eliminace** vyvolávajících **příčin**
- 3) dostatečný **přísun energie** (cukry, tuky, aminokyseliny) – 3200 kcal/den
- 4) **vitamíny** B1, B6, B12, C, K
- 5) **úprava elektrolytů**
 - nepodávat roztoku s NaCl → dát KCl
 - kalcium a fosfáty dle potřeby
- 6) **úprava ABR**
 - **alkalóza ... KCl**
 - **acidóza ... HCO₃⁻**
- 7) **prevence krvácení do trávicího traktu** → **blokátory H₂-receptorů**
prevence stresového peptického vředu → **inhibitory protonové pumpy**
- 8) **sterilizace střeva** → nevstřebatelná ATB, laktulóza
- 9) **léčba komplikací** → ATB, kardiotonika, mannitol i.v., nálevy destiček
- 10) popř. **transplantace (do 40 let)** – akutní virová hepatitida, akutní toxická hepatitida (houby, Fridex)
- 11) perfúze přes pryskyřice nebo albumin **odstranit toxiny vázané na protein – MARS** – molekulární adsorpční recirkulační systém

pozn.:

- i těžké jaterní selhání může být **reverzibilní!!**
- často se podávají glukokortikoidy – chybí důkazy o jejich příznivém celkovém vlivu, **navíc mohou vést k nebezpečným komplikacím** (krvácení do GIT), ale spolu s osmotickými diuretiky mohou ovlivnit edému CNS

» prognóza

→ **nepříznivá prognostická znamení**: zmenšování jater, ascites, pokročilá encefalopatie, změny Quickova testu, hyponatrémie
→ **dobrým znamením** je **stoupající α1-fetoprotein** = známka regenerativních pochodů v játrech

JATERNÍ ENCEFALOPATIE

= všechny neurologické a psychiatrické změny provázející jaterní selhání → nejtěžším stádiem je **jaterní kóma**

- tyto změny jsou obvykle reverzibilní a vznikají jak při akutním jaterním selhání, tak i u pokročilých chorob jater s rozvinutým kolaterálním oběhem

» **příčina: poškození nebo snížení detoxikační funkce jater** a rozvoj kolaterálního oběhu

→ ↑ NH₃, ↑ mastné kyseliny, ↑ endotoxiny střevního původu, ↑ inzulin, dále zvýšení merkaptanů, fenolů.... soudí se, že klíčem je **VLIV NA FCI GABA** (je to hlavní neurotransmitter v savčím mozku), porucha hematoenc. bariéry, **selhání Na⁺/K⁺ ATPázy**

» klasifikace

→ **akutní encefalopatie**

- důsledek akutního selhávání jater
- na konečném stádiu se může spoluúčastnit i **nerovnováha vodní, iontové a acidobazické rovnováhy**, nebo také **přidružený hepatorenální syndrom**

→ **chronická encefalopatie**

- vždy **výrazný kolaterální oběh**, často se zhorší terapeutickými zásahy (vysoký přísun bílkovin, diuretika, sedativa atd.), jindy krvácením do GIT, šokem, zácpou, operací, infekcí, ...
- často postupný rozvoj demence
- u chronických jaterních lézí (cirhotici) se tyto stavy mohou epizodicky opakovat

→ **pseudokomatózní stavy** (nepravé, iontově podmíněné)

- vyvolány těžkými změnami iontové rovnováhy (**hypokalémie!!**), poruchami ABR nebo oběhovými změnami s poklesem cirkulujícího volumu (šokové stavy, velká nezajištěná paracentéza, ...)

» klinický obraz

- příznaky hodnotíme vždy v kontextu s dalšími známkami jaterního onemocnění a laboratorním nálezem
- nápadná je **proměnlivost** klinického obrazu (i v krátkém časovém úseku)
 - **manifestní encefalopatie** = s klinickými projevy
 - **latentní encefalopatie** = subklinická
- časté jsou **poruchy spánku** (zejména inverze)
- mění se psychika nemocného – apatie, změny nálad, ↓ reaktivita, prodlužuje se latence odpovědi i na jednoduché podněty
- řeč je pomalá, monotónní
- později je pacient dezorientovaný, zmatený
- nejcharakterističtější nález: „**flapping tremor**“ (**asterixis**) = zvláštní třes rukou v zápěstí, který připomíná mávání motýlích křídel
- u některých pacientů je zvláštní zápach dechu – foetor hepaticus

» stádia jaterní encefalopatie

stádium	vědomí	intelekt	chování	neurologické změny
I.	poruchy spánku	poruchy zjiitelné jen testy	euforie vznětivost deprese	tremor „flapping tremor“
II.	zpomalení letargie chvilkové poruchy orientace	klesá	změny osobnosti inadekvátní reakce	tremor změny řeči ataxie
III.	somnolence stupor	chybí	obvykle klidné paranoidní event. zuřivost	nystagmus hyperreflexie nebo hyporeflexie
IV.	kóma	chybí	chybí	kóma opistotonus mydriáza areflexie

» diagnóza

- k odhalení časných stádií používáme jednoduché testy
 - **konstrukční apraxie**: neposkládá obrazce ze zápalek dle vzoru
 - **Reitanův numerický test**: nespojí čarou čísla dle posloupnosti
 - **změny písma**: roztřesené, zmenšující se písmo
- EEG → zachytí změny (místo α je δ), trifázické vlny
- CT

>>dif dg

- delirium tremens
- abstinenční příznaky
- Wilsonova choroba

» terapie

- musí být komplexní a individuální!!!
- **vždy vysadit diuretika a sedativa!!!**
- dieta – omezit příjem bílkovin na 30 g denně (energetický přísun hradíme sacharidovou dietou nebo parenterálním přívodem glukózy)
- léčba je zaměřena na ↓ tvorby a příjmu amoniaku
 - bezbílkovinná dieta
 - střevní výplachy (např. při krvácení do GIT)
 - potlačení tvorby amoniaku ve střevě činností bakterií → **ATB nevstřebatelná (rofaximin, vankomycin) a širokospektrá (metronidazol)**
 - **laktulóza** – nevstřebává se, mění složení střevní flóry → průjem (z těla jde ven amoniak i bakterie, zrychlení inkorporace amoniaku do bakt. proteinů)
- další možnosti jsou postupy ovlivňující nervový přenos → antagonisté benzodiazepinových receptorů – **flumazenil (Anexate)**
– výsledky jsou ale málo přesvědčivé a jen krátkodobé!!

» **prognóza**: encefalopatie u akutního jaterního selhání je špatným prognostickým ukazatelem, pokud se stavy opakují, tak jsou nemocní ohroženi postupně se vyvíjející demencí

HEPATORENÁLNÍ SYNDROM

- jde o **kombinaci onemocnění jater s funkční poruchou ledvin**, ve kterých jsou **minimální nebo žádné morfologické změny**
- vyskytuje se u téměř u **poloviny nemocných s chronickým terminálním selháním**
- je reverzibilní → po úpravě jaterního selhání

» **příčina: DŮSLEDEK CÍRKULAČNÍCH ZMĚN**: změna distribuce krve v ledvinách → ↓ průtoku krve ledvinami → ↓ GF

- ↓ volumu plazmy, klesá GF
- ↑ endotoxinů
- ↓ prostaglandinů
- výrazná hemodynamická nestabilita
- je to součást vystupňovaných cirkulačních změn – a-v shuntů v kůži, plicích, splachniku
- vasokonstrikce v ledvinách – **NEROVNOVÁHA MEZI VASOKONSTR. A VASODIL. FAKTORY**
- v moči stoupá **tromboxan B2**, což je metabolit tromboxanu A2, vylučování prostaglandinu E (vazodil.) je sníženo!!!), endotelin 1, 2 jsou zvýšeny (endotoxemický stav)
- **VYSTUPŇOVANÁ VASOKONSTRIKCE A VYČERPÁNÍ VASODIL. FAKTORŮ!**, potom tedy **rozvoj hepatorenálního sy**

» **klinický obraz**

- v popředí je obraz **dekompenzovaného jaterního onemocnění**, obvykle s ascitem a otoky → selhání ledvin může být překryto
- pacienti jsou apatičtí, slabí, ale obvykle orientovaní, i když mohou být přítomny příznaky encefalopatie
- cirkulace hyperkinetická s nízkým TK, periferní vazodilací, palmárním erytremem, pavoučk. névy
- mají velkou žížeň, suchý povleklý jazyk, suché sliznice → **vzniká dehydratace**

» **dělení**

1. typ – progresivní renální selhání

- jde o rychle probíhající progresivní renální dysfunkci, extrémní aktivita endoteliálních vasokonstriktorů
- ↓ diuréza, proteinurie, ↓ vylučování Na močí + ↓ Na v séru, ↑ koncentrace močoviny v séru, ↑ koncentrace kreatininu v séru (nad 250 μmol/l)
- prognóza je špatná – **až 80% pacientů umírá do 2 týdnů na selhání jater**, ledvin a rychlý rozvoj encefalopatie; ascites refrakterní
- vzniká u nemocných, kteří již delší dobu trpěli hepatorenálním sy 2. typu

2. typ – mírný hepatorenální syndrom

- jde o mírný, postupný pokles renálních funkcí
- ↑↑ urea v séru, ↑↑ kreatinin v séru, ↓↓ Na, apatie, zvracení, ascites, často refrakterní
- prognóza je vážná – 5 měsíců přežije jen asi 50%, 1 rok jen 20% pacientů
- !! zvážit možnost **jaterní transplantace** (horší průběh po transplantaci než u pacientů, kteří měli před transplantací normální ledvinné funkce)

» **diagnostická kritéria hepatorenálního syndromu**

- oligurie
- **vzestup kreatininu v séru nad 150 μmol/l**
- metabolická acidóza
- retence sodíku a vody
- hyponatrémie

» **terapie**

- snažíme se **expandovat plazmatický volum** – infúze albuminu
- podáváme vazoaktivní látky – **telipressin, orlipressin, noradrenalin**
- tenzní ascites punktuje + mikrobiologické vyšetření
- **hemodialýza není účinná!!!**
- vhodné může být **zavedení TIPS** – hlavně u 2. typu hepatorenálního syndromu
- transplantace

64. CHRONICKÉ HEPATITIDY A JATERNÍ GRANULOMATÓZNÍ PROCESY

= choroby charakterizované přítomností zánětlivých a nekrotických změn v játrech, které trvají déle než 6 měsíců

» **příčina**

- **virové hepatitidy** – HBV 10%, HCV 50%
- **autoimunitní hepatitida** – změny imunitních reakcí, roli hraje genetika (zřejmě)
- **poškození léky**
- **metabolická onemocnění**: Wilsonova nemoc, porfyrie, alkoholici, nedostatek α 1-antitrypsinu
- **neznámá příčina**

» **klinický obraz**

- příznaky bývají dlouho necharakteristické → únava, malátnost, ↓ výkonnost
- u mladých žen může být prvním příznakem porucha menstruačního cyklu
- hepatomegalie nevýrazná
- častý přechod v jaterní cirhózu nebo hepatocelulární karcinom
- extrahep. postižení – B – renální, neurologické; C – kryoglobulinémie, kožní změny
- v případě infekce HCV může ca vzniknout i za 30 let po infekci

» **diagnóza**

- základním vyšetřením je **stanovení aktivity sérových aminotransferáz – ALT!!**
 - zvýšení ALT trojnásobně lehká forma
 - zvýšení ALT desetinásobně střední forma
 - zvýšení ALT více než desetinásobně ... těžká forma
- u autoimunitních forem vyšetřujeme přítomnost **autoprotilátů** – důležité je vždy sledovat γ -globuliny a IgG
- pokud nejde o cholestatickou formu, ALP a GMT se obvykle zvyšují jen lehce
- později pokles proteosyntézy a prodloužení Quicka
- morfologické vyšetření → **biopsie jater**
 - stačí necílená biopsie, protože postižení je **difúzní**
 - kombinace zánětlivých, nekrotických a degenerativních změn
- **PŘESNÉ ZJIŠTĚNÍ ETIOLOGIE JE ROZHODUJÍCÍ!!!**

» **terapie**

1) **virové formy**

- hlavním lékem je **interferon α , perorální antivirotika** (B – lamivudin – Epivir – inhibice reverzní transkriptázy + INF; C – ribavirin – Rebetol – inh. synt. mRNA + INF)
- **KI: glukokortikoidy, imunosupresiva** → usnadňují replikaci virů!!; kortikoidy jsou přímo KI!; také interferony mají své KI – **nesmějí se např. užívat u autoim. hep.**

2) **autoimunitní formy**

- glukokortikoidy (prednison), transplantace
- KI: interferon α → zhoršení
- cíl: sérokonverze a vymizení HBV-DNA

GRANULOMATÓZNÍ HEPATITIDY

= jaterní choroby, při kterých se v histologickém obrazu nacházejí okrouhlé uzlíčky **granulační tkáně**

» **histologicky**: okrouhlé uzlíčky granulační tkáně (**mononukleáry + makrofágy + lymfocyty + epitelové buňky**) → proti okolí jsou ohraničeny **vazivovým obalem**

» **příčina**

- **infekční**: TBC, paraziti, viry, brucelóza, listerióza, salmonelóza, Q-horečka, syfilis
- **neinfekční**: sarkoidóza, chronické onemocnění jater (prim. bil. cirhóza, chron. hep. cirhóza), nádory, lékové poškození, dif. choroby pojiva, tumory, lymfomy
- **ostatní**: m. Crohn, ulcerózní kolitida, toxické poškození

» **klinický obraz**

- projevy vyvolávajícího onemocnění
- časté horečky
- hepatomegalie jen u 50% případů

» **laboratorní vyšetření**

- nálezy bývají **nevýrazné** – vyšší FW, ↑ jaterní testy
- specifická vyšetření zaměřujeme na předpokládané příčiny – kožní testy, sérologická vyšetření, specifické barvení jaterní tkáně

» **terapie**

- 1) léčba základního onemocnění – vždy myslet na **TBC!!!** (tu často provází tvorba granulomů)
- 2) **nejjistíme-li základní onemocnění** → doporučují se **antituberkulotika, popř. s glukokortikoidy**

AUTOIMUNITNÍ HEPATITIDY

- chronické zánětlivé onemocnění neznámé etiologie vedoucí k progresivní jaterní fibróze až cirhóze
 - tvoří asi 5% chronických hepatitid
 - více postiženy **mladé ženy**; (HLA-B8,-DR3,-DR4)
 - nápadná **hypergamaglobulinémie** (↑↑↑ γ-globuliny)
 - **klinický obraz**: manifestace jako akutní hepatitida s únavovým syndromem a značně vysokými hodnotami aminotransferáz, ale častěji probíhají chronicky s **nespecifickými příznaky**: bolest svalů, kloubů, subfebrilie, ↑ krvácivost (epistaxe, snadná tvorba modřin), kožní exantémy; mohou být **vzácně i fulminantní**
 - **mohou být postiženy všechny orgány** (myokarditida, perikarditida, pleuritida, ulcerózní kolitida, tromboflebitidy, Hashimotova thyreoida, Sjögren sy...); onem. může připomínat lupus erythematodes
 - **příčinou smrti je jaterní selhání**
 - **základními léky** jsou **glukokortikoidy a imunosupresiva** (azathioprin – Imuran) + současně je vhodné podávat antacida a předcházet osteoporóze
- typ 1 – protil. proti jad. antigenům a hladkým svalům, ANCA
 - typ 2 – protil. proti jadernému cytochromu P 450

typ I klasická, lupózní 80%	ANA (antinukleární) SMA(anti hl.sval-F-aktin)
typ II LKM1 pozitivní	LKM1 (antimikrozomální - P-450)
typ III SLA pozitivní	SLA (solubilní cytoplaz- matický hepatocelulární antigen)

65) JATERNÍ CIRHÓZA VČETNĚ PRIMÁRNÍ BILIÁRNÍ CIRHÓZY

JATERNÍ CIRHÓZA

= chronický difúzní proces (většinou progredující) → **nekrózy, fibrotizace a přestavba jater** → výsledkem je úplné porušení jaterní architektury i s přestavbou cév (ty jsou nebezpečnější než samotná přestavba parenchymu)

- nekróza hepatocytů, proliferace vaziva, nodulární regenerace, ztráta a transformace lobulární struktury, porucha intrahepatální a intraacinózní mikrocirkulace
- na rozdíl od chronické hepatitidy je u jaterní cirhózy zmnožení vaziva a nodulární přestavba
- jaterní fibróza je potenciálně reverzibilní stav, cirhóza je ireverzibilní
 - pro rozvoj jaterní fibrózy je aktivace jaterních myofibroblastů

» příčina

- metabolické vlivy
- genetické vlivy
- toxické vlivy - alkohol
- zánětlivé (50-60%) - infekce hepatotropními viry, autoimunita
- způsob výživy
- úroveň hygieny
- zamořování zevního prostředí nejrozličnějšími škodlivinami
- **obstrukce žlučových cest** → vede k biliární cirhóze (důsledek provleklé cholestázy)
- u pacientů s chronickým ♥ městnáním může vzniknout **kardiální cirhóza** (insuficience trikuspidální chlopně, konstriktivní perikarditida)

→ v ČR dominují 2 příčiny: 1) virové infekce jater
2) abúzus alkoholu

» patogeneze

- **nekróza hepatocytů** → nekrotické části nahrazovány bezcenným vazivem (fibrotizace) → sinusoidy se hroutí a deformují → dochází k **uzlovité přestavbě jaterní tkáně**, složitá struktura cévního zásobení se chaoticky přestavuje velmi chaoticky
- dochází ke komunikaci mezi portálním systémem a venózním odtokem, „**vnitřní píštěle**“ míjí i zdravé hepatocyty
- tvoří se **vazivová septa a uzly** (to jsou ostrůvky ještě regenerované jat. tkáně) stlačují cévy, které v nich probíhají → nedostatečné krevní zásobení → zánik dalších hepatocytů
- **roste překážka pro průtok krve játry** → **rozvíjí se portální hypertenze**

» klasifikace morfologická:

- 1) **mikronodulární cirhóza** (Laennecova, portální, atrofická, alkoholická cirhóza)
 - zrnitý vzhled uzlů, jsou **menší než 3 mm**
 - nejčastěji projevem alkoholismu nebo metabolických změn (hemochromatóza, obstrukce žlučových cest)
- 2) **makronodulární cirhóza** (Marchandova, postnekrotická, velkouzlová cirhóza, „bramborová játra“)
 - uzly různé velikosti, často v průměru až několik cm
 - u pokročilé mikronodulární cirhózy nebo postnekrotické formy cirhózy
 - v důsledku virových hepatitid nebo autoimunitních hepatitid
- 3) **smíšený typ**
 - značí náhlou změnu aktivity procesu (u alkoholiků proběhlá akutní alkoholická hepatitida)

» makroskopické barevné změny (např. při laparoskopii) nás mohou upozornit i na etiologii procesu:

- zelenavé zbarvení ... cholestáza
- tmavě červená játra ... venostáza
- tmavá játra ... hemostáza

» **nejdůležitější je histologická klasifikace** opírající se o rozsah fibrotických změn (staging, grading)

» diagnostika

zobrazovací metody

- UZ, CT, MR, PET/CT, biopsie (stanovení dg, příčiny, histologie, vývoj) X KI – hemokoagulační poruchy, šok, těžce nemocný, kachektický, nemoci plic, KV, nespolupracující P/K

LAB vyšetření

- Testy prostupnosti a integrity membrán hepatocytů
 - Alaninaminotransferáza ALT - unilokulární enzym - pouze v cytoplasmě. Jaterní specifita a senzitivita je 84% resp. 83%
 - Aspartátaminotransferáza AST - bilokulární enzym – cytoplasmatický/mitochondriální enzym. Jaterní specifita a senzitivita je 70%
- Testy porušené syntetické funkce
 - Albumin séra: snížená hodnota odráží poruchu syntetické funkce jater
 - Koagulační faktory: v játrech se syntetizují fibrinogen, protrombin a faktory V, VII, IX a X. Protrombinový čas je testem syntetické funkce jater
 - Cholinesteráza: u dekompenzované jaterní cirhózy může aktivita tohoto enzymu klesnout až o 70 %
 - Cholesterol: u jaterní cirhózy se jeho hladina snižuje
 - Amoniak: jde o produkt katabolismu aminokyselin, jeho zvýšená hladina v plazmě odráží těžkou poruchu funkce jater

- Testy poruchy tvorby a vylučování žluči
 - Bilirubin séra: ikterus prehepatální – převážně nekonjugovaný bilirubinu; Ikterus hepatální – zvýšený konjugovaný i nekonjugovan bilirubin; Ikterus cholestatický – zvýšený převážně konjugovaný bilirubin
 - Alkalická fosfatáza (ALP) Skládá se z jaterního, kostního a střevního izoenzymu. Nejčastější příčinou zvýšení jaterního izoenzymu je cholestáza
 - Gama-glutamyltransferáza (GGT) Enzym vázaný zejména na membrány epitelových buněk žlučových cest. Zvýšená sérová aktivita je v důsledku indukce jeho tvorby např. xenobiotiky, alkoholem nebo cholestázou
- Testy metabolických funkcí a kvantifikace jaterních funkcí
 - Chromoexkreční testy: dnes se využívá látek značených isotopem - kyselina imidazoldioctová (IDA) označená isotopem technecia
 - Clearance kofeinu: test je užitečný při těžkém jaterním poškození
 - Galaktózový eliminační test: Tento kdysi populární test se již nepoužívá
 - Dechové testy: dechové testy se substráty značenými neradioaktivním ¹³C. V současné době je nejvhodnější test s ¹³C značeným metacetinem
- Vyšetření hematologické a vyšetření koagulace
 - Krevní obraz: s ohledem zejména na počet erytrocytů, jejich velikost, hodnotu hemoglobinu a počet krevních destiček
 - Stanovení protrombinového času: Quickův test
 - Krevní skupina: je nutné ji znát např. před jaterní biopsií
- Vyšetření imunologické
 - Elektroforéza bílkovin séra pro jaterní cirhózu je typický pokles albuminu a alfa-globulinů a výrazný vzestup gama-globulinů
 - Autoprotilátky
 - Antinukleární protilátky (ANA)
 - Protilátky proti hladkému svalu (SMA)
 - Protilátky proti mikrosomům jater a ledvin (LKM-1)
 - Protilátky proti solubilním jaterním antigenům (SLA)
 - Antimitochondriální protilátky (AMA)
 - Jejich význam je v diagnostice autoimunitní hepatitidy a primární biliární cirhózy
- Vyšetření virologické
 - HAV (anti-HAV), HBV (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe, PCR), HCV (anti-HCV+Ag, PCR)
- Vyšetření laboratorních znaků metabolických jaterních poruch
 - Wilsonova choroba: nízký ceruloplazmin (< 0.2 g/l; vyšší měď séra; vyšší odpad mědi moči
 - Genetická hemochromatóza: saturace transferinu železem > 50 %; vysoké hodnoty ferritinu; plazmatické železo > 30 μmol/l
 - Porfyrie: porfobilinogen v ranní moči; delta-aminolevulová kyselina v ranní moči; stanovení porfyrinů v moči a stolici /24 hod.
 - NAFLD resp. AFLD: glykemie; glykovaný hemoglobin; C-peptid; lipidogram; CDT (karbohydrát-deficientní transferin)
- Laboratorní znaky jaterní fibrózy
 - Markery fibrózy I. třídy
 - N-terminální propeptid prokolagenu III
 - Kyselina hyaluronová
 - Laminin
 - TGFβ event. CTGF
 - Markery fibrózy II. třídy
 - Fibrotest (haptoglobin, alfa-2- makroglobulin,apolipoprotein A1, GGT, bilirubin)
 - APRI test (AST/trombocyty krát 100)
 - Hepaskóre (bilirubin, GGT, kys. hyaluronová, alfa-2 makroglobulin, věk, pohlaví)

» klinický obraz

- dlouho probíhá asymptomaticky, přijde jen 60 % cirhotiků, 20 % probíhá úplně němě

	KOMPENZOVANÁ CIRHÓZA
Subjektivně	břišní dyskomfort, únava, ↓ výkonnosti, malátnost, váhový úbytekbolest v pravém podžebří, říhání, nauzea, nechutenství, ikterus, amenorea, krvácení z dásní, nosu, jícnových varixů, otoky, ascites, caput medusae, anemie
Objektivně	hepatomegalie, pavoučkovité névy, otoky dolních končetin – slabé perimaleolární, ↑ ALT, AST (AST>ALT), ↓ albumin, ↑ γ-globuliny, prodlužování protr. č.

	DEKOMPENZOVANÁ CIRHÓZA
Subjektivně	únava, slabost, váhový úbytek, ↓ diurézy, ascites, otoky, krvácivé projevy, ikterus, subfebrilie nebo hypotermie, artralgie, amenorea, ↓ libida, portální hypertenze (jícnové varixy, ...) , periferní neuropatie (flapping tremor, nystagmus, ataxie, hyper- nebo hyporeflecie), encefalopatie (poruchy chování, vědomí)
Objektivně	pavoučkovité névy, červený vyhlazený jazyk, palmární erytém, paličkovité prsty, bílé nehty, petechie, hematomy, mizí ochlupení u mužů (Chvostkův habitus) + gynekomastie, zvětšená tvrdá játra, plavou v ascitu (= ledvčcový příznak), rozestup přímých bříš. svalů, otoky dolních končetin, urobilinogen + urobilin v moči, bilirubin u ikteru, ↑ FW, anémie, trombocytopenie, leukopenie, ↑ bilirubin v séru, ↑ ALT, AST, MAKROCYTÁRNÍ ANEMIE, pokles albuminu v séru pod 40 % ↑ γ-globuliny, ↓ K+, ↓ Na+, prodloužený Quick, snížený protrombin pod 50 %

Příčiny dekompenzace:

- Portální hypertenze
 - krvácení do GIT
 - jícnové varixy
 - portální hypertenzní gastropatie
 - ascites
 - hepatální encefalopatie
 - hepatorenální syndrom
- Metabolické selhání
- Cholestáza
- HCC

» diagnóza

- základem je podrobná anamnéza + objektivní vyšetření + biochemické vyšetření
- **UZV + Doppler** - měření rychlosti průtoku krve portou, směr toku, event. i průtok krve játry
- **transjugulární biopsie** – současně můžeme změřit tlaky v jaterních žilách
- **známky portální hypertenze** – průkaz varixů v jícnu a žaludku
- vždy vyloučit TBC a bakteriální peritonitidu

» komplikace

- důsledky portální hypertenze !! (často příčinou smrti): kolaterální oběh, hypersplenismus, ascites, hepatorenální syndrom, encefalopatie
- **hepatocelulární karcinom!! (často příčinou smrti)**
- **infekce: spontánní bakteriální peritonitida, urologické a respirační infekce, ...**
- **choroby trávicího ústrojí:** peptické vředy, gastritida, pankreatitida, cholelitiáza; FLEGMÓNA TLUSTÉHO STŘEVA V OBLASTI COLON ASCENDENS
- projevy hemoragické diatézy
- **kardiomyopatie** (alkohol)
- snadná tvorba kýl
- osteopenie (hlavně u biliárních forem)

» Childova-Pughova klasifikace jaterní cirhózy

→ hodnotí se: ascites, encefalopatie, stav výživy, bilirubin v séru, albumin v séru, Quickův test, přežití v %

Child A ... dobrá prognóza

Child B ... středně dobrá prognóza

Child C ... špatná prognóza

» terapie

1) kompenzovaná cirhóza

- rozumná životospráva, dieta + abstinence u alkoholiků!!!
- virová příčina - lamivudin
- interferon

2) dekompenzovaná cirhóza – symptomatická terapie

- bílkoviny
- hepatoprotektiva - **silymarin**
- transplantace

» příčinou úmrtí cirhotiků jsou častěji **komplikace** než vlastní jaterní insuficience

- **krvácení z gastroezofageálních varixů**
- hepatocelulární karcinom
- zánětlivé komplikace (hlavně plicní)
- rozvoj renálního selhání (hepatorenální syndrom)

-ještě hodnocení **MELD – model end-stage liver disease** – hodnotí ještě kreatinin a etiologii

» **prevence:** nejdůležitějšími opatřeními jsou boj proti hepatotropním virům – vakcinace proti virové hepatitidě A a B

PRIMÁRNÍ BILIÁRNÍ CIRHÓZA

= chronická choroba jater s cholestázou → vede k jaterní cirhóze

- většinou pomalu progredující
- více postihuje ženy mladšího a středního věku

» **příčina** je neznámá – jde o **autoimunitní postižení žlučových kanálků** → hledají se vlivy genetické, endokrinní, vlivy zevního prostředí, ...

» **klinický obraz**

- 1. příznakem je **pruritus** – zpočátku jen občasné (může vzniknout v těhotenství - mylně považováno za projev ikteru těhotných)
- **ikterus** vzniká až za delší dobu (průměrně do dvou let) a narůstá → při dlouhém trvání bývá nápadně tmavý
- typická jsou **xantelasmata** očních víček
- únava, slabost
- časté jsou bolesti v kostech → **osteoporóza** → patologické fraktury
- zvětšená tuhá játra
- **pozdní příznaky: portální hypertenze a splenomegalie**
- někdy se může přidružit další autoimunitní onemocnění – je to především **sicca syndrom** – suchost očních spojivek, ústních sliznic (s artritidou/bez ní)

» **laboratorní vyšetření**

- ↑ ALP. ↑ GMT, také bili → cholestáza
- ↑ IgM
- pozitivní antimitochondriální protilátky (**AMA**)

» **diagnóza**

- **ERCP** – zjistí poměry ve žlučovodech
- jaterní biopsie (stačí necílená)

» stádia primární biliární cirhózy

1. stádium ... aktivní léze žlučodů
2. stádium ... proliferace žlučodů + ubývání žlučodů, cholestáza
3. stádium ... jizvení
4. stádium ... přestavba jater

» **terapie**

- **úprava malabsorpce a hypovitaminózy**
 - energeticky bohatá dieta s vysokým obsahem kvalitních bílkovin
 - ↓ přívod tuku
 - příjem vitamínů rozpustných v tucích (kombinované přípravky)
 - kalcium + vitamín D ... **prevence kostních změn**
- v počátečních stádiích indikujeme malé dávky **glukokortikoidů** (nedoporučují se vyšší dávky pro riziko vzniku osteoporózy!!!)
- **léčba svědění**
 - **cholestyramin**
 - někdy používáme antihistaminika
- **hlavním lékem** je **kyselina ursodeoxycholová (Ursofalk)**
 - mění vlastnosti žluči → stává se tekutější
- **terapie** by měla být zahájena **co nejdříve** a musí být **dlouhodobá!!!**
- další léčebnou možností je **transplantace jater** – indikována při špatné kvalitě života, neztižitelném svědění, známkách jaterní insuficience (ikterus, encefalopatie, ascites) a při krvácení z jícnových varixů ... pacient by měl být poslán do transplantačního centra, když se koncentrace sérového bilirubinu blíží hodnotám 130-150 μmol/l

-**Transmetil** – S-adenyl-L-methionin – esenciální část glutathionu, dodá methylové skupiny

» **prognóza**

- asymptomatictí pacienti **přežívají kolem 10 let**
- pacienti **po objevení ikteru přežívají asi 7 let**
- hepatocelulární karcinom v biliární cirhóze je enormně **vzácný!!!**
- po transplantaci je pětileté přežití 60-70%, ale **často dochází k recidivě** onemocnění v transplantovaných játrech

66. ALKOHOLICKÉ POSTIŽENÍ JATER (ALKOHOLICKÁ STEATÓZA, HEPATITIDA A ALKOHOLICKÁ CIRHÓZA)

» *metabolismus alkoholu*

- alkohol se rychle vstřebává z trávicího ústrojí → maximální koncentrace v krvi je za **30-60 minut po požití**
- u zdravého jedince lze počítat s eliminací **7-15 g/h** → koncentrace alkoholu v krvi klesá o **0,1 ‰ za hodinu**
- **u chronických alkoholiků je eliminace rychlejší – 20-30 g/h**
- alkohol se v játrech odbourává oxidací na acetaldehyd – k tomu slouží **alkoholdehydrogenáza a MEOS** (jeden z isoenzymů P 450), který je adaptabilní
- nebezpečná dávka
 - muži: **60 g čistého alkoholu denně** (2 l piva, 0,7 l vína, 0,2 l tvrdého alkoholu)
 - ženy: **20 g čistého alkoholu denně**
- **Jistá cirhóza** - dlouhodobá > 25 roků konzumace 180 g alkoholu /d

» **metabolické změny při chronickém abúzu alkoholu**

- ↑ tvorba lipoproteinů
- ↑ tvorba **laktátu** a **pyruvátu**
- **hyperurikémie**, hyperlipoproteinémie, hypercholesterolémie (**zvýšená tvorba lipidů**)
- ↓ se zásoba glykogenu, **zabřždění glukoneogeneze** – ohrožení hypoglykemií
- ↑ se tuky a Fe v játrech
- sekundární porfyrinurie
- MEOS aktivuje i Kupfferovy bb → fibrogenese v játrech, zvyšuje tvorbu volných radikálů, a tedy lipoperoxidaci

» **diagnóza**

- histologicky z jaterní biopsie
- laboratorní nález - **↑ GMT + ↑ AST** → již po týdnu abstinence výrazný pokles!!
 - **Hematologické změny:** MCV>96 fl
< vitamin B12
 - **Biochemické nálezy:** AST/ALT > 2
GMT/AST > 6
< IgA séra
< kyselina močová
< TG a HDL
> T3 Magnesium
 - **Ukazatele abúzu:** hladiny v krvi a moči
CDT, hexosaminidáza, acetaldehyd
- UZV jater – hepatomegalie + difúzní zvýšení echogenity jater
- **Malloryho hyalin**

» *terapia*

- absolutní abstinence
- dobrá realimentace
- vysoké dávky vitamínů – kyselina listová a vit. skup. B (dlouhodobě, ne naráz ve vysokých d.)
- kortikoidy (prednison 30 mg/den) mohou mít příznivý vliv
- často je nutná pomoc psychologa, psychiatra, školené sestry
- odvykácí léčba → příznaky z vysazení alkoholu: úzkost, deprese, nespavost → antidepresiva; antabusové léky: disulfiram, karbimid vápenatý, cyanamid
- hepatoprotektiva, vyloučit hepatotoxické léky a jiné látky

» **prognoza**

- při abstinenci je průměrné dožití 5 let až 60%
- bez abstinence je průměrné dožití 5 let do 40%
- prognóza je lepší než u hepatitických cirhóz

Spektrum jaterního poškození alkoholem

- Jaterní steatóza
- Steatohepatitida
- Jaterní fibróza
- Jaterní cirhóza
- Hepatocelulární karcinom

ALKOHOLICKÁ STEATÓZA a steatohepatitida

- prakticky vždy přítomná změna při chronickém abúzu alkoholu → při konzumaci většího množství vzniká rychle (do několika týdnů)
- **steatohepatitida**: pokročilejší steatóza – vysoké procento hepatocytů je postiženo velkokapénkovou steatózou; **Malloryho hyalin**, změny zánětlivé a fibrotické, rychleji vzniká u žen než u mužů
- **reverzibilní** → nutná abstinence, upraví se také rychle asi během **2 – 6 týdnů**

» **příčiny**: ↑ triacylglyceroly, ↑ hromadění tuků v játrech + ↑ syntéza tuků

» **klinický obraz**

- lehké asymptomatický, těžké až obraz jaterního selhání
- jindy si pacient stěžuje na bolestivý tlak v nadbřišku a pod pravým obloukem žeberním, dyspepsii, ↓ výkonnost, poruchy stolice se sklonem k průjmům, meteorismus, flatulence
- hepatomegalie

» **diagnóza**: UZV jater, laboratorní vyšetření

AKUTNÍ ALKOHOLICKÁ HEPATITIDA

- nejčastěji se vyvíjí v alkoholem postiženém terénu (steatóza, cirhóza)
- objevuje se ve středním věku, obvykle po mnohaletém chronickém abúzu alkoholu (**6-12 let**) → nejčastěji postihuje pijáky koncentrátů nebo pijáky koncentráty v kombinaci s pivem, často po alkoholickém excessu nebo také po infekci (oxidační stres přispívající k vývoji nekrózy)
- existuje jistá individuální vnímavost, která je podmíněná geneticky, pohlavím (u žen vzniká snáze), vliv se přičítá i malnutrici nebo jiné metabolické poruše (DM, obezita, hyperlipoproteinémie)

» **klinický obraz**

- **lehké formy**: únava, psychická labilita, nauzea, nechutenství, zvracení, hubnutí, bolest epigastria nebo pod pravým žeberním obloukem, nenápadný ikterus
- **těžké formy**: bolest v břiše, teploty, ikterus, hemoragická diatéza, ascites, otoky dolních končetin, kožní příznaky (pruritus, pavoučkovité névy), hepatomegalie, splenomegalie, encefalopatie, ..., stav může končit fatálně jaterním či renálním selháním

» **diagnóza**: biopsie

ALKOHOLICKÁ CIRHÓZA

- nevznikne u všech alkoholiků!!!, jen u **20-30 %** vznikne fibróza nebo cirhóza
- spoluúčast genet. a imunitních faktorů nebo současně probíhající infekce hepatotropními viry (hlavně virem hepatitidy C)

» **klinický obraz**

- často **nespecifické symptomy**: pálení jazyka, projevy anémie, periferní polyneuropatie, velmi záhy se objevují problémy s potencí
- nutno věnovat pozornost **psychickému stavu nemocného**
- nelze přehlédnout častější výskyt **subdurálních hematomů** (po úrazech) ani zaměnit jaterní encefalopatii za delirium tremens či abstinenční příznaky
- hepatomegalie, ikterus, ↑ krvácivost, ascites, encefalopatie
- často **pankreatitidy!!**, **vředová choroba**, **erozivní gastritida**, **kardiomyopatie**
- těžké **avitaminózy** → beri-beri = ↓ vitamínu B1
pelagra = ↓ nikotinamid
skorbut = ↓ vitamínu C

» **diagnóza**:

- UZV, biopsie (je velká steatóza), laboratorní nález (klesají albuminy, prodlužuje se Quick, stoupají γ-globuliny, nízké konc. vitamínů)
- **Zieveho sy** – ikterus cholestatického typu s hyperlipoproteinémií a hemolytickou anémií

PŘÍČINY SMRTI U ALKOHOLIKŮ:

→ jaterní selhání
krvácení do GIT (vředy, varixy)
karcinom v cirhóze
úrazy
sebevraždy

67. POSTIŽENÍ JATER TOXICKÉ A POLÉKOVÉ, U HEMOCHROMATÓZY, WILSONOVY CHOROBY, PORFYRIE A V TĚHOTENSTVÍ (VČETNĚ HELLP SYNDROMU)

TOXICKÉ A POLÉKOVÉ POŠKOZENÍ JATER

- stále narůstá počet látek vyvolávajících poškození
- mohou působit různými mechanismy a zasahovat do různých stupňů funkcí jaterního parenchymu (mohou např. vyvolat i nekrózu, indukovat apoptózu nebo působit jako haptén a odstartovat imunitní reakci)
- mechanismy toxicity však jsou stále mnohdy nejasné
- fáze toxicity
 - **první fáze – mikrosomy** (hlavní endoplazmatické retikulum)
 - C-reduktáza se smíšenou fcí, P450
 - **enzymoví induktoři** – phenobarbital, alkohol, anestetika, antidiabetika, antiepileptika, griseofulvin, rifampicin, phenylbutazon, meprobamat
 - **druhá fáze**
 - **konjugace** substance nebo jejího metabolitu
 - přenos k biliárnímu pólu hepatocytu
 - následné vyloučení do moči nebo žluči
- nejčastější hepatotoxické látky
 - chemické
 - tetrachlormethan, herbicidy, aflatoxiny, trichlorethylen, toluen
 - přírodní – muchomůrka zelená
 - léky
 - v kombinacích i více než 1000
 - KO – eozinofilie!
 - příznaky variabilní
 - typy poškození
 - **hepatitis-like**
 - **cholestatické**
 - **fulminantní**
 - **paracetamol, halothan**
 - ostatní
 - isoniazid, allopurinol, ASA, hydralazin, dihydralazin, methyldopa, carbamazepin, antimykotika, ketoconazol, griseofulvin
- formy toxického poškození
 - **toxická forma akutní hepatitidy**
 - etio
 - **isoniazid (INH), paracetamol** (nebezpečné hlavně pro alkoholiky s jaterní steatózou), **halothan**
 - nebezpečí pro pac. na antiepileptikách, podvyživených
 - **chronická hepatitida**
 - etio
 - **prolékadla oxyphenisatinová, methyldopa, nitrofurantoin, sulfonamidy**
 - **extáze** – synt. amfetaminový derivát – akutní forma i nenápadná chronická
 - **poléková cholestáza**
 - **poškoz. intrahepatálních struktur i poškoz. žlučových**
 - atypická individuální reakce – cholestatický ikterus, svědění, GIT, horečka
 - vedou k biliární cirhóze, zahuštění žluči – pigment. kon.
 - okamžité vysazení!!

HEMOCHROMATÓZA

- **primární-idiopatická hemochromatóza je vyvolána nadměrným ukládáním železa do tkání ve formě ferritinu a hemosiderinu s jejich následným toxickým poškozením**
- etiologie
 - porucha resorbece Fe ze střeva
 - stoupá Fe v těle (norma je 5g)
 - **Ar**, u heterozygotů velmi nevýrazné
 - **mutované proteiny se podílí na regulaci tvorby hepcidinu, který reguluje zásoby Fe**
- pato
 - snad nadprodukce ROS, lipoperox. membr., stoupá fibrogeneze, degradace mezibuněčné hmoty, klesá **poměr CD4 a CD8**
 - **hromadění Fe v parench. org – játra, pankreas, myokard, endokrinní žlázy**

- u žen vzácné – krevní ztráty
- onem. se manifestuje až ve středním věku
- klinické příznaky
 - příznaky nespecifické – hubnutí, slabost
 - základní trias: **HEPATOMEGALIE, KOŽNÍ HYPERPIGMENTACE, DIABETES MELLITUS – „BRONZOVÝ“**
 - **játra**
 - zvětšená, tuhá, až do pozdních stádií si zachovávají normální laboratorní nálezy
 - **rozvoj hepatocelulárního ca v cirhóze!!!**
 - **DM**
 - nebo porucha oGTT
 - **kůže**
 - prakticky u všech postiž.
 - o léta předchází dg, **hyper. na expon. místech**, jizvách, někdy spojivky a dutina ústní
 - palmární erytém
 - **srdce**
 - srdeční selhání
 - arytmie
 - **dilatační kardiomyopatie**
 - šokové stavy s vyplavením ferritinu do oběhu
 - **hypogonadismus**
 - ztráta ochlupení, také osteoporóza
 - **kloubní postižení**
 - často běžné artrotické změny
 - typicky na MKF kloubu 2., 3. prstu ruky, kolena
- laboratoř
 - jaterní testy
 - mění se až v pozdních stádiích
 - KO
 - norma, ale někdy makrocytóza, později hypersplenismus s leukopenií a trombocytopenií
 - koagulace dlouho normální
 - parametry met. Fe
 - ***zvýšená koncentrace Fe v séru, veškerý transferin nasycen (vazebná kapacita séra pro Fe je snižena)***
- dg
 - jaterní biopsie
 - spec. barvení s Pearlsovým činidlem na Fe
 - genetické vyšetření
- dif dg
 - juvenilní hemochromatóza
 - metabolický sy s DM
 - jat. steatóza, steatohepatitida
 - alkohol. cirhóza
 - porphyria cutanea tarda
 - hemosideróza – porucha erytropoézy
- terapie
 - DM – inzulin
 - srdce
 - androgeny
 - pankreat. enzymy
 - ***pravidelné krevní odběry***
 - indikace – hladina ferritinu (pod 1000 mikrog/l, hematokrit pod 0,38); týdně 500 – 1000 ml plné krve
 - cheláty
 - spíše výjimečně
 - injekčně, denně
 - drahé
 - ind. – těžší poškoz. srdce
 - ***Desferal*** (u poruch hematopoézi také pumpou) – desferoxamin
- prog
 - ***hlavně hepatocel. ca – který nedovedeme zpomalit***

WILSONOVA CHOROBA

- **hepatolentikulární degenerace**
- **Ar**
- etiologie
 - metabolická porucha mědi s charakteristickým postihem CNS a jater
 - **zasadní: porucha uvolňování mědi z lyzozomů při enzymatickém defektu**
 - porušení genu kódujícího transport mědi
 - snížené vyluč. mědi do žluči a její stěrávání v **játrech** a poté po překročení jejich kapacity do **ledvin, CNS**
- patogeneze
 - toxické poškození orgánů nakupenou mědí
 - jaterní cirhóza, bilaterální degenerace v CNS a rozpad BG
 - Kayser-Fleischerův prstenec v periférii rohovky
 - poškození ledvin
 - zvýšené vylučování mědi močí
- klinicky
 - kumulace mědi v játrech od narození
 - manifestace – 5. – 50. rok, max. ve druhém desetiletí
 - zpočátku asymptomaticky
 - **hepatální forma**
 - pestrý
 - od akutní hepatitidy, steatózy až k chronické hep. a progredující cirhóze
 - velké Kupfferovy bb, Malloryho haylin
 - může přejít i ve fulminantní selhání
 - prstenec často chybí
 - karcinom ne – Cu má asi ochranný účinek
 - ikterus, ascites, přidružené selhání ledvin
 - akutní nekróza
 - **hemolytická anemie – účinek Cu z nekrot. jater**
 - **neurologická forma**
 - častější
 - porucha řeči, dystonie, rigidita
 - hrubý třes až opisthotonus
 - prstenec skoro vždy
 - **psychiatrická forma**
 - maniodeprese
 - **smíšené formy**
 - **vzácné formy**
 - akutní, fulminantní ataky (vysoká moratlita) – nutnost urgentní trasnplantace
 - poruchy renální – por. tubulární acidifikace, hematurie
- laboratoř
 - snížení koncentrace sérového ceruloplazminu a snížení volné mědi v séru
 - exkrece Cu močí je zvýšená (a zvýší se po podání penicillaminu)
- dg
 - histologické vyšetření jaterní tkáně
 - **zvětšení mozkových komor** – hlavně MRI (třetí komora)
- dif dg
 - **akutní/chronická hep., podvýživa (sníž. ceruloplazmin)**
 - **zvýš. ceruloplazmin – terapie estrogy, HAK, cholestázy, těhoteství**
- terapie
 - cíl – dosáhnout negativní bilance mědi
 - **penicillamin** – zvyšuje vylučování Cu močí – podáváme denně, spolu s pyridoxinem – ten se zvýšeně spotřebovává; léčba celoživotní
 - alergické projevy (až agranulocytóza)
 - **trientin**
 - má méně NÚ, ale také může způsobit dřeňový útlum nebo proteinurii
 - **Zn**
 - v kombinaci s cheláty, má totiž pozdní účinek
 - snižuje vstřebávání Cu ze střeva
 - transplantací se upravuje
- prog
 - příznivá při včasném zachytu

PORFYRIE

- poruchy biosyntézy hemu na různých stupních, které charakterizuje hromadění porfyrinů nebo jejich prekurzorů ve tkáních, v plazmě, v erytrocytech, ve stolici a moči

Erytropoetické porfyrie

- Kongenitální erytropoetická porfyrie (m. Günther)
 - vzácné AR dědičné onemocnění
 - pokles aktivity uroporfyrinogen-III-kosyntetázy
 - obraz – exkrece tmavě červené moči u novorozenců
 - kožní příznaky s výraznou fotosenzitivitou kůže
 - puchýřky, můžou praskat a infikovat se, tvorba krust, jizev
 - kloubní postižení, deformace rukou, obličeje (hluboké nekrózy)
 - zvýšená zranitelnost kůže, hyperpigmentace a hypertrichóza
 - hepatosplenomegalie
 - hemolytická anemie
 - laboratoř – zvýšená exkrece uroporfyriu I v moči
 - stolice – vysoký obsah koproporfyriu I (fluoreskuje v UV světle)
 - terapie – není známa
 - splenektomie zmírňuje hemolýzu
 - ochrana před slunečním světlem
 - transplantace jater, kmenových buněk (budoucnost)
 - prognóza je velmi vážná, nemocní umírají na přidružené infekce, selhání jater nebo následky hemolýzy
- Erytrohepatální protoporfyrie
 - AD onemocnění
 - snížení aktivity ferrochelátázy
 - obraz: zvýšená kožní fotosenzitivita – pálení a svědění kůže, zarudnutí a urtikarie
 - cholelitiáza
 - DG – zvýšená koncentrace protoporfyriu v erytrocytech
 - terapie – podávání β -karotenu mírní kožní příznaky
 - prognóza – celkem příznivá

Hepatální porfyrie

- Akutní intermitentní porfyrie
 - ze všech akutních nejčastější
 - AD, nadprodukce porfobilinogenu a kyseliny aminolevulové
 - snížení aktivity porfobilinogendeaminázy
 - obraz – latentní a manifestní fáze
 - abdominální forma – břišní bolesti, zvracení, zácpa, může imitovat NPB
 - forma s neurologickými příznaky – bolesti hlavy, parézy až plegie v různých lokalitách, extrapyramidová symptomatologie, polyneuropatie, parestzie..., hypertenze, tachykardie
 - forma s psychickými příznaky – neurotický nebo psychotický charakter – změny osobnosti, dezorientovanost, hysteriformní reakce
 - akutní záchvaty mohou být vyvolány řadou léků – barbituráty, sulfonamidy, griseofulvin, methyldopa
 - laboratoř – koncentrace kys. aminolevulové, porfobilinogenu a celkových porfyrinů v moči
 - moč na světle tmavne – konverze porfobilinogenu na uroporfyrin
 - terapie – symptomatická léčba akutní ataky
 - parenterální výživa
 - úprava vodního hospodářství
 - širokospektrá ATB
 - chlorpromazin i.v.
- Porphyria variegata
 - AD
 - kožní příznaky podobné porphyria cutanea tarda
 - symptomatologie abdominální, neurologická a psychiatrická
 - vysoká exkrece protoporfyriu a koproporfyriu stolicí
- Hereditární koproporfyrie
 - AD, velmi vzácné
 - snížení aktivity koproporfyriu genoxidázy

- Chronická jaterní porfyrrie
 - porphyria cutanea tarda
 - snížená aktivita uroporfyrinogendekarboxylázy
 - exogenní vliv, nebo vrozená forma (AD)
 - nejčastější
 - obraz:
 - kožní příznaky – hyperpigmentace do červena až tmavěhněda (na místech vystavených slunci), fotosenzitivita, tvorba puchýřků s následnou ulcerací a špatným hojením, snadná zranitelnost, hypertrichóza
 - konjunktivitida – zbarvení poškozených epitelů bengálskou červení
 - polyneuritida
 - laboratoř – mnohonásobně zvýšeny hodnoty celkových porfyrinů v moči za 24 hodin
 - terapie – opakované venepunkce (500ml 1x týdně/1x za dva týdny) a terapie malými dávkami antimalarika chlorichinu – tvoří s porfyriny komplex a zvyšuje propustnost hepatocytů pro porfyriny – 2x 125-250 mg/týden
 - jaterní dieta a zákaz alkoholu

JÁTRA A TĚHOTESTVÍ

- normální těhotenství
 - **palmární erytrém, pavoučkové névy, hnědavé skvrny**
 - poslední trim – zvýš. ALP, AFP, sérové lipidy
 - spíše nižší (diluční) – bili, albumin, močovina, kys. močová
- onemocnění nesouvisející s těh
 - **virové hepatitidy**
 - screening - na hep. B (HbsAg), očkování ihned po narození + Ig
 - HCV RNA, protil – anti-HCV – procházejí placentou
 - **toxické poškození jater**
 - **tetracykliny**
 - **sulfonamidy** – vytěsňují bili z jeho vazby na albumin
 - **chron. jaterní choroba**
 - hepatitida, cirhóza – mohou se těhotenstvím zhoršit, ale pak se stabilizují
 - m. Wilson – není riziko
 - může se prvně manifestovat primární biliární cirhóza
 - transplantovaná játra – neotěh. do 1 roku
 - cholelitiáza
 - akutní pankreatitida s těžkým průběhem
- specifická pro těhot.
 - **hyperemesis gravidarum**
 - **pozdní gestóza (preeklampsie, eklampsie)**
 - ve druhé polovině těh.
 - zvýšený TK, otoky, proteinurie
 - **hepatomegalie, zvýš. bili a aminotransferázy v séru**
 - nechutenství, zvracení, bolesti v nadbřišku, výraznější ikterus
 - **selhání ledvin více než jaterní léze**
 - **akutní těhotenská steatóza jater (většinou malokapénková)**
 - těžké a vzácné
 - poslední týdny grav.
 - u dvojčat a prvoroďček
 - **30. – 38. tý**
 - nauzea, zvracení, bolesti v nadbřišku, ikterus
 - jaterní encefalopatie, selhání ledvin, pankreatitida, hemoragická diatéza, DIC!!
 - léčba jaterního, ledviného selhání a dalších komplikací
 - intenzivní péče i po porodu – hrozí krvácivé komplikace
 - někdy nezbytná transplantace jater
 - mateřská letalita – 10 – 15 %, novoroz. – 50 %
 - **HELLP sy**
 - hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count sy
 - poslední trim.
 - **změny koagulace, s rozvojem DIC**
 - **častěji multipary**
 - novor. let – 10 – 60%
 - mateřská do 5 %

- ***icterus gravidarum***
 - těhotenská cholestáza
 - ***1/3 ikterů v těh.***
 - hormonální změny, genetika
 - svědění kůže, podrážděnost
 - stoupá konj. bili, ALP, GMT, cholesterol
 - aktivita aminotransferáz kolísá
 - **nedost. vit. K – prodlouž. protromb. času**
 - ***Ursosan nebo cholestyramin, antihistaminika, phenobarbital***
 - prog – výborná, stav se rychle upraví...
 - novoroz. mají ale vyšší letalitu
 - každou cholestázu v těh. musíme sledovat až do úpravy! (i laboratorní) – **nepřehlédnout první manifestaci primární biliární cirhózy**

68. NÁDORY JATER, ŽLUČNÍKU A ŽLUČOVÝCH CEST

BENIGNÍ NÁDORY JATER

- obvykle náhodný nález, většinou bez klinických příznaků
- » **adenom jater**
 - benigní neoplazie skládající se z normálních hepatocytů
 - často vícečetná ložiska
 - **po hormonální antikoncepci a užívání androgenů**
 - když jsou moc velké, mohou utlačovat okolní orgány, také může dojít k ruptuře jater – **NPB**
 - operace nutná jen u akutních komplikací, musí být ukončena hormonální terapií, nádor pak někdy regreduje
 - adenomatóza jater – řada adenomů, není vázána na hormonální léčbu
- >> **fokální nodulární hyperplazie**
 - nodulární uspořádání hepatocytů v játrech (často subkapsulárně)
 - spojena s výskytem hemangiomů v játrech i jinde
 - chirurgické řešení jen výjimečně, povoluje se i dlouhodobá HA
- » **teratom**
 - děti
 - prekanceróza, doporučení chirurg. řešení
- » **hemangiom jater**
 - nejčastější, více postiženy ženy
 - vrozená cévní anomálie
 - dělení na kapilární a kavernózní
 - většina asymptomatická
 - jsou-li velké → dyspepsie, zvětšení jater, ikterus, hubnutí, šelest nad útvarem
 - terapie není obvykle nutná pokud se nejedná o velké útvary
 - někdy léčba embolizací
- » **fibrom, lipom, angioliom... (jsou vzácné)**

MALIGNÍ NÁDORY JATER

1) hepatocelulární karcinom jater

- **nejčastější maligní nádor jater**
- více postiženi muži než ženy ve věku 50-60 let
- **příčina:**
 - o vztah k **jaterní cirhóze** (u alkoholiků je až 4x častější),
 - o **k hepatitidám B** (dříve – integrace HBV do genomu), **C** (jejich kombinace obzvláště nebezpečná),
 - o **aflatoxiny** (produkované plísní *Aspergillus flavus*),
 - o **ATB, hormonální antikoncepce, anabolika, hemochromatóza, porfýrie, metabol. defekty** (deficit alfa-1-antitrypsinu, glykogenóza I. typu, tyrosinóza),
 - o **po transplantacích, účinné imunomodulační léčbě**
- v patogenezi se připisuje významná úloha alteraci supresorového genu p53
- » **dělení**
 - opouzdřená forma - expandující
 - neopouzdřená forma – infiltrující
- » **klinický obraz**
 - může být asymptomatický, nebo může rychle progredovat do jaterního selhání
 - únava, nechutenství, váhový úbytek, bolest, teploty, svědění, bolest v kostech, krvácení do GIT při portální hypertenzi
→ **obraz cirhózy jater**
 - tvrdá velká játra, pokročilá cirhóza
 - otoky, ikterus, ascites
 - také endokrinologické příznaky (erytrocytóza, hypoglykémie, ektopický gonadotropin, porfyriny...)
 - nádor může prorůstat do porty
- » **metastázy:** plíce, nadledviny, kosti, ledviny
- » **laboratorní vyšetření:**
↑ ALP, GGT, LDH ↑ α2-globuliny a γ globuliny, ↑ **α1-fetoprotein** (u cirhotiků předpovíá význam pro HCC) + obraz pokročilé cirhózy
- » **diagnóza:**
 - UVZ (**hypoechogenní!!!**, lze prokázat i **menší než 2 cm**), CT (i menší než 1 cm), AFP, scintigrafie, angiografie (vaskularizace), biopsie

» terapie

- 1) resekce (až 80%) → játra dorůstají, radikální resekce
- 2) transarteriální embolizace – nádorové buňky jsou zásobeny převážně z a. hepatica, k embolizaci se používá lipidolol nebo želatinová pěna, nebo partikule s navázaným cytostatikem
- 3) radiofrekvenční ablace – zavedení radiofrekvenční sondy do nádoru pod CT kontrolou
- 4) **cytostatika do a. hepatica nebo do v. portae** (trvale zavedený port nebo dočasná cévka – Seldingerova metoda) (5-fluorouracil + metotraxát + cyklofosfamid, cisplatina); systémová chemo je málo účinná
- 5) **transplantace** – mladý, solitární ložisko do 3 – 5 cm, nízké AFP a bez vaskularizace
- 6) **perkutánní terapie** – vstříknutí alkoholu nebo kys. octové za USG/CT kontroly v lok. an.
- 7) **perkutánní mikrovlnná koagulace, radiofrekvenční ablace**
- 8) **cílená léčba - sorafenib**

2) cholangiokarcinom jater

- častěji při chronické cholestáze, anomálii žlučových cest a sklerotizující cholangitidě
- rysy hepatocelulární i biliární diferenciace
- chronická cholestáza, anomálie, primární sklerotizující cholangitis, nespecifické střevní záněty, kongenitální fibróza jater

3) metastázy

- **40 % nádoru metastazuje do jater!!!** → GIT, prso, bronchiální karcinom, karcinom ledviny, karcinom thyroidey, ...

» klinický obraz

- bolest, ascites, teplota, kachexie, anemizace
- zvětšená tvrdá játra
- ikterus (pozdní)

» laboratorní vyšetření:

-↑ ALP, ↑ GMT (→ intrahepatální cholestáza), ↑ ALT, ↑ AST, LDH, CEA, leukocytóza, anémie

» diagnóza:

-UZV, CT, biopsie, arteriografie

» terapie

- **GIT nádory** (kolorektální karcinom) → resekce metastáz + chemoterapie (FUDR) jiné nádory → cytostatika
- intraarter. chemo
- **chemoembolizace mikropartikulemi s navázaným cytostatikem**
- alkoholizace
- **trokarová kryodestrukce**
- laser
- radiofrekvenční ablace

NÁDORY ŽLUČNÍKU A ŽLUČOVÝCH CEST

- jsou vzácné, ale mají špatnou prognózu

1) karcinom žlučníku → adenokarcinom (80%)

- častěji postiženy **ženy** než muži ve věku nad 70 let

» **rizika:** cholelitiáza, **porcelánový žlučník** (= prekanceróza), konkrementy nad **3 cm**, vrozené deformace žlučníku, kancerogeny (nitrosaminy, toluen)

» klinický obraz

- **mnohaletá pozitivní žlučnicková anamnéza**
- dyspepsie
- bolest v pravém podžebří
- váhový úbytek, kachexie
- obstrukční ikterus → špatná prognóza
- metastázy často do jater → hepatomegalie

» **diagnóza:** peroperační, UZV, angiografie, nádorové markery (**CA-19-9, CEA**)

» terapie

- operace s resekci uzlin (**rozšířená CCE** – s res. uzlin a lůžka) + chemoterapie arter. portem (15%)
- **paliativní výkon** (endoskopická biliární drenáž a implantace plastové nebo kovové endoprotézy) (85%) + radioterapie + chemoterapie

» **prevence:** cholecystektomie

>>**prognóza** – infaustní, asi 4,5 měs. od diagnózy

2) karcinom žlučových cest = cholangiokarcinom → adenokarcinom (95%)

- vzácné (60-65 let)

» lokalizace:

- choledochus ... 40%
- ductus hepaticus communis ... 35%
- bifurkace hepatiku ... 20%
- ductus cysticus ... 5%

» nádory horní 1/3 – hilové nádory, nádory až po d. hepaticus communis

nádory střední 1/3 – vyústění d. cysticus až po stěnu duodena

nádory dolní 1/3 -

» **rizika:** cholestáza, záněty stěn, konkrementy, paraziti žlučových cest, **sklerotizující cholangitida** (= prekanceróza), **chronická cholangitida** (= prekanceróza), malformace žlučových cest

» klinický obraz

- obstrukce močových cest = 1. příznak + pruritus
- váhový úbytek
- Courvoisierův př. – naplněný, zvětšený nebolestivý žlučník

» **laboratorní vyšetření:** ↑ ALP, ↑ GMT, ↑ cholesterol, ↑ přímý bilirubin, (cholestatická ikterus), anémie, ↑ leukocyty

» **diagnóza:** UZV, ERCP, CT, endoskopický UZV (stanoví operabilitu),
nádorový marker **CA-19-9**

» terapie

- operace → resekce
- paliativní léčba → extrahepatální drenáž, biliodigest. anast., stenty s vnitřní iradiací Ir v kombinaci s fluorouracilem, ...
- **pankreatoduodenektomie**

3) karcinom Vaterovy papily → adenokarcinom; ampulom

- velmi vzácné
- více postiženi muži než ženy ve věku 50-70 let

» vyrůstá

- z distálního choledochu
- z pankreatického vývodu
- z vlastní ampuly
- z duodenální sliznice (vzácné)

» formy

- intramurální (ve stěně)
- extramurální
- ulcerózní

» klinický obraz

- cholestáza!!
- ikterus narůstá postupně (postupná obstrukce otvoru papila Vateri)
- bolest břicha s propagací do zad
- vzácně nedostatečná funkce pankreatu (obstrukce vývodu papila Vateri)
- sklon k průjmům
- hlavní trias: **meléna nebo pozitivní okultní krvácení**
bezbolestný ikterus
zvětšený žlučník
- anémie z chronických ztrát
- anorexie, nauzea, váhový úbytek

» **laboratorní vyšetření:** ↑ ALP, ↑ GMT, pozitivní marker CA-19-9

» **diagnóza:** ERCP + biopsie, endoskopický UZV, PTC

» terapie

- účinná je pouze operace !!
→ **Whippleova operace = duodenopankreatektomie**

>>**prognóza** – lepší než u ost. tu žluč. cest

Klatskinův tumor – v oblasti junkce v proximálním úseku žlučovodu v porta hepatis

69. CHOLECYSTOLITIÁZA A CHOLEDOCHOLITIÁZA, CHOLECYSTITIDA A CHOLANGITIDA

- cholelitiáza je přítomnost žlučových konkrementů ve žlučníku (cholecystolitiáza) nebo ve žlučových cestách (choledocholitiáza)

CHOLESCYSTOLITIÁZA

= konkrementy ve žlučníku

» konkrementy

1) cholesterolové (90%)

- **čisté** ... cholesterol
- **smíšené** ... cholesterol + Ca + ...
 - **žlutohnědé**
 - **RTG nektrastní !!**

2) pigmentové

- černé, hnědé
- bilirubin + jeho soli + Ca + ...
- **RTG kontrastní !!**

3) smíšené

» příčiny vzniku

→ hypersekrece cholesterolu – nerozpustný ve vodě

→ hyposekrece žlučových kyselin – emulguje tuky

→ obojí

- rizikové faktory – věk, ženské pohlaví, nadváha, vícečetná těhotenství a etnicita

» klinický obraz

→ asymptomatická v 80% → náhodný nález

→ symptomatická

- **biliární kolika** - náhlý vznik, většinou večer, pravé podžebří s propagací do zad až pod lopatku → velmi krutá bolest
- **zvracení (hořké šťávy)** → nepřináší úlevu
- **teplota s třesavkou, ↑ pocení, vzdušné břicho**

» provokace: tučné jídlo, námaha, stres, procházení

» diagnóza

- **pozitivní Murphyho příznak** = palpační bolestivost v místě žlučníku na vrcholu inspira
- laboratorní vyšetření: **↑ leukocyty, ↑ urobilinogen v moči, krátká elevace ALT, AST a bilirubinu v séru**
- UZV
- cholecystografie (kontrastní látka)

» komplikace

- choledocholitiáza (vycestování z d. cysticus)
- obstrukční ikterus - **↑ ALP, GMT, konjugovaný bilirubin**
- cholangitida
- akutní pankreatitida
- enterální nebo gastrická píštěl !!
- **biliární ileus** (konkrement ucpe střevo)
- cholecystitida
- hydrops žlučníku (z uzávěru d. cysticus)

» terapie

1) léčba koliky (měla by odeznít do 4 hodin)

- hladovka, klid na lůžku, teplé obklady
- spazmolytika + analgetika (Algifen, Buscopan, Dolsin)

2) laparoskopická cholecystektomie

3) rozpouštění konkrementů (málo používané)

4) litotrypse rázovou vlnou – u solitárních kamenů

CHOLEDOCHOLITIÁZA

= přítomnost konkrementu v extrahepatálních nebo intrahepatálních žlučových cestách

→ primární konkrementy

- vznik de novo ve žlučových cestách
- patogeneze:
 - **infekce (E. coli), stáza žluči**
 - **vznik nejčastěji při neúplné obstrukci žlučových cest v místech stenóz (vrozené, úrazové, zánětlivé)**

→ sekundární konkrementy

- vycestovalé ze žlučníku

» klinický obraz

- asymptomatické
- **bolest břicha (epigastrium)**
- **obraz obstrukce** – částečné nebo úplné → ↑ ALP, GMT, ikterus závisí na stupni obstrukce
- biliární pankreatitida
- vznik akutní cholangitidy – ikterus, bolesti, teplota, třesavka

» laboratorní vyšetření: ↑ FW, ↑ leukocyty

↑ ALP, GMT, bilirubin

» diagnóza: UZV, endoskopický UZV, ERCP, PTC

» komplikace

- pankreatitida
- cholangitida
- jaterní absces
- seps
- biliární ileus
- hepatorenální syndrom

» terapie

→ **žlučové kyseliny (rozpuštění)** – u intrahepatálních kamenů

→ **papilotomie + extrakce konkrementu, litotrypse rázovou vlnou**

CHOLECYSTITIDY

1) akutní kalkulózní cholecystitida

- náhlá příhoda břicha
- » patogeneze
 - **obstrukce d. cysticus** – konkrement, žlučové bláto
 - zánět stěny žlučníku (+ její ztlustění)
 - **po obstrukci d. cysticus**
 - **prvních 24 hodin je zánět sterilní → pak kontaminace bakteriemi**
- » rizika: cholecystolitiáza
- » klinický obraz
 - obézní ženy ve věku 20-50 let
 - pozitivní anamnéza recidivujících biliárních kolik
 - bolest v pravém podžebří → šíří se do zad X u koliky je trvalá, intenzivnější
 - nauzea, zvracení, plynatost
 - **teplota 38-40 °C, dehydratace**
 - tachykardie, tachypnoe, neklid
 - **Mirizziho syndrom** = komprese společného žlučovodu zvětšeným žlučníkem
 - pozitivní Murphyho příznak
- » laboratorní vyšetření: ↑ leukocyty, ↑ FW, ↑ CRP
- » diagnóza: UZV, hepatobiliární scintigrafie (Tc), CT
- » terapie: **ATB (před i po operaci) + cholecystektomie**
- » komplikace

a) empyém

= hnis ve žlučníku

- při neléčení může vzniknout až píštěl a peritonitida

b) perforace

- u DM, imunosuprimovaných
- diagnóza: nález radionuklidů ve volné dutině břicha při scintigrafii

c) pericholecystitida

- v místě žlučníku hmatná, bolestivá, tuhá rezistence

d) pericholecystický absces

- při perforaci žlučníku
- diagnóza: UZV, CT

e) gangrenózní cholecystitida

- = nekrózy ve stěně žlučníku
- vzácné
- tendence k perforaci

f) emfyzematózní cholecystitida

- - plyn tvořený *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridia perfringens* → ve žlučníku nebo ve stěně

g) akutní hydrops žlučníku

- tuhý, hruškovitě zvětšený, silně bolestivý žlučník

h) hemobilie

- = krev ve žlučových cestách

2) chronická kalkulózní cholecystitida

= cholecystolitíáza + chronický zánět stěny žlučníku

- svrašťelý žlučník se zánětlivou ztluštělou stěnou → až kalcifikace = **porcelánový žlučník**
- mnohočetná cholecystolitíáza s bloádou d. cysticus
- žluč je odbarvená

» klinický obraz

- dyspeptický syndrom, nesnášenlivost některých jídel
- tlaky v pravém podžebří
- občasné biliární koliky + nauzea

» diagnóza: UZV, CT

» terapie: cholecystektomie

3) akalkulózní cholecystitida

- vzácnější, ale vede i ke smrti
- často **provází pacienty s jinou závažnou nemocí** (traumata, popáleniny, umělá plicní ventilace, šok, sepe, operace, ...)
- » patogeneze: hypomotilita žlučníku, infekce, aterosklerotické změny a. cystica
- » diagnóza: CT
- » terapie: cholecystektomie

D) CHOLANGITIDY

= zánět intrahepatálních žlučových cest

- téměř vždy spojena s částečnou nebo úplnou obstrukcí žlučových cest
- příčinou parciální obstrukce je choledocholitíáza, biliární striktury, sklerotizující cholangitida, nádorové obstrukce

1) akutní cholangitida

- má charakter sepse

» příčina: nádory, konkrementy, stenózy, malformace → může vzniknout **bud' částečná nebo úplná obstrukce intrahepatálních žlučových cest**

→ **stagnace žluči vede k jejímu infikování (E. coli)** → zánět žlučových cest → může pokračovat jako intraparenchymatózní zánět jater s tvorbou **mikroabscesů** → až sepe

» klinický obraz

- **Charcotova trias = horečka + třesavka + ikterus**

- bolesti, pruritus, zvracení
- recidivující ataky

» laboratorní vyšetření: ↑ FW, ↑ leukocyty, ↑ ALP a GMT

» diagnóza: ERCP, UZV, PTC

» terapie

- **drenáž žlučových cest**

- papilotomie s odstraněním kamene (ERCP)
- dilatace stenózy

- **ATB**

2) chronická cholangitida

» klinický obraz: subfebrilie, pruritus, kachexie, dyspepsie

» diagnóza: ERCP, UZV, PTC

» terapie

- **drenáž žlučových cest → ERCP**
- **perkutánní transhepatální drenáž**
- **ATB !!**

3) primární sklerotizující cholangitida

- neznámá etiologie

» patogeneze

→ **zánětlivá a fibrotická zúžení žlučových cest**

→ **mnohočetné stenózy extrahepatální nebo intrahepatální**

» klinický obraz

- postižení **muži pod 45 let**
- pruritus, ikterus (cholestáza), bolest břicha
- hubnutí až kachexie
- při dlouhodobém průběhu až cirhóza jater
- portální hypertenze
- tendence ke vzniku cholangiogenního karcinomu

» terapie: transplantace

70. POSTCHOLECYSTEKTOMICKÝ SYNDROM, STENÓZA VATEROVY PAPILY A DYSKINEZA ŽLUČOVÝCH CEST

POSTCHOLECYSTEKTOMICKÝ SYNDROM

= zahrnuje obtíže po operaci žlučníku

» klinický obraz

- obtíže typu biliární koliky ... 2%
- dyspeptické obtíže ... 15%

» diagnóza: vyloučení ostatních žlučnických afekcí (stenózy, reziduální kameny)

» terapie: málo úspěšná, doporučují se **lázně v kombinaci se sedativy, prokinetiky a choleretiky**

STENÓZA VATEROVY PAPILY

- zúžení v oblasti Vaterovy papily vytváří překážku volnému toku žluči
- papila je hypertrofická, fibrózní s nepravidelným lumen
- rigidita ztěžuje až znemožňuje kanylaci
- často provází cholecystitidu nebo choledocholitidu
- změny na papile se vysvětlují opakovanou traumatizací sliznice při průchodu mikrokonkrementů
- symptomatologie může chybět, jinak tlakové až kolikovitě bolesti v pravém podžebří
- možná elevace ALP, GMT a bilirubinu
- DG – endoskopické vyšetření
- terapie – endoskopicky provedená papilotomie

DYSKINEZE ŽLUČOVÝCH CEST

= porucha motility žlučových cest bez organické příčiny

- více postihuje ženy než muže ve věku 35-55 let

» klinický obraz - obtíže stejné jako u cholelitiázy

- bolest v pravém požebří (2-3 hodiny) + propagace do zad
→ reaguje na analgetika

- nauzea, zvracení
- bolest po tučném jídle (pacient se budí v ranních hodinách)

» diagnóza

- UZV
- ERCP
- **cholecystokininový provokační test**

→ aplikace cholecystokininu by měla vyprovokovat dané obtíže

- **manometre Oddiho svěrače**

→ tlak v Oddiho svěrači je průměrně 15 mmHg (nad 40 mmHg patologické)

» funkční poruchy žlučníku

1) hyperkineze

- zvýšená odpověď na cholecystokininový provokační test → abnormálně rychlé vyprázdnění žlučníku → dojde k roztažení choledochu → to vyvolá typickou biliární bolest

2) hypokineze - vždy sekundární

3) funkční poruchy Oddiho svěrače

- primární
- sekundární (záněty v oblasti papila Vateri a pankreatu)

» terapie

- sfinkterotomie
- spasmolytika
- lázně

71. PORUCHY ACIDOBAZICKÉ ROVNOVÁHY A JEJICH LÉČBA

- $\text{pH} = 7,36 - 7,44$ – záporný dekadický logaritmus molální aktivity vodíkových iontů
- $\text{pCO}_2 = 4,6 - 6,0$ kPa = respirační komponenta ABR
- $\text{pO}_2 = 10 - 13,3$ kPa
- $\text{HCO}_3^- = 22 - 26$ mmol/l = metabolická komponenta ABR
- $\text{BE} = -2,5$ až $+2,5$ mmol/l = base excess – přebytek / nedostatek bazí v 1 litru ECT
 - množství silných kyselin nebo bazí, kterými je nutno titrovat 1 litr plazmy nebo krve do hodnoty $\text{pH} 7,4$ při $\text{pCO}_2 5,3$ kPa a teplotě 37°
- Anion gap = $\text{AG} = \text{Na} + \text{K} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$ podíl hromadění kyselin = 18 mmol/l
- Buffer base BBs = $\text{Na} + - \text{Cl}$ (podíl metabolické alkalózy) = 42 mmol/l

» mechanismy udržující rovnováhu

1) pufrovací systémy – nárazníkové systémy

- EC
 - 35% **hydrogenuhličitanový** (HCO_3^-) – 53% nárazník. kapacity krve, kce ovlivňována ledvinami a dýcháním
 - podílí se na regulaci aktivity dechového centra
 - jediný systém IST a likvoru, volně difundabilní
 - 7% **plazmatické bílkoviny** - pro většinu z nich je fyziologické pH vyšší, než odpovídá jejich izoelektrickému bodu, proto mají negativní náboj (anionty) a jsou schopné vázat vodík (chovají se jako baze)
- IC
 - 5% **fosfát** (HPO_4^-) – v acidémii váže protony a uvolňuje K, v alkalémii naopak
 - 35% **hemoglobin** – zásadní význam pro udržení pH v tkáních
 - oxidovaný Hb je silnější kyselina, která proton odštěpuje, deoxygenovaný je slabší kyselina, která proton váže

2) plicní regulace

- reakce během minut, plný rozvoj do 24 hodin
- pH likvoru mění aktivitu dechového centra
- hyperventilace při acidóze, hypoventilace při alkalóze (nevýhodná → hypoxie)

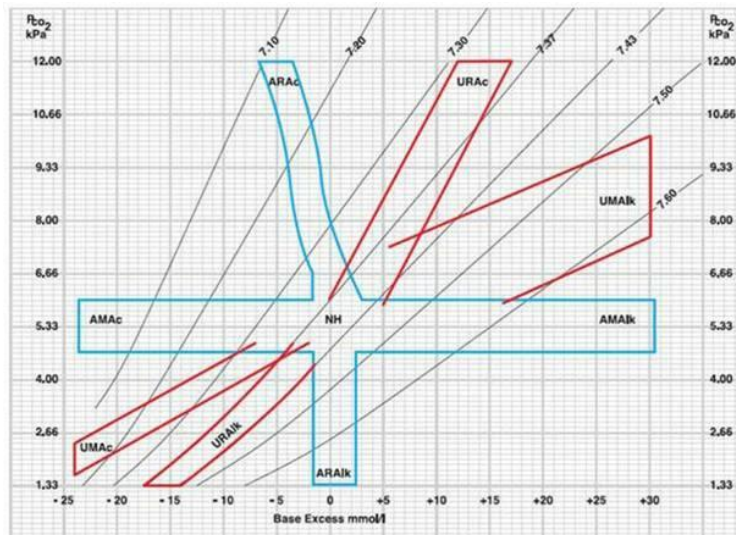
3) renální regulace

- reakce během hodin, maximum do 5-7 dnů
- zpětná resorpce HCO_3^-
 - H^+ vylučovány do moče směnou za Na^+
 - HCO_3^- - navázané na Na zpět do krve (za každý HCO_3^- je vyloučen 1 H^+)
- tvorba titrovatelné kyseliny
 - vylučování kyseliny močové, fosfátů, organických kyselin, ...
- tvorba NH_3
 - slouží k neutralizaci nadbytečných H^+ v lumen tubulů → NH_4^+

pozn. ... H^+ , HCO_3^- → ledvinami
... CO_2 → plícemi

Vývoj acidobazických poruch

- okamžitě při vzniku poruchy následuje **nárazníková reakce**
- mění se vždy jedna ze složek kyselina : baze
 - u metabolických poruch se mění base excess (zvyšuje se u alkalózy, snižuje u acidózy), pCO_2 se nemění
 - u respiračních poruch se mění pCO_2
- **kompenzační reakce** – mění se druhá složka nárazníkové dvojice, která se nezměnila při nárazníkové reakce, její změna je shodná se změnou první složky, takže se jejich poměr blíží fyziologickému, ale absolutní množství je změněné
 - kompenzace metabolických poruch je plicní – u acidózy hypoventilace → hypokapnie
u alkalózy hypoventilace → hyperkapnie (hypoxie kompenzaci ruší)
 - respirační poruchy jsou kompenzovány ledvinami – u resp. acidózy dochází k retenci HCO_3^- a vylučování Cl a H, u alkalózy je bikarbonát vylučován a retinován Cl a H
- **korekce** poruchy je úprava té složky nárazníkové dvojice, která se změnila při nárazníkové reakci
 - korekci metabolických poruch zajišťují ledviny – při acidóze acidifikují moč, při alkalóze alkalizují
 - korekci respiračních poruch je úprava pCO_2 umělou plicní ventilací



Vysvětlivky: A–akutní; U–ustálená; M–metabolická; R–respirační; Ac–acidóza; Alk–alkalóza; NH–oblast fyziologických hodnot

Iontové systémy a ABR

- stav ABR v tělesných tekutinách je určován nezávisle proměnnými veličinami:
 - $p\text{CO}_2$
 - SID – difference silných iontů – $\text{K} + \text{Na} + \text{Ca} + \text{Mg} - \text{Cl}$ – neměřené anionty (normálně 6-10 mmol/l)
 - koncentrace netěkavých kyselin – suma látkových koncentrací negativních nábojů albuminu a anorganického fosfátu
- anion gap – zjištění, zda nemá nemocný zvýšení neměřených aniontů
- korigované chloridy

» patofyziologie

→ 3 skupiny poruch ABR:

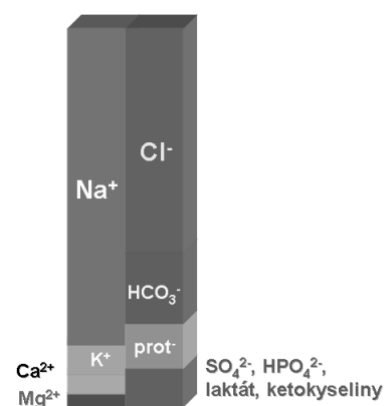
- respirační poruchy – vzniklé $\uparrow$ nebo $\downarrow$ vylučováním CO_2 plicemi
- metabolické poruchy – vedou ke změně koncentrace HCO_3^-
- smíšené poruchy – CO_2 i HCO_3^-

→ kompenzační mechanismy:

- kompenzace H^+ (pH) spočívá ve změně koncentrace HCO_3^- a CO_2 ve stejném poměru: $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$
- respirační poruchy jsou kompenzovány metabolicky (HCO_3^-)
- metabolické poruchy jsou kompenzovány respiračně (CO_2)
- normální pH je známkou fungujících kompenzačních mechanismů

» diagnóza: vyšetření ABR (dříve tzv. Astrup)

- u všech pacientů ve vážném/kritickém stavu, u akutních v komplexní dif dg
- z krve arteriální (hodnocení plicí fce), kapilární (metabolická situace v tkáních), žilní (CVK AV difference $p\text{O}_2$ a $p\text{CO}_2$)
- analýza krevních plynů: $p\text{CO}_2$, HCO_3^-
- pH
- BE (base excess) = množství zásad, které je třeba ubrat nebo přidat k 1 l krve, aby se pH upravilo na 7,4 → norma: ± 2 mmol/l



Klinický stav a anamnéza → diagnóza

- Hypoxie = laktátová acidóza
- Zvracení = ztráta HCl (alkalóza)
- průjem a pístěle = ztráta hydrohenuhličitau (acidóza)
- hladovění a diabetes = ketoacidóza

Jednoduché (primární) poruchy ABR

acidoza

$\text{pH} < 7,35$
 $[\text{H}^+] > 45 \text{ mmol/l}$

metabolická

$\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mmol/l}$

respirační

$p\text{CO}_2 > 5,8 \text{ kPa}$

alkaloza

$\text{pH} > 7,45$
 $[\text{H}^+] < 35 \text{ mmol/l}$

metabolická

$\text{HCO}_3^- > 26 \text{ mmol/l}$

respirační

$p\text{CO}_2 < 4,8 \text{ kPa}$

klinický obraz

- přesun K^+ z buněk do extracelulárního prostoru → hyperkalémie (mizí s odstraněním acidózy) → může se až obrátit v nedostatek K^+ (pozor při terapii !!)
- acidóza ↓ citlivost hladké svaloviny cév na katecholaminy a působí na srdce negativně inotropně (↓ kontraktilitu ♥)
- acidóza ↓ prokrvení ledvin → šok + acidóza → anurie
- pH moči kyselé
- respirační poruchy vedou rychleji ke změnám pH v likvidu než metabolické (hematoencefalická bariéra dobře propustná pro CO_2)

METABOLICKÁ ACIDÓZA

- **pH < 7,35** **[H⁺] > 45 mmol/l** **HCO₃⁻ < 22 mmol/l**
- zvyšuje se aktivita vodíkových iontů, snižuje se pH
- kompenzací je hypoventilace, její rozvoj je rychlý
- renální korekce se může uplatnit po několika dnech

» příčina

A) bez ztráty hydrogenuhličitanů (zvýšený AG)

1) adiční acidóza = nadměrná kumulace kyselin

→ endogenní tvorba kyselin

- **ketoacidóza**: dekompenzovaný DMI. → diabetické kóma (tvorba acetacetátu), hladovění (zvýšená lipolýza, tvorba ketolátek), alkoholismus (konverze ethylalkoholu na kys. β -hydroxymáselnou, inhibice výdeje insulinu z beta bb. pankreatu, destrukce bb. Langerhans. ostrůvků při alkoholické pankreatitidě; velký abusus alkoholu → laktátová acidóza (nedostatek thiaminu → pošk. CNS, hypoxie tkání při depleci ECT)
- **laktátová acidóza**:
 - typ A: hypoxie a anaerobní metabolismus v tkáních
 - šok, seps, ARDS, anémii, po oběhové zástavě – synkopě s bezvědomím, AIM, KPCR
 - typ B: snížená utilizace laktátu v játrech
 - jako komplikace terapie biquanidy, výrazný nedostatek thiaminu, hepatorenální syndrom, otrava metanolem, etanolem, maligní onemocnění

→ exogenní přísun silných kyselin

- **intoxikace salicyláty** (u dětí), **methylalkoholem**, **ethylenglykolem**

2) retenční acidóza = ↓ vylučování kyselin ledvinami

- renální insuficience
- distální tubulární acidóza (distální typ) se ↓ sekrecí H^+

B) normální AG

3) subtrakční acidóza = zvýšené ztráty HCO₃⁻ (a kalia!!!)

- střevem – dlouhotrvající průjemy, odsávání duodenálního sekretu, drény
- ledvinami – prox. tubulární acidóza (↓schopnost resorbovat bikarbonáty), terapie inhibitory karbohydrázy
- **snížená tubulární sekrece H^+** - tubulární dysfunkce, dist. tubulární acidóza
- **hyperchloremická acidóza = zvýšený příjem Cl^-** - $CaCl_2$, NH_4Cl , arginin HCl, lysin HCl

» klinický obraz

- Kussmaulovo dýchání (= hyperventilace)
- dilatace v arteriálním a konstriktce v žilním řečišti
- bolesti hlavy, poruchy vidění, dezorientace, somnolence až kóma
- nauzea, zvracení, průjem
- zvýšené kalémie a posun disociační křivky hemoglobinu doprava (kyslík se hůř váže na Hb)

» diagnóza

- anamnéza + klinický obraz
- analýza krevních plynů, hyperkalémie

- podle Cl^- a aniontového zbytku rozlišujeme

→ hyperchloremická acidóza s normálním aniontovým zbytkem (subtrakční acidóza)

→ normochloremická acidóza se zvýšeným aniontovým zbytkem (retenční a adiční

acidóza)

» ↓ HCO ₃ ⁻
» ↓ pCO ₂ kompenzačně
» pH
• normální (kompenzovaná porucha)
• snížené (dekompenzovaná porucha)

pozn. - anionty: Cl^- , HCO_3^-

- aniontový zbytek: bílkovinné anionty (albumin), sulfát, fosfát, organické anionty

- kationy: K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , ... aj.

» terapie

→ !! život ohrožující pH při < 7,15

- odstranit příčinu, ne léčit acidózu samotnou
- podání bikarbonátu (NaHCO_3) $\text{mmol HCO}_3^- = -\text{BE} \cdot 0,3 \cdot \text{kg}$
 - $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$ (plíce)
 - předpokladem jsou neporušené plíce
 - s terapií bikarbonátem nespícháme → hrozí hypokalémie
- absolutní indikace: těžká MAC z přívodu kyselin a laktátová acidóza typu B, chronické renální selhání

Renální tubulární acidózy

– Systémová acidóza s normálním anion gapem (hyperchloremická), způsobená neschopností renálních tubulů udržovat ABR

– Příčiny:

- vrozené (genetické dispozice)
- získané (sekundární)
- imunologické, léky indukované, strukturální poškození buněk

Typ 1 (distální) RTA

- neschopnost vyloučit H^+ v distálním tubulu
- neschopnost snížit pH pod 5,3 v podmínkách systémové acidózy
- hyperkaciurie, nízký citrát v moči, nízká produkce amoniaku

Typ 2 (proximální) RTA

- neschopnost reabsorbce bikarbonátů na úrovni proximálního tubulu
- hypokalemie
- bikarbonáty v moči při jejich nedostatku v plasmě
- Součást generalizovaného tubulárního defektu (+glykosurie, aminoacidurie)

Typ 3

- Kombinace typu I a II

Typ 4 (hyporeninemický hypoaldosteronismus)

- hyperkalemie a acidóza u pacientů s lehkou CHRI na podkladě tubulointersticiální nemoci ledvin (např. refluxní nefropatie) nebo diabetu
- Identičtý sy může být způsoben NSAIDs, které snižují sekreci reninu a aldosteronu
- pH moči nízké

RESPIRAČNÍ ACIDÓZA

- $\text{pH} < 7,35$ $\text{pCO}_2 > 5,9 \text{ kPa}$ $[\text{H}^+] > 45 \text{ mmol/l}$ $[\text{HCO}_3^-]$ - v rámci kompenzace
- stav, při kterém dochází k nedostatečné eliminaci oxidu uhličitého a rozvoji hyperkapnie
- kompenzací je renální eliminace chloridového a fosfátového aniontu s retencí hydrogenuhličitánů, rozvíjí se několik dnů a přetrvává i po odstranění příčiny

» příčina

- nedostatečná eliminace pCO_2 plícemi nebo jeho nadprodukce přívodem Glc
- respirační insuficience s alveolární hypoventilací různého původu (pneumonie, fibrózy)
- akutní – obstrukce horních a dolních dýchacích cest, status astmaticsus, pneumonie, edém plic, ARDS, úrazy hrudníku, hemothorax, pneumothorax, srdeční zástava, šokové stavy
 - centrální deprese dýchání
 - a) patologický proces postihující respirační centrum (trauma, nádory), záněty (encefalitis, meningitis), zvýšení nitrolebního tlaku, cévní onemocnění
 - b) farmaka – intoxikace (sedativa, hypnotika, narkotika)
- chronické – obstrukční a restriktivní plicní onemocnění fázi globální respirační insuficience (bronchitida, emfyzém), obstrukce tumory, léze CNS, myopatie, neuropatie (RS)

» klinický obraz

- hypoventilace
- bolesti hlavy, motorické poruchy, tremor, neklid, euforie až delirium
- slabost, dezorientace, kóma (při 9-14 kPa)

» diagnóza

- anamnéza + klinický obraz
- analýza krevních plynů

» terapie

- zaměřena na příčinu, která tento stav způsobila
- bronchodilatancia, UPV → snaha vyloučit CO_2
- zlepšení minutového výdeje inotropní léčbou srdečního selhání
- vyhnout se látkám, které tlumí dechové centrum
- podání hydrogenuhličitánu kontraindikováno (zejm. u chronické RAC)

» $\uparrow \text{pCO}_2$
 » $\uparrow \text{HCO}_3^-$ kompenzačně
 » pH
 • normální (kompenzovaná porucha)
 • snížené (dekompenzovaná porucha)

ALKALÓZA

– klinický obraz

- přesun K^+ z extracelulárního prostoru do buněk

- alkalóza ↓ izolované frakce Ca (tetanie)
- pH moče zásadité

METABOLICKÁ ALKALÓZA

- pH > 7,44 [H⁺] < 45 mmol/l [HCO₃⁻] > 22 mmol/l BE > 2,0 pCO₂ > 6,0
- snižuje se aktivita H
- kompenzaci je hypoventilace, je však málo účinná, protože ji blokuje hypoxie CNS

Změny v organismu:

1. Přesun K⁺ z EXC prostoru do buněk a tubulární exkrece K⁺ vedou k **hypokalémii**
2. Alkalóza snižuje ionizovanou frakci Ca²⁺ → **tetanie**.
3. pH moče zásadité.

» příčina

- **ztráta silných kyselin** - ztráta kyselého žaludečního obsahu (zvracení, sonda)
- **zvýšená ztráta Cl** – podávání diuretik
- diuretická léčba při hypokalémii (při nedostatku K⁺ se ledvinami vylučuje více H⁺)
- nadbytek mineralokortikoidů (Connův sy, léčba mineralokortikoidy ... stimulují sekreci K⁺ a H⁺ v distálním tubulu ledvin → zvýšená reabsorpce Na směna za K⁺ a H⁺ →)
- zvýšený příjem bikarbonátů
- hypokalemie z jakékoliv příčiny
 - v ledvinách vážne směna Na + za K⁺, vylučován H⁺
 - déle trvající hypokalemie vždy vede k rozvoji metabolické alkalózy

» klinický obraz

- mělké ploché dýchání (kompenzační mechanismus)
- tetanie
- arytmie - extrasystoly
- polyurie, polydipsie, slabost, psychické a neurologické příznaky

» diagnóza

- anamnéza + klinický obraz
- analýza krevních plynů, hypoK, hypoCl

» terapie

- zastavit procesy vyvolávající MAL
- nutno vždy léčit (útlum ventilace, pokles frakce ionizovaného Ca a kontraktility myokardu, zhoršené uvolňování O₂ z Hb)
- !! život ohrožující při pH > 7,55

1) na chlorid senzitivní forma

$$\text{mmol Cl} = \text{BE} \cdot 0,3 \cdot \text{kg}$$

- vylučování Cl⁻ v moči < 10 mmol/l za 24 hodin (ztráta kyselin žaludečním obsahem)
- cíl pH 7,4, acidóza menší zlo
- terapie:
 - diuretika
 - alkalózu možné upravit infuzemi 0,9% roztoku NaCl, KCl, NH₄Cl, arginin-Cl (při nadměrném přívodu Na⁺)

2) na chlorid rezistentní forma – vylučování Cl⁻ v moči > 200 mmol/l za 24 hodin (nadbytek mineralokortikoidů)

- terapie: roztok HCl v 5% glukóze

» ↑ HCO ₃ ⁻
» ↑ pCO ₂ kompenzačně
» pH
• normální (kompenzovaná porucha)
• zvýšené (dekompenzovaná porucha)

1. OBJEM ECT ZMENŠEN

• Exkrece Cl⁻/24 hod. < 10 mmol/l = na chlorid senzitivní forma

- zvracení
- nazogastrická sonda
- posthyperkap. alkalóza
- chlorido-diarhoe

• Exkrece Cl⁻/24 hod. > 20 mmol/l = na chlorid rezistentní forma

- diuretika
- Bartterův sy (mutace pro transport Na, K, Cl v Henleově kličce)
- pseudobartterův sy (abuzus diuretik)
- Gitelmanův sy (mutace pro transport Na, Cl v dist. tubulu)
- deplece Mg²⁺

2. OBJEM ECT NEZMENŠEN

• TK zvýšený

- aldosteron ↑

- renin ↓ - prim. hyperaldosteronismus

- renin ↑ - akcelerovaná hypertenze

- renovaskulární hypertenze

- tumor produkující renin

- aldosteron N, ↓

- Cushingův sy (hypokalemie, ECT zvýšeno)
- ektopická sekrece ACTH (nádory)
- exogenní kortikoidy
- enzym. defekt nadledvin (adrenogenit. sy: AGS)
- Liddleův sy (mutace pro transport Na,K v prox. tub

- o NaHCO_3
- o KHCO_3
- o citráty
- o velké krevní transfuze
- o realimentace
- o milk alkali sy

- rychlá korekce metab. acidozy

• TK normální

- zvýšený příjem alkalii

Bartterův syndrom

- Příčinou je vrozený defekt $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ transportu v epiteliích vzestupné části Henleovy kličky
- Snížená resorpce Na^+ vede ke zvýšenému Na^+ v distálních segmentech, což vede k stimulaci resorpce Na^+ v distálním tubulu s následnou zvýšenou sekrecí K^+
⇒ vylučování PGE_2 → stimulaci reninu → zvýšení produkce angiotenzinu II a aldosteronu (zesiluje sekreci K^+)
- **Projevy:** sekundární hyperaldosteronismus se značnou hypokaliémií a metabolickou alkalózou, svalová slabost, Th ovlivnitelné furosemidem

Pseudo-Bartterův syndrom

- při chronickém užívání diuretik „nešetřících K^+ “ – např. furosemidu
- psychog. zvracením

GITELMANŮV SY

– stejné příznaky jako Bartterův sy, ale ↓renální vylučování Ca^{2+} , lehce zvýš. renin. (Genetická mutace renálního genu pro transporter Na^+ a Cl^- v distálním tubulu). Transportní systém je ovlivnitelný thiazidovými diuretiky.

Liddleův syndrom

- Jde o defekt apikálních Na^+ kanálů v distálním tubulu, které jsou norm. aktivovány aldosteronem – při této poruše jsou aktivovány trvale (označován jako pseudohyperaldosteronismus)
- dochází k **zesílené resorpci Na^+ a sekreci K^+ a H^+**
⇒ důsledkem je hypertenze, hypokaliémie a metab.alkalóza
lab ↓renin (PRA), norm aldosteron

Na^+ kanál se dá terapeuticky selektivně blokovat diuretikem - amiloridem

RESPIRAČNÍ ALKALÓZA

- **pH > 7,45** **$[\text{H}^+] < 35 \text{ nmol/l}$** **$\text{pCO}_2 < 4,6 \text{ kPa}$**
- nadměrná eliminace oxidu uhličitého a rozvoj hypokapnie → cerebrální vazokonstrikce a současně snížení uvolňování kyslíku z oxyhemoglobinu
- kompenzačním dějem je renální retence chloridů a zvýšená eliminace hydrogenuhličitanu (3-7 dní)
- kompenzace přetrvává i po odstranění příčiny

» příčina

→ zvýšená alveolární ventilace (hyperventilace)

- psychogenní hyperventilace - úzkost, hysterie
- kompenzační ventilace při hypoxii
- plicní embolie, iniciační stádía sepse, šoku, ARDS
- hyperventilace při tetanii
- onemocnění CNS s hyperventilací
- septický šok, jaterní encefalopatie
- iatrogenní hyperventilace
- traumata vedoucí k hypoxii
- intoxikace salicyláty
- kompenzatorní rce na metabolickou acidózu

» klinický obraz

- hyperventilace
- event. hyperventilační tetanie s parestéziemi a svalovým třesem
- hypoperfúze CNS → porucha koncentrace a vědomí
- parestezie, tetanie, závratě, točení hlavy, světloplachost, nauzea, zvracení

» diagnóza

- anamnéza + klinický obraz
- analýza krevních plynů

» terapie

- léčba vyvolávající příčiny,

- » ↓ pCO_2
- » ↓ HCO_3^- kompenzačně
- » pH
 - normální (kompenzovaná porucha)
 - snížené (dekompenzovaná porucha)

- uklidnění pacienta, farmakologická sedace (riziko hypoxie)
- obohacení vzduchu o CO₂ (dýchání do igelitového sáčku)

Nejčastější formy smíšených poruch ABR

- MAC + RAC
 - srdeční zástava, respirační insuficience (ARDS) + septický šok
- MAC + RAL
 - septický šok, hepatorenální syndrom
- MAC + MAL
 - zvracení spojené s intoxikací alkoholem, urémií, diabetickou ketoacidózou nebo laktátovou acidózou
- MAC + MAL + RAC
 - + spojené s respirační insuficiencí
- MAL + RAL
 - zvracení + jaterní insuficience, následek alkalizační léčby diabetické ketoacidózy + podání inzulinu

PORUCHY ACIDOBAZICKÉ ROVNOVÁHY S KOMPENZ. MECHANIZMY

	ALKALÓZA		ACIDÓZA	
	dekomp.	komp.	komp.	dekomp.
Metabol.				
pH	↑	N	N	↓
HCO ₃ ⁻	↑	↑	↓	↓
pCO ₂	N (↑)	↑	↓	N (↓)
Respir.				
pH	↑	N	N	↓
HCO ₃ ⁻	N (↓)	↓	↑	N (↑)
pCO ₂	↓	↓	↑	↑

Léčba poruch acidobáze

- léčba **příčiny** (mtb x respirační)
- **symptomatická** (laboratorní pH pod 7.2, nad 7.50)

Acidóza

- NaHCO₃ 4.2 (tj. 0.5M roztok) 8.4%(1M roztok),

-HCO₃-(mmol) = 0.3 x hmotnost kg x BE

cílová hodnota je **mezi pH 7.2-7.3** ... Hodnota při níž nejsou blokovány enzym. děje - oxidace glukózy a m. kyslin. Podat např. 1/3 výpočtu.

Alkalóza

-je nebezpečnější - arytmie, křeče

– pokud možno neléčíme, odstraníme příčinu

-např. hyperventilaci x jat. Selhání x Connův, Cushing., Bartter syndrom

- **NH₄ Cl s častou kontrolou** (je Kl u onem. Jater)

-HCL 200mmol/ 1000ml G5% 300-500ml/24h

Acidobazická rovnováha

Základní pojmy:		norma:
pH	aktuální kyselost	7,4±2
pCO ₂	parc. tlak CO ₂	5,3±0,8 kPa
pO ₂	parc. tlak O ₂	10-13,3 kPa
HCO ₃	standartní hydrokarbonáty (mm.hydrokarbonátů v krvi nasycené O ₂ při 37st. a při pCO ₂ 5,3 kPa	24±2 mmol/l
NBB	normal baffer base=norm. sdružené nárazníkové baze=součet všech silných nárazníkových bazí v 1 l krve nasycené O ₂ při 37st. a při aktuálně naměřeném pCO ₂	48±2 mmol/l
BB	buffer base=sdružené nárazníkové baze=součet všech sdružených nárazníkových bazí v 1 l nasycené O ₂ při 37st. a při aktuálně naměřeném pCO ₂	= NBB
BE	base exces = výchylka bazí	0±2
SAT	saturace O ₂	95-98%

Jednoduché (primární) poruchy ABR

acidoza	alkaloza
pH < 7,35	pH > 7,45
[H ⁺] > 45 mmol/l	[H ⁺] < 35 mmol/l

metabolická	respirační	metabolická	respirační
HCO ₃ ⁻ < 22 mmol/l	pCO ₂ > 5,8 kPa	HCO ₃ ⁻ > 26 mmol/l	pCO ₂ < 4,8 kPa

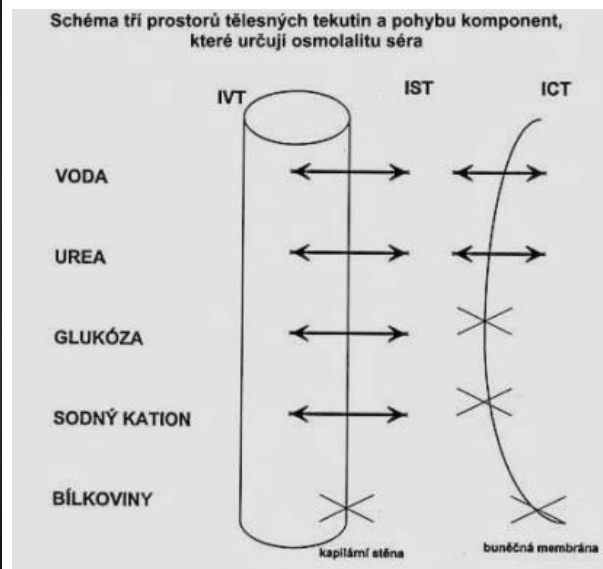
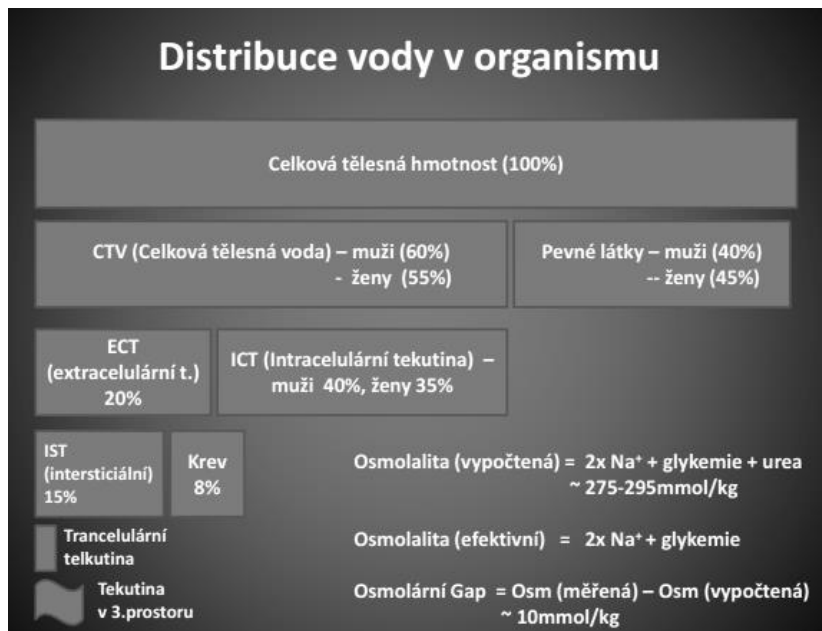
72. PORUCHY VODNÍHO A ELEKTROLYTOVÉHO HOSPODÁŘSTVÍ A JEJICH LÉČBA

lepší jsou prezentace! pro přehled...tohle je naprd =)

Poruchy vnitřního prostředí

3 OBLASTI VE KTERÝCH SE POHYBUJEME,HOVOŘÍME -LI O PORUCHÁCH VNITŘNÍHO PROSTŘEDÍ. JDE O DIDAKTICKÉ ROZDĚLENÍ, ALE V PRAXI ČASTO SDRUŽENÉ - POSKYTUJE NÁVOD, KDE HLEDAT PRIMÁRNÍ A KDE SEKUNDÁRNÍ PORUCHU

- **Poruchy hydratace**
- **Minerální dysbalance (Na-Cl,K, Ca)**
- **Poruchy acidobáze**



CTV s věkem klesá, absolutní ztráta hmotnosti (tekutin) má např. u novorozenců zásadní význam zejm. pro vysoké CTV

Při sledování změn vnitřního prostředí, diagnostice poruch je komplexní přístup:

Anamnéza

- orgánový, nutriční stav před vznikem poruchy (předchorobí), zejm DM
- farmakologická anamnesa
- bilanční stav tekutin, diuresy, zvracení, průjmy apod.

Somatické vyšetření (turgor, sliznice, tonus, edemy, TK, P, k. žíly, ČŽT)

Laboratorní parametry

- akutně/vícekrát denně měnlivé - KO, iontogram, osmolalita, glk, orgán. specif. makrery, ABR
- denně bilancované – odpady, clearance metody
- možné výpočty - deficity iontů, index moč/seru, metab. obrat

PRVOTNÍ PŘÍSTUP NENÍ ROZBOR LABORATOŘE ALE KOMPLEXNÍ DETEKTIVNÍ ANAMN. POHLED NA AKTUÁLNÍ SITUACI...

NORMÁLNÍ CESTY PŘÍŠUNU VODY:

1. Příjem tekutin p.o. asi 1 000 ml denně
 2. Příjem vody potravou asi 1 000 ml denně
 3. Metabolická voda při oxidaci živin asi 300 – 500 ml
 - 100 g bílkovin ~ 35 ml vody
 - 100 g cukrů ~ 60 ml
 - 100 g tuků ~ 107 ml
- celkem 2 500-3000 ml denně**

VÝDEJ VODY :

1. Diureza asi 1 000-1500 ml denně
 2. Perspiratio insensibilis
 - kůží 300-600ml denně
 - plícemi 200-400ml denně
 - teplota 39st: 1000 ml
 - potem 0-2000 ml
 3. Stolice asi 100-200 ml
- celkem 2 000-2500 ml denně**

Anurie pod 150ml/den Oligurie 50-500ml/den Polyurie = nad 3 000ml/den

Osmolalita

NEJEN ABSOLUTNÍ PŘEBYTEK ČI DEFICIT VODY, ALE OSMOTICKÁ SÍLA ROZTOKU (INTRAVASKULÁRNÍ, ECT) VYTVÁŘÍ OSMOTICKÉ PROSTŘEDÍ VLASTNÍCH BUNĚK, KTERÉ JSOU ODPOVĚDNÝ ZA ORGÁNOVÉ (CNS) PROJEVY.

-pracujeme s osmotickou silou - osmolaritou sera a moče v df.dg.

2. hormonální regulace

- osmolalita (= osmotický tlak v 1 kg rozpustidla je přímo úměrná počtu částic

Serum 275-295mmol/kg (osmoticky aktivní je Na,urea,bílkoviny,glykemie)

Norma: - muži 290 ± 10 mmol/kg - ženy 285 ± 10 mmol/kg

Stanovení osmolality - osmometrem, výpočtem

$mOsm/kg = 1.96 \times Na + Glukoza \text{ v mmol/l} + urea + 5$

$mOsm/kg = 2(Na) + urea + glykemie$

$mOsm/kg = (Na + K) \times 2 + 5$ (pokud je urea a glukoza v normě)

Moč *specif. váha sp.v. do 1025 moč osmolalita 600 – 1200 mmol/d

$\frac{osm. \text{ moči} / osm. \text{ plasmy norm. nad } 1.2}{x} \frac{urea \text{ moč} / urea \text{ plasma norm. nad } 5}{x}$

Pozn:

Vasopresin (ADH): stimulován změnou

1.osmolality sera

2. -10-20% poklesem cirk. objemu

3. hypotenzí

..sekrece stoupá od 272-282 mmol/kg

...maximální... při 298mmol (zvyšuje se osm moči).....dále se nezvyšuje

- *prerenální selhání*: Uosm/P-osm je nad 1.5

- *renální selhání* ..pod 1.1

(normální poměr=1.2)

hypotonická polyurie (d. insipidus x psychogenní x nefrogenní)..df.dg. podáním ADH (desmopresin-Minirin nas.spr, gtt)

Změny iontů Na a Cl jsou vždy v těsné vazbě na změny vodního prostředí

NATRIUM

Koncentrace

v plazmě 130 – 140 mmol/l (Ø 137)

v moči 120-140 mmol/l

v buňkách 3 – 35 mmol/l

Zásoba 54% v ECT ~ 2 000 mmol

ICT ~ 1 700 mmol

P ř í j e m : 140 – 260 mmol/24 hod.

V ý d e j : 120 – 240 mmol/24 hod. (moči, stolicí)

10 – 80 mmol/24 hod. (potem)

CHLORIDY

Koncentrace

v plazmě 96 – 106 mmol/l (Ø 100)

v buňkách 30 mmol/l

Zásoba: ECT 1 400 mmol

ICT 1 000 mmol/l

P ř í j e m : 140 – 260 mmol/24 hod.

V ý d e j : 120 – 240 mmol/24 hod.

Efektivní osmotický tlak - je dán **osm. gradientem mezi prostory tělesných tekutin** a způsoben rozdílnou difuzibilitou osmoticky aktiv. látek, je vždy **nižší** než celková osmotická síla prostředí.

Např. zvýšení močoviny (volně difuzibilní) vytváří sice vysokou osmolalitu, ale přitom na rozhraní IST x ICT je efekt. osmot. tlak dán např. jen rozdílnou koncentrací glukozy při hyperglykemii.

např. přesunutím volně difuzibilní – vody při hyperglykemii je v ICT dehydratace... a v seru zkrslující pokles natremie (-1.5mmol/l na 5.5mmol/l glukozy)

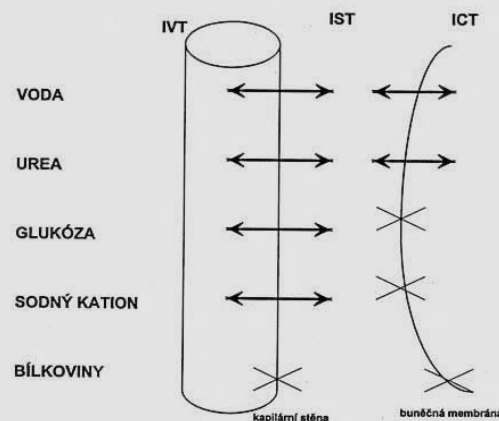
-s osmolaritou souvisí efektivní osmotický tlak jednotlivých komponentů a tím jednotlivých osmoticky účinných-aktivních látek, minerálů např. 1.hyperglykemie vytvoří význ změny s intracelul.dopadem odčerpáním vody z buněk.

2.Buněčně toxic. vliv urey apod je možný pro difuzibilitu

Hyperosmolární stavy

1.prostá dehydratace

Schéma tří prostorů tělesných tekutin a pohybu komponent, které určují osmolalitu séra



- ztrátou čisté vody, DM koma, hyperosm. koma bez acidozy, popáleniny, selh. ledvin, sepse, akutní intoxikace látkami o malé molekule-alkohol, d. insipidus, nefrogenní d. insipidus., tonutí ve slané vodě.

Podkladem je zvýšení efektivní osmolality v ECT a přesun vody ICT do ECT

2. akutní katabolismus, šok

- podkladem hyperosmolality je hromadění osmoticky aktivních katabolitů v buňkách.

Výsledkem hyperosmolality ICT proti ECT : přesun vody z ECT do ICT

3. iatrogenní stav

- špatně dávk. parent. nutrice (hyperosmolární vaky), při dialýze,...
- nebo přílišná výživa sondou- hyperosmolární tekutiny, bez dostatečné dodávky vody

Klinicky: metabolická encefalopatie v důsledku difúzních neuronálních funkčních poruch s nespecif. motorickými symptomy ...delirium..koma. Zejm., žízeň, cefalea. U starších osob pocit žízně utlumen.

Hemoragická encefalopatie (CT zmenšení mozku, xantochr. liquor s bílk. zvýš. nad 0.5g/l, nespec. EEG) , Akutní zvýšení natria nad 150mmol/l (osm nad 310), chronicky Na nad 160mmol/l (330osm/kg).

V analýze poruch hydratace absolutní/relativní deficit Natria a osmolarita hraje podstatnou roli.

Klíčovou otázkou je, zda jde o stav hyper-, izo- hypoosmolární (změříme osmolaritu, serové natrium, močové poměry, zapojit anamnesu)

Hypoosmolární stav

Příčinou je metab. odpověď na trauma, nadbytek CTV, úhrada izotonické tekutiny vodou, chron. katabolismus, sladké tonutí, inadkv. sekrece ADH (SIADH)

Klinicky: slabost, nevolnost, apatie, cefalea.

Vzniká difúzní otok mozku a nebezpečí herniace moz. kmene (bílkovina v liquoru je nízká, difúzní edem mozku CT)

U akutních stavů: při poklesu Na pod 125mmol/l, osmolalita pod 265 mmol/kg

U chronických Na pod 120/osm pod 250, resp. pod 250mmol/kg

Korekce poruch osmolality by měla probíhat pomalu..... celková změna +- 20-30mmol/kg H2O/24hod

tj. Osm 2-4mmol/kg/hod....Natrium 1-2mmol/hod

Hodnocení poruch vodního a iontového metabolismu-předpoklady

1.znalost aktuální tělesné hmotnosti ve srovnání s běžnou(standardní) hmotností

2. Výpočet terapeutické dávky : a) korekční b) substituční

DĚLENÍ –podle nálezu klinický stav hydratace x laboratorní hodnoty Na (hlavní osmoticky aktiv. látky):

1.Fyziologická hydratace s Na v refer. mezích (změna hmotnosti=0, Na norm)

... substituce renálních a extraren.ztrát

-Th: běž. izotonické roztoky/glukoza

2.Fyziologická hydratace s hyponatremií

příčina... hrazení ztrát pouze inf.G5% nebo pitím vody, traumata hypothalamu

-důsl. : pokles zásob Na v ECT , hmotnost norm... přesun vody ECT do ICT

-Th: běžné izoton. infúze

... při extrémních hypoNa je nutno hradit méně než vypočítáno!!!(na cílové Na jen o 5mmol/l vyšší než akutně zjištěná)

korekční dávka Na+ mmol =

$$(Na + cílové - Na + zjištěné) \times F(0.6) \times \text{Celk.těl.hmotnost(CTH)}$$

pozn. F..faktor distr. prostoru muži 0.6, ženy 0..55

-Chronic. stavy: terapie kauzální, nutričně komplexní (bývá hypo osm, Na, hypoproteinemie)

Návod, jak analyzovat poruchy vodního hospodářství a jakou léčebnou strategii zvolit, často i bez znalosti vyvolávající příčiny.

stav 1. fyziol.stav 2.jen nedostatek natria, často jen relativní

3. Fyziologická hydratace s hypernatremií

Příčina: hyperton. infúze

důsl.: přesun vody ICT do ECT

... výpočet nadbytku natria = CTH x 0.6 x (1- 137 / Na zjištěné)

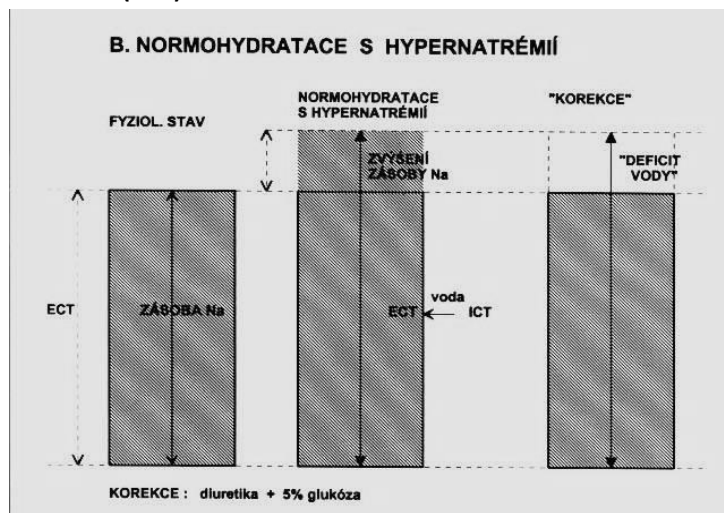
... diuretika a infúze G5%

4) Dehydratace

- deficit vody (bývá sdružen s hyper / hypoosmolaritou)

symptomy:

-Žízeň, únavnost, slabost, letargie



Hmotnost

Krevní tlak, ortostatická hypotenze

Náplň krčních žil / nízký CŽT

snížení hydratace kůže a sliznic (turgor, jazyk)

Oligurie 250-500ml/den- Anurie 50ml/d

Moč extrarenální porucha *sp. v. nad 1015-1030, osmolalita moče

nad 600 mosm/l * osmol. moči/osm plasmy norm.

nad 1.5 , * urea

moč/plasma norm. nad 5

renální porucha izo – hypotonická moč osm=pod

250mmol/kg, sp.v. 1010-1012

Na+ norm, zvýšené

Hematokrit nad 0.5 / event.pseudonormální

Celk. plasmatická bílkovina zvýšena / pseudonormalizována

Natrium serum nad 145

Hyperhydratace: symptomy : edémové stavy

dehydratace může být hyper nebo i hypoosmolární/tj. hyper anebo hyponatremická...

A) Dehydratace s Na v referenčním rozmezí, (izotonická dehydratace) (hypovolemie)

Souběh deficitu Na, vody = snížení ECT ...žádné přesuny ICT x ECT

Příč: Diuretika, pce ascitu,zvracení, průjem, popáleniny,ztráta do 3.prostoru (ascites,hydrothorax,ileus)

Dg: laboratorně izotonie(Na,osm) ale stoupá cb,HTK . Hmotnost klesá

Klinika: hrozí oběhový kolaps s oliguric. extraren.selh. ledvin, metab. acidoza

Th: Izoton.roztoky ..podává se 2/3 vypočteného (dle hmotnosti) - odhadovaného) množství ke korekci

-substituční dávky dle ztrát... žaludeční šťávy..celk.dávka bývá vysoká

Zatím jsme probírali jen laboratorní změny v Na, dostáváme se ke

skutečné dehydrataci: 1. zase s otázkou **jaká je osmolarita**

(natremie, pokud je norm urea, glukóza, alkohol v krvi)

B) Dehydratace s hypo Na (Hypotonická dehydratace)

... ztráta sodíku převažuje nad ztrátou vody

... přesun vody z ECT do ICT

❖ Hrazení ztrát ECT pitím čisté vody nebo infuzemi G5%, bez přísunu Na, m. Addison, diuretika, spirolakton

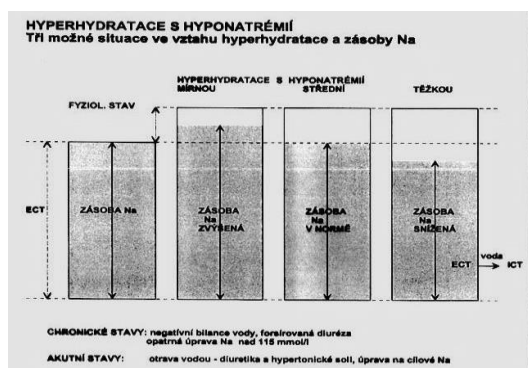
❖ DG: snížení hmotnosti, hypoNa, vyšší bílk., hematokrit

Korekce:

1. doplnění tekutin solnými roztoky (pravidlo úhrady 2/3 deficitu)

2. úhrada Na podle

Dávka Na+ mmol = (Na +cílové - Na+ zjištěné) x F(0.6) x CTH

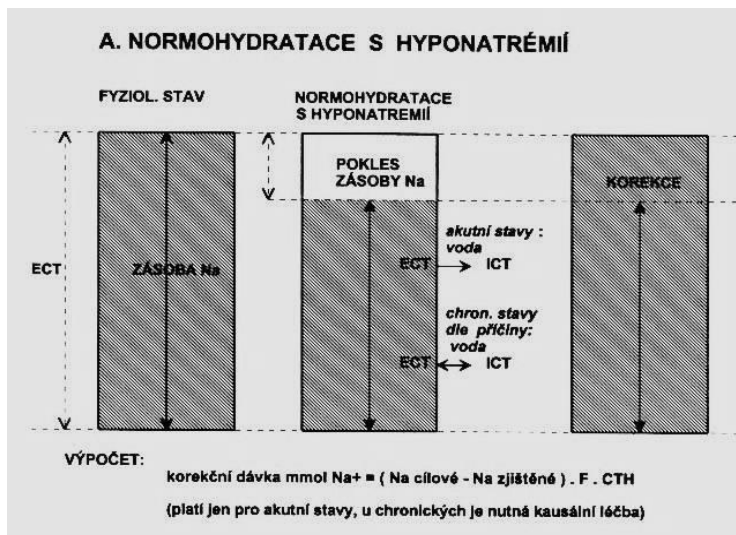
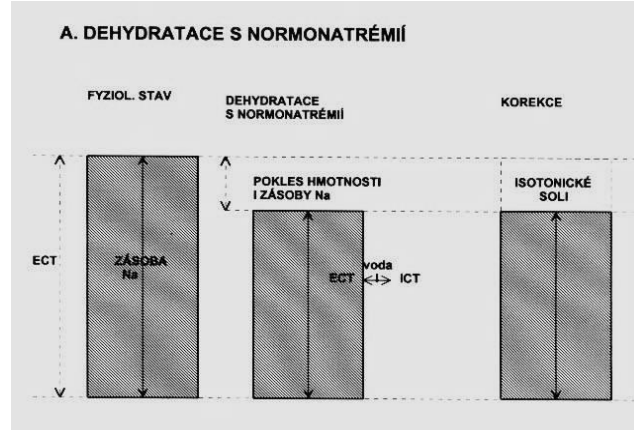
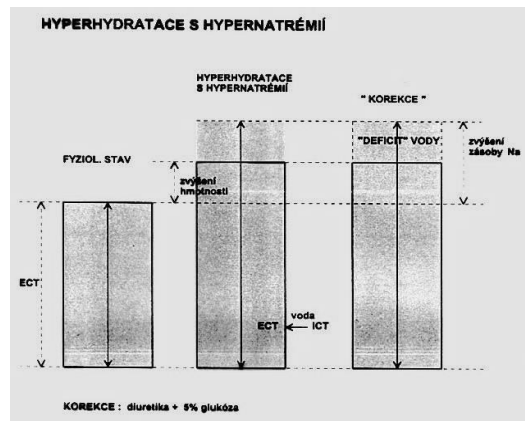


Th: Fl/l až teprve v další fázi mírně hyperton.r.(+10% NaCl) podle výsledků lab.

C) Dehydratace s hyperNa (Hypertonická dehydratace)

... izolovaný deficit čisté vody, chybí ztráty Na

❖ Pocení, DM s glykosurií, diabetes insipidus, iatrogeně mannitem, hyperventilace,pití mořské vody minerálek při velkém pocení



... přesun vody z ICT do ECT

DG: sníží. hmotnost, hyperosm, hyperNa, bílk, hematokrit

Th: postupné 2 kroky

a) deficit vody (litry) = $(1 - 137 / \text{Na zjištěné}) \times \text{CTH} \times F(0.6)$ nebo

b) korekce se známou předchozí hmotností: je možnost že součet akt. hmotnosti a deficitu vody není roven předchozí hmotnosti; je dodáno takové množství vody aby se nepřekročila původní hmotnost.

jinak: deficit ECT v litrech = úbytek hmotnosti kg – (dny trvání x 0.3)

...F=0.3 pro průměrnou katabolickou situaci (300g sval hmoty/24h)

Th: 1. úhrada roztoky soli/izotonickými na oček. stupeň dehydratace (dle hmotnosti, CŽT)

2. při úhradě dehydratace při přetrvávání hyperNa: G5% + diuretika

3. dolívat opatrně-při trvající oligoanurii (možnost renální poruchy) po doplnění 1-2 litrů rozběhnout - podpořit diuresu kličk.diuretiky (např.20-40mg sekvenčně Furosemid při kreatinemii pod 150-200umol/l)

D) Hyperhydratace s normoNa (prostá hyperhydratace)

... žádná změna efektivní osmolality

...žádný přesun ICT x ECT

DG: jedině podle tělesné hmotnosti, známky „velmi dobré“hydratace a edémový stav (LK selhání).

příčina: hyperhydratace např. u selh. ledvin, přelití izoton. roztoky

Klinicky: iniciálně bez symptomů, pak edémový stav

Th: zastavit příjem solných roztoků, diuretika, léčba symptomů (LK selhání-nitráty, diuretika, opiáty, ev.kardiotonika)

E) Hyperhydratace s hypoNa (hypotonická hyperhydratace)

... přesun vody z ECT ICT

... jde o intoxikaci vodou při hrazení- přelití hypotonic. roztoky, endokrinních poruchách s nadbytkem ADH, oxytocinu

... anebo stav term. fáze s. slabosti, ascitické stavy při port. hypertenzi

DG: hypo Na, edémový stav, nárůst hmotnosti

Th:Zastavit přísun iv. tekutin, kauzální léčba u sympt. s hyperADH

fors. diuretika, hypertonické roztoky Na

NaCl 10% 1ml= 1.7mmol Na i Cl

NaCl 5.8% 1ml= 1mmol Na i Cl

NAHCO₃ 4.2% 1ml= 0.5mmol Na i HCO₃

1 g NaCl obsahuje 17,0 mmol Na

1 g NaHCO₃ obsahuje 12,0 mmol Na

F 1/1 ... 154 mmol/l NaCl

F) Hyperhydratace s hyperNa (hypertonická hyperhydratace)

...přesun tekutiny z ICT do ECT DG: zvýšena hmotnost, Na

... přelití hypertonic. roztoky

Výpočet nadbytku Na:

Nadbytek Na= $F(10.2) \times \text{CTH} (\text{Na}^+ \text{ zjištěné} - 137)$

Th: diuretika, hyperosmolalita se koriguje G5%

KALIUM

-Draslíkové ionty jsou hlavními kationty intracelulárního prostoru. Jsou nezbytné při tvorbě i rozpadu makroergních fosfátů. K⁺ se účastní všech fosforylačních dějů v organizmu, a proto souvisí s energetikou.

-Jestliže převládají anabolické děje, zvyšuje se ukládání kalia v buňkách. Naopak při katabolizmu buňky opouští.

Koncentrace v plazmě 3,8 – 5,1 mmol/l (Ø 4,45)

v buňkách 115 – 160 mmol/l

Zásoba: 2% v ECT 60 mmol

98% v ICT 3 200 mmol

Příjem: 50 – 100 mmol/24 hod.

Výdej: 45 – 90 mmol/24 hod.

Hyperkalémie: mírná K 5,5 – 6,5

střední K 6,6 – 7,5 stav ohrožení

(ekg změny)

těžká K nad 7,5

Koncentrace kalia v séru závisí na aktuálním pH !!!!

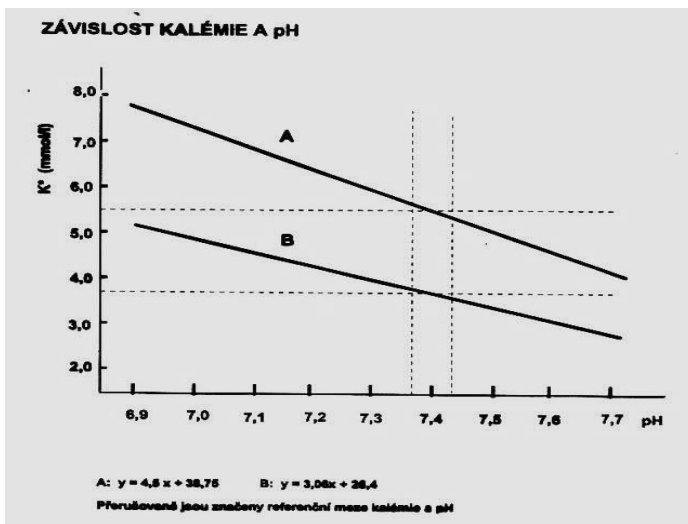
pH 7,1 K 5,5 – 6,0

pH 7,5 K 3,8

pH 7,7 K 3,5

Pokles pH o 0.1 vede k vzestupu kalia sera o 0.3-0.7mmol/l

!!!!



-prvek, který není osmolárně rozhodující, ale musíme zhodnotit vzhledem k nervosvalové dráždivosti (tzv. myopatie, obrny x arytmie). V hodnotách kalemie je rozhodující **adaptace pacienta a rychlost vzniku**, např. v hemodialýze či u CHRI zvládnou i "smrtné hodnoty" bez arytmií. Indikací k HD pak jsou hodnoty hodně nad rigorózních 6mmol/l. Rozhoduje i acidobazická hodnota pH.

Koncentrace kalia stoupá:

- zvýšený příjem (infuze, tablety)
- nedostatečný výdej (nefropatie)
- katabolismus (zánět, intoxikace, infekce)
- únik kalia z buněk (ischemie-rhabdomyolýza!, acidoza)
- insuficience nadledvinek
- léčebná kumulace ACEI+ K⁺ šetřící diuretika + KCl

Koncentrace kalia klesá:

- zvýšený výdej
 - polyurická fáze nefropatie
 - diuretika
 - průjem, zvracení, střevní píštěle
- snížený příjem (hladovění)
- alkaloza, přesun kalia do buněk, léčba DM acidozy inf. glukozou+inzulin

-kromě ren. selhání je nejčastější příčinou aktivita resp. neaktivita lékaře nekontrolovanou kombinací dehydrujících kliček, diuretik a ACEI+spirolakton. U starších lidí drobné zakolísání hydratace je pak problémem klíčovým. K němu se přidá relativně rychleji nastupující předigitalizace a junkční bradykardie je zde. -běžný stav... často řešitelný až dialýzou, při bradyarytmii a ren.poruše musíme být aktivnější.

>>HYPOKALÉMIE – klinický obraz

Závisí na rychlosti vzniku a závažnosti hypokalémie.

Chronická hypokalémie má zpravidla asymptomatický průběh.

- adynamie až parezy, svalové záškuby při poklepu na sval
- zácpa až paralytický ileus (také pareza močového měchýře)
- hypo- až areflexie
- EKG: oploštělá vlna T, deprese ST, přítomnost vlny U (U-vlna vyšší než T)
- splynutí vln T a U, extrasystoly
- hypokalemická nefropatie
- metabolická alkalóza

>>HYPERKALÉMIE – klinický obraz

-Často oligosymptomatický průběh

- event. neuromuskulární příznaky: parestzie (mravenčení kolem úst, trnutí jazyka), svalové záškuby, parezy
- EKG (6.5-7.5mmol/l): vysoké špičaté T (ve tvaru stanu), poruchy srdeční vodivosti (AV blokáda, Raménková blokáda), flutter nebo fibrilace komor, asystolie
- Korekční výpočet hypokalemie (upravujeme nejen ECT ale i deficit v ICT)
- Až při zvládnutí katabolické situace, není hypoxie a daří se výživa nemocného a upravila se acidobazická rovnováha, je správný výpočet deficitu:
- $\text{mmol K}^+ = \text{CTH} \times 0.6 \times (4.4 - \text{K}^+ \text{ zjištěné}) \times 3 + \text{substituce ztrát K}^+ (\text{močí, střevem})$
- *u pacientů bez rychlého zlepšení volíme 1/3 vypočtené dávky, th.dlouhodobě.
- (=opatrnější přístup, upravujeme deficit ECT)
- *Pokud kalium se příliš rychle upravuje- znamená to, že nepřechází do buněk, korekci ukončujeme - omezíme, dokud se metabolicky nezlepší.
- *U oligurie jsme opatrní se substitucí Kalia, podáváme jen vypočtený deficit.
- Substituční dávka kalia: diureta x mmol/l kalia v moči
- 1 g KCl 13,5 mmol K
- 1 g KHCO₃ 10,0 mmol
- 1 g Kalc. citr. 9,0 mmol
- 10 ml 7,5% KCl 10 mmol K
- 10 ml 10% KCl 13,5 mmol K
- KH₂PO₄ 13:8% 1ml = 1mmol K a 1 mmol P

Poznámky k léčbě hypokalemie

Kalium v infuzi ne více jako 150 mmol (tj.15amp.7.5% KCL/24 h

- rychlostí max. 20 mmol/hod (tj.2amp 7.5% KCL).

- max.konc roztoku 40mmol/l, vyšší konc.centrální žilou

Současně s kaliem hradíme i Mg, anabolicky s glukozou, podpoříme renální retenci spirolaktonem

Koncentrace kalia v séru nepostihuje stav zásob, vždy nutná též bilance kalia v moči.

Poznámky k léčbě hyperkalemie

- Eliminace základní příčiny (rhabdomyolýza, nevhodné léky)

- G10%+inzulin,diuretika
- iontoměniče (Ca resonium 2 odm co 3-4hod)

-dialyza při neúspěchu konz. th., při kritic.symptomech, nad 7 mmol/l

CAVE sledovat ekg, ABR (pH x kalium)

KALCIUM

-ne tak vzácné poruchy v interně,diagnosticky ukazující na základné onemocnění. Dop.nenechat následnou diagnózu hyperkalcemie odpočívat! a hypokalcemii aktivně vyhledávat hlavně u operací štítnice.

Hlavními regulátory

- parathormon-zvyšuje

-kalcitonin- snižuje

-aktivní mtb vit.D3

Koncentrace -v plazmě **2.15-2.65 mmol/l**

- stanovujeme - ionizované difuzibilní **1.0-1.3mmol/l (50%)**

– 0.2mmol/l (7%) volné a vázané s komplexy
(fosfát,citrát,bikarbonát)

-vázané na bílkoviny, nedifuzibilní **0.8-1.2mmol/l (43%)**

Zásoba: **99% kosti**

P ř í j e m : **20-35 mmol/24 hod.**

V ý d e j : **25% močí, 0.6-5,5 mmol/24 hod.,odh: dU-Ca=kg x 0.1mmol/24h**

75% výdej stolicí

Hyperkalcemie : bývá u myelomu , metastáz , polytrauma kostí, pankreatitida, hyperparathyreóza

Při hodnotách nad 3.5 –poruchy vitálních funkcí (CNS, srdce, renální)!!!

Hypokalcemie : deficit vit D, hypoparathyreóza do 24h po tot. parathyroidectomii, porucha resorpce-průjmy (m.Crohn, poresekční sy), nadbytek fosfátů-CHRI, při nekrotizující pankreatitidě, po velkých převodech EM (3-5 TU a více..)

Hyperkalcemie- KLINICKÝ OBRAZ

Slabost, letargie, nechutenství, zmatenost, emoční labilita-psychoza-koma

Zvracení, polyurie, žízeň.

DG:Myslet na dg., Ekg, sérové kalcium,osmolalita, plasm. Bílkoviny(paraprotein)

Th: příčina

+zavodnění centrální žílou(CŽT)řádově litry tekutin

+ kortikoidy (60-120mg Prednison/den ev HCH

+ paralelně s doplněním ECT diuretika (fors. 10-20ml/h

+kalcitonin (miacalcic 1-2x 200jed./den nasal spr., lv bifosfonáty (pamidronát 20-60mg/3hod), po

1dávce p.o.70mg 1xd

-alternativou akutní léčby v nedostatku času(Ca nad 3.5-4mmol/l) a při neúspěchu konzerv. léčby= dialýza

Přístup musí být dosti razantní, žádné lechtání. Patří na JIP.

Hypokalcemie

Při poruše rovnováhy iontů symptomy:

Sent Gyorgyi: **K x P04x HCO3 alkaloza**

----- koeficientu

Ca x Mg x H acidóza

Klinicky: Parestesie, hyperreflexie (Chvostek), dysartrie,fascikulace,“tetanické keče“, podrážděnost

Vhodné posuzovat Lab: Ca, ev. ion. Ca, P, K, Mg, ABR, celk.bílk, ekg

Th: Calcium gluconicum 10%... 0.25mmol Ca ,10ml obsahuje 90mg element. kalcia tj.2.2mmol Ca /10ml ...max rychlost podání je 50mg/min

1. akutně 10-20ml 10% Ca gluc x do vymiz.symptomů, rychlost max cílové Ca =1.9-2.25mmol/l, s monitorací ekg, zvýš. opatrnost u pac. léčených digitalisem

2. infúze: těžká hypokalcemie- až 0.45mmol/l/kg tj 2ml/kg hmot.(...14 amp/24h)
běžně G5% 500+10ml Ca gluc, po 6h G5%+15ml(s další inf.vždy +5ml Ca gl.více).

3. antikonvulsiva: fenytoin, fenobarbital, benzodiazepin

4.aktivní D3 tachystin 3x5-10gtt(sled. Ca!) , **Rocaltrol** 0.5-1-2 g/den

p.o.calcium 200mg až 500mg CaCO3 co 2hod

73. METABOLICKÉ KOSTNÍ NEMOCI

» anatomické a patofyziologické poznámky «

- **kost** = metabolicky aktivní orgán → má úlohu mechanickou a hlavně slouží jako *dynamická rezerva minerálů*, účastní se na *regulaci ABR a vytváří prostor pro kostní dřev*
- **kortikální kost** (kompakta) - tvoří diafýzy dlouhých kostí
- **trabekulární kost** (spongióza, trámčina) - vyplňuje epifyzární partie kostí a těla obratlů
- chemicky tvoří základní substanci kosti – **osteoidu** - mukopolysacharidy (v nich jsou uloženy šroubovice **kolagenu I** - obsahuje 2 aminokyseliny, hydroxyprolin a hydroxylyzin), dále několik specifických nekolagenních bílkovin (**osteokalcin, osteonektin, osteopontin**)
- **kolagen** tvoří **90-95%** objemu nebuněčné kostní hmoty
- na výstavbě kosti se podílí také **osteokalcin**
- 65% kostní hmoty se skládá z **minerálních solí** → **kalciumfosfát** jako krystaly **hydroxyapatitu** (85%), **uhličitan vápenatý** (10%), **fluorid vápenatý** (0,3%), **chlorid vápenatý** (0,2%), **fosforečnan hořečnatý** a **alkalické soli**
- kosti obsahují buněčné součásti, které zajišťují metabolickou aktivitu kosti:
 - **osteoklasty = makrofágy**, pocházejí z kmenových buněk kostní dřevě → odbourávají kostní substanci sekrecí osteolytických enzymů
 - **osteoblasty** → pocházejí z mezenchymových buněk dřevného stromatu → zajišťují výstavbu kostní hmoty → produktem osteoblastů je kostní izoenzym alkalické fosfatázy, kolagenní i nekolagenní složky kostní matrix a také v osteoblastu je produkována **bílkovina osteokalcin** → koncentrace osteokalcinu v krvi je výrazem aktivity osteoblastů
 - **osteocyty** = původní osteoblasty zabudované ve vlastním produktu (osteoidu), který se mineralizoval
- přestavba kosti probíhá ve třech fázích:
 - **resorpční fáze** – osteoklasty resorbují kost
 - **přechodná fáze**
 - **apoziční fáze** – **osteoblasty vyplňují vzniklé dutiny a mezery osteoidem**
- resorpční fázi ovlivňují **kalcitropní hormony** (parathormon, vitamín D, kalcitonin), dále interleukin I, prostaglandin E2, tumor nekrotizující faktor, vazoaktivní intestinální peptid a řada endotoxinů, které se uvolňují při zánětlivých procesech
- během fáze novotvoření kosti je proliferace ovlivňována růstovými faktory → tato přestavba probíhá celoživotně
- **kalcifikace (mineralizace)** = depozice solí kalcia a fosforu do organické matrix kosti → pochody probíhají v ploše mezi povrchem osteoidu a plochou tvořenou lamina limitans
- metabolické poruchy kosti provázejí:
 - **syndrom osteoporózy**
 - **syndrom osteomalacie**
 - **syndrom osteodystrofie**
 - **syndrom osteopetrózy**

OSTEOPORÓZA

= onemocnění, které se vyznačuje **redukcí normálně mineralizované kostní hmoty** + **poškození mikroarchitektoniky kostní tkáně**, které vede ke **↑ kostní fragilitě** a **↑ pohotovosti ke zlomeninám**

- závažný zdravotnický problém, jelikož osteoporóza je odpovědná za milióny **nově vzniklých zlomenin** – zejména zlomeniny předloktí, zlomeniny krčku femuru, kompresivní zlomeniny obratlů a zlomeniny dalších kostí

» výskyt

- **30% žen nad 65 let** má kompresivní zlomeniny obratlů
- pacienti ve vyšších věkových skupinách mají velmi často zlomeniny krčku femuru → tento typ zlomeniny je velice závažný, vede k dlouhodobé hospitalizaci, těžké invalidizaci nebo sociální závislosti nemocného a často také jsou i příčinou smrti těchto postižených

» patogeneze

- při **sekundární osteoporóze** jsou příčiny v základní chorobě → **endokrinní onemocnění** (zejména dlouhodobé užívání glukokortikoidů, hypertyróza a hyperkortikalismus – m. Cushing), **dědičná onemocnění**, **dlouhodobá imobilizace**, **chronická onemocnění jater, ledvin, diabetes mellitus, nádorová onemocnění a iatrogeně navozená osteoporóza**

• primární osteoporóza

- **idiopatická osteoporóza**
- **involuční osteoporóza**

→ typ I = postmenopauzální osteoporóza

- pacienti ve věku 55-65 let s převahou žen 6:1
- výraznější postižení **trabekulární** kosti než kortikální
- hlavním etiologickým faktorem je chybění estrogenů
- hlavním typem zlomenin jsou zlomeniny obratlů

→ typ II = senilní osteoporóza

- pacienti ve věku nad 70 let s převahou žen 2:1
- **ztráta kosti trabekulární i kortikální**
- postižení axiálního i apendikulárního skeletu, častější je výskyt zlomenin dlouhých kostí a krčku femuru
 - ↑ hladina iPTH v séru, ↓ resorpce kalia střevem, ↓ hladina aktivního metabolitu vitamínu D v séru

» rizikové faktory

- nepříznivě ovlivňují vznik a rozvoj osteoporózy
- předčasná menopauza
- sekundární amenorea trvající déle než rok
- primární hypogonadismus
- ke vzniku osteoporózy inklinuje nejvíce **bílá rasa**
- jako rizikovi pro vznik osteoporózy jsou lidé nesnášející mléko a mléčné výrobky
- **sedavý způsob života, nedostatek pohybu, kouření, chronický příjem alkoholu**
- **náchylní ke vzniku osteoporózy jsou lidé podvyživení, fyzicky ochablí, kouřící**

» klinický obraz

- může probíhat zcela **asymptomaticky** → náhodný nález při RTG vyšetření
- nejčastěji pacienti přicházejí pro **bolesti v zádech**, často tahavé, necharakteristické, které se zvyšují pohybem a zatížením
- prudké bolesti vznikají obvykle náhle, po rychlém pohybu, nejčastěji v oblasti dolní hrudní a horní lumbální páteře → vystřelují pásovitě dopředu do břicha a do dolních končetin
- objevuje se reflexní spasmus paravertebrálních svalů s kořenovým drážděním
- obratlové trny jsou bolestivé na poklep
- bolest je dána mikrofrakturami a později kompresí obratlových těl
- kompresivní fraktury vedou **k deformitám obratlových těl** až ke zhroucení obratlového těla → v důsledku těchto změn má pacient vystupňovanou hrudní kyfózu, vymizelou krční lordózu a zvýšenou lumbální lordózu, výška nemocného se snižuje
- osteoporóza se často projeví až **zlomeninou po nepatrném úrazu** → obávané jsou zejména fraktury krčku femuru, humeru a zápěstí
- klinické obtíže se mohou projevovat i jako **bolest páteře při delším stání**, horší chůze do schodů i ze schodů, potíže s oblékáním, zavazováním tkaniček u bot a se změnou polohy z lehu do sedu
- charakteristickým rysem je pomalý a často asymptomatický vývoj

» diagnóza

→ provádíme vyšetření klinické, biochemické, RTG a popř. **biopsii kosti** s histomorfometrickým hodnocením

- hlavní vyšetřovací metodou **je RTG vyšetření skeletu**
- změny jsou však patrné až při úbytku kostní tkáně **o více než 30%**
- na dlouhých kostech dochází ke **ztenčování kortikalis**
- výrazný je nález na **bočních snímcích obratlových těl** → těla obratlů ztrácejí strukturu trámčiny a jsou ohraňována úzkým sytým lemem krycích ploch a málo zřetelnou přední a zadní konturou → následkem zmenšení mechanické odolnosti krycích ploch se tyto plochy prohýbají, lámou a vyklenují do obratlových těl → tím dochází k deformitám

• osteodenzitometrie

= **neinvasivní metoda, která poskytuje informace o kostní denzitě**

- minimální radiační expozice
- provádíme opakovaná měření s odstupem 1-2 let → při kontrolním vyšetření má důležitou úlohu změna tělesné hmotnosti nemocného a identita vyšetřované oblasti
- hodnoty kostní denzity se interpretují pomocí **Z-skóre a T-skóre**
 - osteoporóza = T-skóre více než 2,5 SD
 - osteopenie = T-skóre mezi 1 - 2,5 SD

• **ultrasonodenzitometrie** = ultrazvukové měření kostní denzity na patní kosti

• **QCT** = kvantitativní počítačová tomografie

• vyšetření biochemických ukazatelů kostní remodelace

→ ukazatel **osteoresorpce** = **hladina tartarát-rezistentní kyselé fosfatázy**, je značně specifická pro osteoklasty

→ v moči stanovujeme **degradační produkty kolagenu typu I**

– **hydroxyprolin v moči** je produktem degradace kostního kolagenu

– **pyridinolin** je specifictějším ukazatelem degradace kostního kolagenu

→ vyšetření **kalcie** ve vztahu k vylučování kreatininu z ranního vzorku moči po nočním hladovění

→ ukazatel kostní novotvorby

– **izoenzym alkalické fosfatázy**

– **osteokalcin** (je citlivější než alkalická fosfatáza, ale je výrazně ovlivňován renálními funkcemi)

» terapie

- u rozvinuté osteoporózy by léčba měla vést k zastavení nebo snížení úbytku kostní hmoty → předpokladem je **↑ aktivitu osteoblastů a ↓ aktivitu osteoklastů**
- primární osteoporózu **se nepodaří vyléčit, je možné jen zastavit její další progresi a zmírnit obtíže nemocného**
- má-li být léčba úspěšná, musí být komplexní a dlouhodobá → vyžaduje trpělivost lékaře i pacienta

• zvýšení fyzické aktivity •

- důležitá je mobilizace !!!
- při cvičení dochází k **přestavbě kostních trámečků** do směru největšího zatížení → u některých pacientů vznikají v okolí osteoporotické kosti svalová stažení, která v dané oblasti působí bolest → účelem cvičení je **uvolnit bolestivé stažení** a zbavit tak nemocného bolesti
- cvičení vede k vytvoření pásu mohutnějšího svalstva kolem páteře → ten pomáhá odpružit na sebe doléhající obratle s meziobratlovými destičkami → tím se výrazně ↓ bolestivost páteře, hlavně vstoje a při pohybu
- doporučuje se **procházková chůze, jízda na kole po rovném povrchu**
- gymnastika a běhy na dlouhé vzdálenosti mohou vést k **poškození šlach**
- zakázány jsou sporty se skoky, dále zápas, box, ale i tenis (torze páteře) a všechny hry, kde dochází ke kontaktu hráčů

• kalcium •

- nedostatečný přívod nebo poruchy střevní resorpce kalcia vedou k osteoporóze
- u starých lidí dochází k **negativní kalciové bilanci**
- významným zdrojem kalcia je potrava – mléko, ementál, mák, ...
- pro léčbu osteoporózy se doporučuje 1000-1500 mg kalcia denně
- podáváme šumivé tablety s obsahem **500mg kalcia v tbl.** (preparáty Maxi Kalcz, Calcium nebo Calcium forte), při poruše kalcia střevem podáváme kalcium v nitrožilní infúzi

• vitamín D •

- **vitamín D a jeho metabolity se uplatňují hlavně ↑ střevní resorpce kalcia → tím se upraví celková bilance kalcia v organismu**
- podáváme perorální nebo injekční formou → obojím tak resorpci vitamínu D střevem (preparáty Calciferol, Vigantol)
- doporučený denní přívod je 400 j. vitamínu D u všech pacientů s osteoporózou, u starších pacientů se doporučuje až 800 j.

• kalcitonin •

- lék inhibující osteoresorpci
- **injekční nebo nazální forma**
- zastavení další ztráty kosti u sekundární osteoporózy

• hormonální substituční terapie •

- **je neúčinnější**, !! ale je kontroverzní prevencí a léčbou postmenopauzální osteoporózy !!
- jde o léčbu, která současně odstraňuje i různé další obtíže spojené s menopauzou (klimakterický syndrom)
- léčba by měla trvat **5-7 roků, podávání déle jak 10 let ↑ riziko rakoviny endometria a prsu**
- estrogenní substituce vede během 4-6 měsíců k normalizaci biochemických ukazatelů kostní remodelace → **estrogeny chrání kost tím, že tlumí kostní resorpci**
- u žen s intaktní dělohou se doporučuje léčba **estrogeno-gestagení**

→ cyklická léčba

= žena bude dále menstruovat

- podáváme 1.-25. den 17β-estradiol a 16.-25. den gestagen → po 25. dnu dojde ke krvácení z odnětí

→ kontinuální léčba

= žena nebude dále menstruovat

- podáváme současně estrogeny + gestageny → děložní sliznice neproliferuje, zůstává atrofická
- **s hormonální substituční terapií začínáme po menopauze, !! po 65 letech má být přístup k hormonální terapii rezervovaný**
- před zahájením je nutné podrobné vyšetření interní, gynekologické a vyšetření prsu (mamografický náález musí být negativní !!)
- dlouhodobé podávání estrogenů je spojeno s rizikem karcinomu endometria, prsu, cévními komplikacemi, tromboembolickou chorobou a jaterní lézí

• bisfosfonáty •

= syntetické látky, které jsou **výraznými blokátory osteoresorpce**

- **mají špatnou resorpci v trávicím ústrojí** → nejsou dále metabolizovány a jsou tedy dlouhodobě zadržovány v kosti
- pamidronát, tiludronát a alendronát → nemají negativní účinek na mineralizaci a jsou účinné už v nízkých koncentracích

• anabolické steroidy •

= deriváty androgenů → potlačení virilizačních účinků

- podpůrné prostředky
- léčba bolesti
- klid na lůžku (imobilizace - co nejkratší dobu)
- lokální teplo
- spasmolytická léčba
- rehabilitace
- dietní opatření, úprava tělesné hmotnosti
- fyzikální léčba
- plavání

**!!! vyloučit: zdvihání těžkých břemen
náhlou a asymetrickou mechanickou zátěž !!!**

NEJÚŽIVANĚJŠÍ LÉKY U OSTEOPORÓZY

→ útlum resorpce:

- kalcium
- vitamín D
- kalcitonin
- hormonální substituční terapie
- bisfosfonáty

→ podpora novotvorby:

- fluoridové soli
- anabolika

- podávání anabolik vede ke **↑osteogeneze a útlumu osteoresorpce**
- **selektivní modulátory estrogenových receptorů** •
 - **raloxifen** → inhibuje růst estrogen-dependentních tumorů prsu a dělohy, ↑ kostní densitu a ↓ sérovou koncentraci celkového a LDL cholesterolu
- **fluoridy** •
 - fluorid sodný je **aktivním stimulatorem aktivity osteoblastů** → aktivuje enzymové systémy osteoblastů a nutí je k vyšší tvorbě osteoidu
 - při nadměrném podávání dochází k tvorbě nadměrného osteoidu → porucha mineralizace
 - při podávání malých dávek fluoridu spolu s dostatečným přívodem kalcia nevede k tvorbě nových kostních trámců → pouze se zesilují trávce již přítomné
 - tato léčba může mít nepříjemné příznaky v trávicím ústrojí a může také vyvolat **↑bolestivost kloubů**
 - dávka mezi 15-25 mg denně by měla trvat 2-5 let
 - indikace u nízkoobratlových osteoporóz
- **parathormon** •
 - **podávání malých dávek stimuluje novotvorbu kosti, ale bohužel po vynechání léčby parathormonem se obraz osteoporózy opět rozvíjí**

→ při terapii osteoporózy využíváme všechny léčebné prostředky, kombinace léků mohou být trvalé, **lze však provádět i různé obměny kombinací a vkládat pauzy vynecháním jednoho léku** → je třeba se řídit obrazem klinickým, biochemickým a stavem kostní hmoty

» prevence

- včas identifikovat nemocné s rizikem budoucí osteoporózy, zastavit u nich úbytek kostní hmoty a předejít tak osteoporóze
- primární prevence
 - 2 opatření: dostatečný **přívod** kalcia v potravě
 - dostatečné **zatěžování** kosti přiměřeným pohybem

OSTEOMALACIE

= defekt mineralizace organické matrix → to vede k hromadění špatně nebo málo mineralizovaného osteoidu na povrchu kortikální i trabekulární kosti → během růstu vyvolává vadná mineralizace růstových chrupavek klinický obraz rachitidy → po uzavěru růstových chrupavek se vyvíjí osteomalacie

» etiologie a patogeneze

- nejčastější příčinou je **defektní mineralizace**, ↓ koncentrace kalcia a fosforu v extracelulární tekutině → nedostatečné zásobení minerály nově se tvořícího osteoidu
- **osteomalacie z nedostatečného příjmu vitamínu D** •
 - dietní chybění vitamínu D v potravě u starších osob s nízkou expozicí slunečnímu záření **a jednotvárnou stravou**
 - nejčastější příčinou osteomalacie je **onemocnění trávicího ústrojí**, které vede k maldigesci nebo malabsorpci
 - při malabsorpci jsou špatně resorbovány vitamín D z potravy a jeho metabolity → většinou je malabsorpce vitamínu D spojována se steatoreou
 - u celá řada onemocnění **trávicího a hepatobiliárního systému** a při poruchách sekrece pankreatu je **porušena resorpce vitamínu D** a jeho metabolitů a také resorpce kalcia
 - výskyt a typ metabolického kostního onemocnění závisí na trvání, tíži a typu malabsorpce
 - **pro resorpci vitamínu D střevem jsou nutné žlučové kyseliny** → proto defektní syntéza těchto kyselin a jejich sekrece při obstrukci vývodných žlučových cest může vést k osteomalacii
- **osteomalacie z poškozené hydroxylace vitamínu D v játrech a ledvinách** •
 - játra mají důležitou úlohu v konverzi vitamínu D na aktivní metabolit (25-hydroxycholecalciferol) → vzhledem k velké funkční rezervě jater se nesetkáváme s významnějšími poruchami kostního metabolismu ani u těžkých hepatocelulárních dystrofií → kostní onemocnění se může vyskytnout u **vážných onemocněních jater** (biliární cirhóza nebo viliární atřezie)
 - při **poškození ledvin** pro poruchu α₁-hydroxylázy dochází ke snížení cirkulující hladiny 1,25-dihydroxycholecalciferolu → u **Fanconiho syndromu s aminoacidurií**, glykosurií a fosfaturií → podáním **Rocaltrolu** (= aktivní metabolit vitamínu D) se biochemický obraz onemocnění rychle normalizuje...
- **osteomalacie při poruše metabolismu fosforu** •
 - každé ↓ koncentrace fosforu v séru vede k rachitidě nebo osteomalacii
 - nedostatek fosforu vzniká poruchou jeho resorpce ve střevě a také nadměrnou ztrátou fosforu ledvinami → **familiární hypofosfatemická rachitida** = familiární onemocnění, hypofosfatémie vázaná na chromosom X je způsobena poruchou resorpce fosforu ledvinami – hlavními klinickými rysy je porucha růstu a rachitida, fosfaturie bez glykosurie a aminoacidurie
- **osteomalacie při renální tubulární acidóze** •
 - **jde o vrozený defekt nebo se může vyvinout na podkladě různých renálních onemocnění** (chronická tubulointerstiální nefritida, hydronefróza, houbovitě ledviny a hyperkalcemická nefropatie)
 - renální tubulární acidóza má několik forem
 - **» distální typ I** → nejčastější, distální část nefronu není schopna produkovat vodíkové ionty proti velikému elektrochemickému gradientu → vyznačuje se neschopností ↓ pH moči pod 5,5 při acidóze a neschopností zvýšit

exkrece vodíkových iontů → je charakterizována hypokaliemií, polyurií, hyperkalciurií, nefrokalcinózou a urolitiázou

- **» proximální typ II** → je podmíněna snížením prahu pro resorpci hydrogenuhličitanu v proximálním tubulu a tím **snížením hladiny plazmatického hydrogenuhličitanu se vznikem systémové acidózy** chronická acidóza ↓ zpětnou resorpci kalcia v tubulu

- osteomalacie je výsledkem ztráty kostního minerálu, snížené zpětné resorpce kalcia ledvinou a nepřiměřenou produkcí aktivního metabolitu vitamínu D ledvinou
- osteomalacie je častější u typu II

• osteomalacie zvláštního charakteru •

- jde o **paraneoplastické osteomalacie, osteomalacie při hypofosfatémii, osteomalacie při nadměrném podávání bisfosfonátů nebo fluoridů nebo při léčbě antiepileptiky**

» klinický obraz

- dán **základním onemocněním**, které k osteomalacii vede + postižení skeletu
- svalová slabost, bolesti v zádech, pánvi, končetinách, hlavně při chůzi do schodů
- nemocný chodí kolílavě („**kachní chůze**“)
- obtížné vstávání z lůžka
- kosti jsou na tlak **bolestivé, deformují se**, dochází k vpáčení postranních partií hrudníku, hrudní kost se vybočuje dopředu → vzniká hrudní kyfóza a srdcovitá pánev
- zmenšuje se výška nemocného → vzniká skolióza, kyfóza a zkrácení páteře
- dolní končetiny se prohýbají – šavlovité femury a tibie, coxa vara i valga

» diagnóza

- **laboratorní nález**
 - **nízká plazmatická koncentrace kalcia a fosforu**
 - **↓ vylučování kalcia močí**
 - **↑ aktivita alkalické fosfatázy**
 - v moči **↑ hodnoty štěpů kostního kolagenu** (hydroxyprolin, pyridinolin)
 - **↓ vstřebávání kalcia v tenkém střevě** – měří se pomocí radionuklidu ^{47}Ca
 - u hypofosfatemických osteomalacií → hypofosfatémie + **↑ vylučování P močí**
 - **↓ plazmatická hladina metabolitů vitamínu D**
- **RTG vyšetření**
 - **snížená sytost kostí, kresba je setřelá, jakoby rozmazaná**
 - na pánvi, ramus pubis a žebrech mohou být subperiostální zlomeniny
 - pro osteomalacii jsou charakteristické tzv. **Looserovy zóny přestavby (pseudofrakтуры)** = několik milimetrů široké pruhy projasnění napříč kostí (hlavně femur, pánev, lopatky, bércevé kosti a žebra) → tyto zóny reprezentují stresové fraktury – **normální proces hojení je poškozen defektem mineralizace** → mohou progredovat do úplných fraktur se separací kostních fragmetů
 - lokalizace RTG změn u osteomalacie: dolní a horní raménku stydké kosti, krček a přední mezitrochanterická část femuru, **4.-9. žebro**, pánevní kost při SI skloubení a zevní část lopatky

» terapie

- terapii zahajujeme až po stanovení přesné diagnózy
- **osteomalacie z nedostatku vitamínu D**
 - podáváme p.o. **D₂ ergokalciferol (Infadin)** – denní přívod má být 400-600 j. vitamínu D → není-li záruka spolehlivého užívání nebo chceme-li pojistit nástup účinku léčby, tak podáváme parenterálně **Calciferol forte** 300 000 j. i.m. zpočátku 1-2x týdně, později v delších intervalech; je možné podávat i **Vigantol** 50 000 j. vitamínu D₃
 - dále podáváme kalcium v dávce 500-1500 mg
- hojení pseudofaktur je patrné mezi 3. až 4. týdnem léčby, kompletní zhojení asi do 6 měsíců
- **poruchy konverze vitamínu D na účinné metabolity** - podáváme metabolity vitamínu D (Rocaltrol)
- **osteomalacie z poruch metabolismu fosforu** - podáváme soli fosforu v denní dávce 1-3 g
- **u acidóz podáváme 1-5 g natrium hydrogencarbonicum denně p.o.**
- **léčba každé formy osteomalacie musí být pečlivě kontrolována pomocí** ukazatelů kalcium-fosfátové homeostázy

HYPERPARATYREÓZNÍ OSTEODYSTROFIE

→ jde o kostní změny vyvolané **nadbytkem parathormonu**

- parathormon se v nadbytku chová ke kosti velmi **agresivně** → rozpouští kostní minerál, **stimuluje osteoklazi a fibrózní přestavbu kostí**, vede k tvorbě cyst a obrovských hnědých tumorů
- při diagnóze se opíráme o údaje o bolesti kostí, zejména v zádech, kyčlích a v dolních končetinách
- při RTG vyšetření jsou nejčastěji změny subperiosteální resorpce, úbytek kostních minerálů a osteolytická ložiska → u pokročilých forem deformity nebo dokonce fraktury
- dochází ke **zkrácení trupu a jeho zvonovité deformaci**, k hyperkyfóze hrudní páteře a k vyklenutí sternu, na dolních končetinách k varozitě krčků femurů a kolen
- u pacientů často nacházíme obraz **pokořilé demineralizace axiálního skeletu**

- jde o generalizované onemocnění, skelet ale není postižen rovnoměrně → některé oblasti zůstávají téměř neporušeny, na jiných kostech jsou naopak nahromaděny charakteristické změny všeho druhu → nejvíce specifický a nejčastější je RTG nález **subperiosteální resorpce na radiální nebo ulnárním povrchu distální falangy některého prstu ruky**

PAGETOVA KOSTNÍ CHOROBA

» **etiologie** - jde nejspíše o pomalou virovou infekci postihující osteoklasty s extrémně dlouhou dobou inkubace

» **patogeneze**

- postižen především **axiální skelet a velké dlouhé kosti**
- **nadměrná a neuspořádaná přestavba kostní tkáně**
- **↑ aktivita osteoklastů v ložiscích** → kost je rychle resorbována a nahrazována vaskulární pojivovou tkání → proti této osteolýze působí organismus **↑** aktivitou osteoblastů → kost mění svůj normální tvar – její objem se zvětšuje, ubývá trámčů a zbylé jsou tlusté, mechanická stabilita kosti se zmenšuje → nová kost je primitivní, dezorganizovaná → **kostní obrat je ↑ až 20x, průtok krve kostí je ↑ 3x vytvořením arteriovenózních zkratů** → u některých pacientů tyto zkraty vedou k velkému systolicko-diastolickému rozdílu tlaku → mohou způsobit nadměrnou zátěž levé komory
- postižení kostí je monoostotické nebo polyostotické

» **klinický obraz**

- často asymptomatický, je **5% nemocných má subjektivní potíže**
- bolesti kostí, deformity skeletu → může vést k invaliditě
- komplikace: zlomeniny, snížení sluchu až hluchota, závratě, potíže od komprese hlavových nervů a neurologické komplikace
- na páteři může dojít k **lumboischialgickému syndromu**
- asi v 1-2% může vzniknout osteosarkom

» **diagnóza**

- **↑ aktivity alkalické fosfatázy a vylučování hydroxyprolinu v moči**
- RTG vyšetření
- scintigrafie bisfosfonátem značeným techneciem
→ odhalí všechna aktivní ložiska v těle
→ pozitivní scintigrafie často předchází známky při RTG vyšetření

» **terapie**

- indikací k farmakoterapii jsou bolesti, vývoj deformit, zhoršení zraku, hyperkalcemický syndrom a neurologické komplikace
- lékem volby je **kalcitonin- UŽ NE!!!** → klinické příznaky se zlepší, bolesti zmírní a biochemické ukazatele se ↓
- **bisfosfonáty III. generace – pamidronát I.V. – LÉK VOLBY!!!**
→ **výrazný klinický i biochemický účinek, mizí obtíže nemocného**
→ **účinek trvá několik měsíců**
→ **bisfosfonáty III. generace na rozdíl od I. a II. generace nezasahují do procesu mineralizace**

OSTEOPETRÓZA

- heterogenní skupina dědičných poruch, u kterých je nerovnováha mezi kostní resorpcí a novotvorbou s významným omezením resorpce kosti osteoklasty
- výrazné zúžení dřevěné kostní dutiny – omezení prostoru pro hematopoetické buňky – extramedullární hematopoéza s hepatosplenomegalií
- terapie – léčba hematologických komplikací

74. PORFYRIE

= poruchy biosyntézy hemu na různých stupních

- jsou charakterizovány:
 - **hromaděním porfyrinů nebo jejich prekurzorů v některých tkáních**
 - **↑ plazmatickou hladinou nebo ↑ koncentrací v erytrocytech**
 - **↑ vylučováním porfyrinů nebo jejich prekurzorů stolicí a močí**
 - klasifikace porfyrií **podle místa akumulace porfyrinů a jejich prekurzorů:**

1) KONGENITÁLNÍ ERYTROPOETICKÁ PORFYRIE (morbus Günther)

- **AR** dědičné onemocnění

→ u homozygotů prokázáno ↓ aktivity uroporfyrinogenu III-kosyntetázy ve všech tkáních

→ u heterozygotů popsány pouze laboratorní enzymové abnormality

» **klinický obraz**

- **exkrece tmavě červené moči u novorozenců** – může být dg. i prenatálně
- v dalších týdnech života se objevují kožní příznaky → **výrazná fotosenzitivita kůže** → vyskytují se kožní puchýřky různé velikosti, hlavně na nekrytých částech těla → větší puchýře praskají → vznikají eroze, které se mohou snadno infikovat → nad prasklými puchýři se vytvářejí krusty, které se postupně hojí jizvou → jizvení vede k **mutilačním změnám** → dochází k těžkým kloubním postižením, hlubokým nekrotizacím, deformacím rukou a obličeje
- dalším kožním příznakem je **↑ zranitelnost** na minimální podněty → spojené s protrahovaným hojením defektů, **hyperpigmentací a hypertrichózou**
- téměř u všech pacientů je **hepatosplenomegalie**
- většina má **hemolytickou anémii**

» **laboratorní vyšetření**

- **mnohonásobně ↑ exkrece porfyrinů močí, hlavně nefyziologického uroporfyriu I**
- stolice fluoreskuje v ultrafialovém světle – to je způsobeno vysokým obsahem koproporfyriu I
- dále v ultrafialovém světle fluoreskuje sérum, zubní tkáň, erytrocyty v nátěru

» **pomocná vyšetření**

- **morfologické nálezy v kostní dřeni**
- výrazná afinita porfyrinů ke kostní tkáni se projevuje intenzivní fluorescencí i v sekčním nálezu

» **diagnóza**

- typické projevy onemocnění + laboratorní nález

» **terapie**

- **dosud není známa**
- **splenektomie** může zmírnit hemolýzu a někdy i redukovat množství cirkulujících porfyrinů v krvi
- ochrana před slunečním světlem vede ke zmírnění kožní fotosenzitivity
- po infúzi hematinu bylo popsáno ↓ porfyrinové produkce

ERYTROHEPATÁLNÍ PROTOPORFYRIE (erytropoetická protoporfyrie)

- **AD** dědičné onemocnění
- **metabolickým základem je ↓ aktivity ferochelatázy** → defekt byl prokázán v **kostní dřeni, periferní krvi, jaterní tkáni a v kožních fibroblastech**

» **klinický obraz**

- obvykle toto onemocnění začíná v **časném dětském věku**
- **kožní fotosenzitivita** → míra fotosenzitivity je závislá **na hladině protoporfyriu v erytrocytech** → po expozici UV záření rychle následuje pálení a svědění kůže, zarudnutí a urtikárie → někdy může dojít k edému, vzácněji s puchýři, **neobjevují se mutilace!!**
- komplikací tohoto onemocnění může být **cholelitiáza**
- jaterní onemocnění je charakterizováno **přímou hyperbilirubinémií, středně ↑ aktivitou aminotransferáz a alkalické fosfatázy**
- klinické příznaky jsou vyjádřeny hlavně v dětském věku, v dospělosti se **zmírňují, velmi vzácně zcela vymizí**

» **diagnóza**

- průkaz **↑ koncentrace protoporfyriu v erytrocytech**
- jaterní biopsie – v pozdějším věku nacházíme **cirhózu** s masivními depozity tmavě hnědého pigmentu, **protoporfyriu**
- **vysoké hodnoty protoporfyriu v kostní dřeni**

» **terapie**

» ERYTROPOETICKÉ PORFYRIE «
• kongenitální erytropoetická porfyrie (CEP)
» ERYTROHEPATÁLNÍ PORFYRIE «
• erythrohepatální protoporfyrie (EPP) (erytropoetická protoporfyrie)
» HEPATÁLNÍ PORFYRIE «
• akutní intermitentní porfyrie (AIP) • porphyria variegata (PV) • hereditární koproporfyrie (HCP) • porphyria cutanea tarda (PCT)

- kožní příznaky zmírníme podáváním **β -karotenu**
- při jaterním poškození se zkouší **cholestyramin + antioxidant (vitamín E)**

» prognóza

- u pacientů bez těžkého jaterního poškození je celkem příznivá

AKUTNÍ INTERMITENTNÍ PORFYRIE

- **AD dědičné onemocnění**
- **nadprodukce porfobilinogenu a kyseliny δ -aminolevulové** → detekce v moči
- **primární enzymový defekt je ↓ aktivity porfobilinogendeaminázy**
- **v kostní dřeni je syntéza hemu neporušená a prekuzory hemu se hromadí pouze v játrech**
- » **klinický obraz**
 - **abdominální forma**
 - břišní bolestivost kolikového charakteru, zvracení, zácpa
 - intenzivní **kolikové bolesti v různých lokalitách břicha**, často i difúzní, !! mohou **imitovat náhlou příhodu břišní !!**
 - **forma s neurologickými příznaky**
 - různorodé symptomy → bolesti hlavy, postižení periferního neuronu (parézy až plegie v různých lokalitách), **extrapyramidová symptomatologie**, mozečková symptomatologie nebo příznaky typu polyneuropatie, parestézie, hyperestézie, svalová slabost, atrofie svalstva
 - časté jsou hypertenze a tachykardie
 - bývá zjištěna hyperpyrexie z postižení hypotalamických struktur
 - **forma s psychickými příznaky**
 - jde o příznaky, které mohou mít **neurotický nebo psychotický charakter**
 - změny osobnosti, depresivní stavy, dezorientovanost, hysteriformní reakce, halucinace, projevy agresivity, ale i somnolence až kóma
 - někteří pacienti **trpí úpornou nespavostí**
 - popsány epileptické záchvaty a příznaky schizofrenie- u 90% přítomny abdominální bolesti s některými neurologickými symptomy
- **nedochází k poškození jater !!**
- akutní záchvaty mohou být **vyvolány řadou léků** → barbituráty, sulfonamidy, griseofulvin, meprobamát, antikonvulzíva, metyldopa, přírodní a syntetické estrogeny, nitrofurantoin a některá anestetika
- záchvat může být také způsoben **infekční chorobou, estrogenními hormony, hladověním, stresem nebo alkoholem** → často ale žádné příčinné souvislosti nenalezneme, nicméně tyto okolnosti často rozhodují, zda onemocnění bude latentní nebo manifestní !!
- akutní ataky se objevují vždy **až po pubertě**, jejich frekvence závisí na intenzitě a častosti působení vyvolávajících faktorů u predisponovaných jedinců
- po akutním záchvatu **přetrvávají určitou dobu reziduální příznaky**
- v mezidobí mezi záchvaty je pacient většinou bez klinických projevů, ale v biochemickém nálezu přetrvávají někdy mírně **↑ hodnoty porfobilinogenu a kyseliny δ -aminolevulové**
- akutní ataka může vést až k úmrtí → smrt většinou nastane obrnou dýchání následkem **bulbární paralýzy**
- » **laboratorní vyšetření**
 - vyšetření koncentrace **porfobilinogenu, kyseliny δ -aminolevulové a celkových porfyrinů v moči** → mnohonásobně ↑ hodnoty porfobilinogenu a kyseliny δ -aminolevulové + ↑ koncentrace celkových porfyrinů v moči → **moč má červenou barvu**
 - **↑ hladina plazmatického železa, hypercholesterolémie, hyper- β -lipoproteinémie a abnormality glukózového metabolismu**
 - během akutních záchvatů v metabolismu iontů a vody → hyponatrémie, často provázená hypovolémií, ale i hypokaliémie a hypomagnezémie
- » **diagnóza**
 - !! odlišit od náhlých příhod břišních, akutních psychóz a polyradikuloneuritid
 - odlišení od **otravy olovem, kde je ↑ koncentrace kyseliny δ -aminolevulové, normální koncentrace porfobilinogenu a ↑ exkrece koproporfyriu moči** → pro otravu olovem je typické **↑ koncentrace komplexu protoporfyrinu se zinkem** → jde o získaný defekt hydratázy kyseliny δ -aminolevulové, který se potvrzuje specializovaným laboratorním vyšetřením
- » **terapie**
 - akutní záchvat
 - **symptomatologická** léčba s vyloučením léků, které mohou ↑ aktivitu syntetázy kyseliny δ -aminolevulové
 - parenterální výživa
 - úprava vodního hospodářství a iontové rovnováhy
 - preventivně podáváme širokospektrá ATB
 - doporučována **vysokoenergetická dieta s velkým obsahem sacharidů** jako prevence akutních záchvatů
 - **chlórpromazin**
 - podáváme **v období akutního záchvatu**

- 200 mg denně a více i.v. nebo i.m.
- u některých pacientů i v mezidobí 3-4x denně 25 mg p.o.
- **infúzní podání hemu**
 - během akutní ataky vede k rychlému poklesu hladiny porfobilinogenu a kyseliny δ -aminolevulové
 - obvykle stačí podání v 5 po sobě následujících dnech
 - po úpravě biochemického nálezu v plazmě a moči následuje výrazné klinické zlepšení
- **hem-arginát**
 - 3 mg/kg tělesné hmotnosti ve 100 ml fyziologického roztoku i.v. → po aplikaci necháváme stejnou jehlou kapat po 20 min fyziologický roztok kvůli ↓ lokálních iritačních účinků
- » **prevence**
 - co nejúplnější eliminace všech možných vyvolávajících momentů
- » **posudkové hledisko**
 - akutní záchvat vyžaduje hospitalizace a delší pracovní neschopnost
 - často mohou akutní záchvaty pacienta invalidizovat
 - pracovní schopnost může být ovlivněna užíváním chlórpromazinu

PORPHYRIA VARIEGATA

- **AD dědičné onemocnění**
- patří mezi **akutní** hepatální porfyrie
- největší incidence je v Jižní Africe
- jde o nedostatek protoporfyrinogenoxidázy a o ↓ aktivity hemsyntetázy
- » **klinický obraz**
 - **kožní příznaky jsou přítomné jen u některých pacientů**
 - kombinace akutní symptomatologie **abdominální, nervové a psychiatrické**
 - **poškození jaterního parenchymu**
- » **laboratorní vyšetření**
 - vysoká exkrece **protoporfyriu a koproporfyriu stolicí**
 - **porfobilinogen a kyselina δ -aminolevulová** jsou při akutním záchvatu vylučovány močí
- » **terapie**
 - akutní stavy – jako u akutní intermitentní porfyrie

HEREDITÁRNÍ KOPROPORFYRIE

- **AD dědičné onemocnění**
- jde o ↓ aktivitu koproporfyrinogenoxidázy v mitochondriích
- » **klinický obraz**
 - stejné symptomy jako u ostatních akutních hepatálních porfyrií
 - **kožní symptomatologie je vzácná**
 - velmi časté jsou asymptomatické formy
- » **terapie**
 - jako u akutní intermitentní porfyrie

PORPHYRIA CUTANEA TARDA

- **AD dědičné onemocnění, ale na vznik mohou mít vliv i exogenní vlivy**
- **jde o nejčastější porfyrii → výskyt 1/1000 obyvatel**
- **častější u mužů**
- jde o ↓ aktivitu uroporfyrinogendekarboxylázy v jaterní tkáni – enzymový defekt vede k **nadprodukcí porfyrinů** → jsou skladovány v játrech, ve zvýšené míře se dostávají **do plazmy a z organismu jsou vylučovány převážně močí**
- » **etiologie a patogeneze**
 - kumulace porfyrinů v játrech **je i výsledkem zevních faktorů** – alkohol, drogy, toxiny a infekce hepatitidou C
 - pokročilá fáze jaterního poškození progreduje již sama → stupeň jaterního poškození je většinou **střední**
 - častým nálezem při tomto onemocnění je **primární hepatocelulární karcinom**
 - moč je **nápadně tmavá**
 - často pozorovány abnormality metabolismu železa
 - sideróza jater mírného nebo středního stupně
 - **↑ resorpce železa u pacientů, kde ještě není přítomna jaterní cirhóza**
 - častý výskyt cukrovky u tohoto onemocnění, zejména u mužů
 - **vztah mezi porphyria cutanea tarda a chronickým renálním selháním**
 - etiologie je nejasná, během dialýzy byla pozorována pseudoporfyrie s kožní symptomatologií, bez ↑ hladiny uroporfyriu v plazmě
- » **klinický obraz**
 - manifestace je charakterizována **typickými kožními příznaky**, jaterním poškozením různého stupně + někdy i další příznaky jako **conjunctivitis sicca, polyneuropatie**, event. následné komplikace onemocnění

- časná fáze → **kumulace porfyrinů v jaterní tkáni**, později jejich **↑vylučování** → proto lze některé pacienty zachytit ještě v preklinické, asymptomatické fázi

→ kožní příznaky

- hyperpigmentace kůže
- kožní fotosenzitivita
- tvorba puchýřů
- snadná zranitelnost kůže
- hypertrichóza
- u většiny nejvýraznější hyperpigmentace na místech, která jsou vystavena slunečnímu ozáření → ruce, obličej, krk, dekolt → kůže je zbarvena do červena, u některých je zbarvení tmavohnědé
- typickým kožním projevem je **tvorba puchýřů s čirým nebo bělavým obsahem hlavně na dorzech rukou, v obličeji (čelo, ples, uši, za krkem)** → puchýře většinou praskají a mění se v mělké ulcerace → ty se hojí velmi pomalu a sekundárně se infikují
- **kožní zranitelnost** po drobných traumatech, ale i po slabším mechanickém působení (utírání ručníkem, sunutí ruky do kapsy, ...)
- po stržení puchýřů vznikají **mokvající eroze** → velmi špatně se hojí → kolem erozí jsou hnědavé až likvidní skvrny → konečným obrazem je atrofická kůže s jizvami různé velikosti
- v pozdějších stádiích se na kůži objevují drobná milia
- hypertrichóza je nejčastěji temporálně, někdy i na čele, pod nosem, na bradě a na předloktí
- **hyperpigmentace bývá 1. kožním příznakem → postupně se sdružuje s hypertrichózou** → a teprve mnohem později dochází ke ↑ kožní zranitelnosti a tvorbě porfyrických puchýřů
- kožní manifestace je vyvolávána ↑ expozicí UV záření během letních měsíců
- **k mutilačním změnám nedochází**

→ konjunktivitida

- prokazuje se velmi často
- po bližším vyšetření bengálskou červení se zbarvují poškozené epitele, které zůstávají lpět na rohovce
- další oční změny: **fotofobie, blefarospasmus, scleromalacia perforans**

→ polyneuritida

- častá komplikace v pokročilé fázi onemocnění
- není závislá na intenzitě kožních příznaků ani na kumulaci porfyrinů v játrech a na hodnotách porfyrinové exkrece → **závisí na stupni jaterního poškození**
- dominuje svalová slabost, únavnost, parestézie a disestézie v končetinách

» laboratorní vyšetření

- v období **relapsu** jsou mnohonásobně **↑ hodnoty celkových porfyrinů v moči**
- jaterní tkáň v UV světle červeně fluoreskuje → v jaterní tkáni nacházíme uroporfyrin a porfyrin se 7 karboxylovými skupinami !!
- ↓ aktivita uroporfyrinogendekarboxylázy v erytrocytech
- jaterní testy → **↑ ALT, AST, GMT, někdy i vyšší hodnoty ALP a bilirubinu**
- časté je ↑ koncentrace železa v séru

→ pomocná vyšetření:

- morfologické vyšetření jater → **jaterní biopsie a laparoskopie** → nálezy jsou různě závažné (**minimální změny až jaterní cirhóza a hepatocelulární karcinom**) → jediným specifickým nálezem jsou jehlicovité inkluze porfyrinů v cytoplasmě jaterních buněk
- při dg. komplikujícího hepatocel. karcinomu se provádí vyšetření **α₁-fetoproteinu**

» diagnóza

- klinická symptomatologie + biochemický náález s přítomností jaterního poškození

» terapie

- není doposud kauzální, v současné době 2 způsoby efektivní terapie

• opakované venepunkce

- provádí se z kubitální žíly silnou jehou
- při každém odběru se odebírá 500 ml krve
- odběr 1x za 14 dní na počátku léčby, později 1x za 3 týdny
- délka terapie je závislá na klinickém stavu a na biochemickém nálezu
- **dialyzovaní pacienti mohou být úspěšně léčeni kontinuálními podkožními infúzemi desferioxaminu pomocí automat. inf. pumpy nebo plazmaferézou**

• terapie malými dávkami některých antimalarik

- dlouhodobá terapie, ale **velmi efektivní**

- » **prevence**

» **sekundární porfyrinurie** → u chronického postižení jater
u hemolytických stavů různé etiologie
u některých nádorových onemocnění

» ↑ vylučování koproporfyrinu → u steatózy, chronické hepatitidy a cirhózy

» porfyrinurie je jedním z charakteristických dominantních nálezů při průmyslové otravě olovem

75. PORUCHA METABOLIZMU PURINŮ

» patofyziologické poznámky «

- výsledné produkty biosyntézy purinů jsou purinové nukleotidy (kyselina adenyllová, inosinová a guanylová) → mohou být syntetizovány přímo z purinových bází (z guaninu, hypoxantinu a z adeninu) nebo mohou vznikat de novo z nepurinových prekurzorů → slouží k další syntéze nukleových kyselin
- degradace purinových komponent vede ke vzniku kyseliny močové
 - ta se vylučuje částečně do trávicího ústrojí (asi 1/3) a tam podléhá bakteriálnímu rozkladu
 - zbytek se vylučuje ledvinami (asi 2/3) jako výsledek glomerulární filtrace, tubulární zpětné resorpce a tubulární sekrece → ↓ filtrace, ↑ zpětná resorpce nebo ↓ sekrece se kombinují při vzniku hyperurikémie
- vylučování kyseliny močové je podporováno expanzí extracelulární tekutiny → zmenšení objemu extracelulární tekutiny má opačný efekt (↓ vylučování KM)
- vylučování kyseliny močové redukuje acidóza
 - při pH nižším než 5,5 je většina ve formě volné, málo rozpustné kyseliny
 - při vyšším pH se ↑ podíl urátové soli, která je rozpustnější → tím se riziko precipitace krystalů kyseliny močové ↓
- koncentrace kyseliny močové je výsledkem rovnováhy mezi její produkcí a eliminací

HYPERURIKÉMIE

- koncentrace kyseliny močové v tělesných tekutinách je výsledkem rovnováhy mezi její produkcí a eliminací
- vznik:
 - nadměrná tvorba kyseliny močové = metabolická hyperurikémie
 - nebo snížené vylučování ledvinami = renální hyperurikémie→ oba mechanismy se mohou kombinovat

» patogeneze:

- nadprodukce kyseliny močové nastává při ↑ obratu nukleových kyselin (akutní leukémie, myeloproliferační syndromy, některé lymfoproliferace, hemolytické anémie, objemné rychle rostoucí nádory)
- hyperurikémie může vzniknout také při poruše ledvinového vylučování při chronické renální insuficienci, při užívání klíčkových diuretik nebo některých léků (pyrazinamid)
- hyperurikémie může dále vzniknout také jako důsledek poruchy některých enzymů → za klíčový enzym se považuje PRPP (5-fosforibosyl-1-pyrofosfát) → je-li jeho koncentrace v buňkách ↑ → urychlí se syntéza kyseliny močové

» klinický obraz

- mírná hyperurikémie bývá asymptomatická
- těžká hyperurikémie se může projevit vznikem urátové nefrolitiázy
- neléčená hyperurikémie může být příčinou renálního selhání a urémie

» laboratorní vyšetření

- koncentrace kyseliny močové v krvi je vyšší než 416 $\mu\text{mol/l}$ (může dosáhnout hodnot až 700 $\mu\text{mol/l}$)

» terapie

- základem je dostatečný přívod tekutin
- k alkalizaci moči se používá nejčastěji hydrogenuhličnatý sodný nebo acetazolamid
- alopurinol inhibuje xantinoxidázu a zvyšuje vylučování hypoxantinu a xantinu do moči
- urát oxidáza – enzym konvertující kyselinu močovou na rozpustný allantoin
- výjimečně je nutno přikročit k hemodialýze

DNA (arthritis urica)

= zápálivé onemocnění, které je charakterizováno ↑ množstvím kyseliny močové → navenek se projevuje hyperurikémií a akutní artritidou

- epizodický charakter, jen výjimečně přechází do chronicity
- v průběhu záchvatu jsou v kloubech přítomny krystaly natriumurátu
- část nemocných je postižena onemocněním ledvin (urolitiáza, dnávní neuropatie, akutní tubulární nekróza) nebo jiným onemocněním (hyperlipoproteinemie, hypertenze, diabetes mellitus, obezita)

» výskyt

- primární dna postihuje z 90% muže
- nejčastěji vzniká ve 4. a 5. deceniu
- rodinný výskyt dnes je asi 20%

» etiologie

- u 90% pacientů jde o dnu primární
- u části nemocných je ↑ příjem potravy (jde o přejídání se potravinami bohatými na puriny - hlavně maso, luštěniny, vnitřnosti) a ↑ konzumace alkoholu
- část nemocných je tzv. nadproduktory (= zvýšeně syntetizují kyselinu močovou de novo), ale většina má spíše poruchu v ledvinném vylučování kyseliny močové následkem selektivní poruchy tubulů ledvin

» patogeneze dnávního záchvatu

- krystaly kyseliny močové se dlouhodobě ukládají v kloubním prostředí (na chrupavce, synovii) v podobě depozit → ty se pak za určitých podmínek uvolní do kloubní dutiny → vzniká zánět
 - v první fázi dochází k obalení krystalů bílkovinou → tento obalený krystal může zánět vyvolávat různými způsoby:
 - přímo aktivuje některé proteinoenzymové systémy
 - po kontaktu s membránou buněk dochází k uvolnění zánětlivých mediátorů
 - podléhá fagocytóze polymorfonukleáry
- konečné fáze – infiltrace polymorfonukleáry, vazodilatace, uvolnění zánětlivých mediátorů (prostaglandiny, kininy, histamin)

» klinický obraz

→ 4 základní stádia průběhu onemocnění:

1) *období asymptomatické hyperurikémie*

= období ↑ koncentrace kyseliny močové v krvi, bez vzniku artritidy, tofů a ledvinové koliky

- u mužů začíná po pubertě, u žen většinou až po klimakteriu
- trvá různě dlouhou dobu → u některých celý život, aniž dojde ke vzniku artritidy nebo urátové litiázy

2) *akutní dnavá artritida*

- vyvolávajícím momentem může být interkurentní onemocnění, chirurgický výkon, trauma, psychický stres nebo exces v jídle a konzumace alkoholu → často se ale žádný provokující moment nezjistí
- někteří pacienti pociťují prodromy → celková nevolnost, pocit napětí, předrážděnost nebo pachutí v ústech
- začátek je náhlý, typický v brzkých ranních hodinách – spící nemocný je vzbuzen krutou bolestí
- první záchvat je v 90% monoartikulární, při recidivách dochází k postižení polyartikulárnímu → nejčastěji jsou postiženy: MTP kloub palce nohy (podagra), dále kolena, hlezno, drobné klouby nohou, klouby na ruce bývají postiženy méně často
- postižený kloub je silně oteklý, zarudlý, horký a extrémně palpačně citlivý (nemocný nesnese ani tlak přikrývky)
- kůže nad kloubem je tak napnutá, že odráží světlo – tzv. „zrcátkový fenomén“
- zarudnutí se může šířit i od kloubu dále a připomínat tak flegmónu
- po odeznění záchvatu dochází někdy k deskvamaci pokožky nad kloubem
- celkové příznaky v průběhu akutního zánětu: teplota, vyšší sedimentace či ostatní reaktanty akutní fáze
- charakterické je, že bolest a otok jsou největší první den, poté už intenzita příznaků klesá
- menší záchvaty trvají několik hodin až dva dny, průměrně ale 10-14 dnů, někdy až 6 týdnů
- typické je úplné uzdravení a nástup asymptomatické interkritické období

3) *interkritické období*

- intervaly mezi akutními dnavými záchvaty = interkritická dna
- většinou trvají 6–24 měsíců

4) *chronická tofózní dna*

- charakterizována přítomností tofů v kloubní chrupavce, subchondrální kosti, synoviální membráně, šlachách a jiných měkkých částech
- u neléčených pacientů vzniká průměrně 10 let po iniciální akutní artritidě
- tofy jsou lokalizovány kolem kořenového kloubu palce nohy, na ušních boltcích, na loktech, nad extenzorovou částí drobných kloubů ruky a na Achillově šlase
- tofózní depozita na prstech vytvářejí nepravidelné, asymetrické a bizarní útvary
- toto stádium je spojeno s polyartikulární destruktivní artritidou, která může silně připomínat revmatoidní artritidu
- tofy mohou exulcerovat → dochází k provalení hustých křídovitých hmot navenek → může dojít k sekundární infekci → hojení je velmi zdlouhavé

» laboratorní nález

- hyperurikémie - ↑ koncentrace kyseliny močové v krvi, u mužů více než 416 $\mu\text{mol/l}$, u žen více než 360 $\mu\text{mol/l}$
- kloubní výpotek je typicky zánětlivý - silně zmnoženy leukocyty (5-20 tisíc) s velkou převahou polymorfonukleárů
- průkaz krystalů natriumurátu v polarizačním mikroskopu
- v tofózním materiálu je možný chemický průkaz murexidovou zkouškou

» RTG vyšetření

- postiženy jsou končetiny, hlavně menší klouby na nohou a rukou
- predilekční postižení 1. MTP kloubu
- kostní eroze jsou ostře ohraničené – popisují se jakoby vyražené průbojníkem
- vyskytují se také marginální eroze nerozlišitelné od erozí při revmatoidní artritidě → jsou výsledkem chronické synovitisy
- u postupující nemoci vznikají v blízkosti kloubů rozsáhlé osteolytické léze

» současný výskyt dny s jinými onemocněními

- souvislost mezi výskytem dny a vysokým příjmem bílkovin a alkoholu

- u 60% pacientů s dnou se vyskytuje arteriální hypertenze
- výskyt diabetes mellitus u dny je 10-15% → většinou jde o diabetes lehký, 2. typu, nevyžaduje léčbu inzulinem
- poruchy metabolismu lipidů se vyskytují až u 84% pacientů s dnou → nejčastěji hypertriacylglycerolémie nebo kombinace hypertriacylglycerolémie a HCHL
- *nefropatie* u dny:
 - **urolitiáza** – u 10-25% pacientů
 - **intersticiální dnová nefritida** – je spojená s ukládáním krystalů natriumurátu v intersticiu ledvin → vznik zánětlivých změn → nejčastěji je porušena koncentrační schopnost ledvin, albuminurie a dochází ke vzniku renální HN
 - **akutní selhání ledvin** – vyskytuje se výlučně při **radiační a chemoterapeutické léčbě lymfomů a leukémií**

» diagnóza

- průkaz urátových krystalů v synoviální tekutině
- nález tofu obsahující uráty
- průkaz krystalů natriumurátu v polarizačním mikroskopu
- synoviogram je typicky zánětlivý → silně zmnoženy leukocyty (5-20 tisíc) s velkou převahou polymorfonukleárů
- průkaz hyperurikémie
- určení stupně vylučování kyseliny močové za 24 hodin močí
 - pacient vylučuje více než 3,16 mmol/l/24h → tzv. nadproduktor
 - pacient vylučuje více než 6 mmol/l/24h → enzymatický defekt v met. purinů
 - pacient vylučuje méně než 1,8 mmol/l/24h → tzv. hypoexkretor
 - pacient vylučuje 1,8 – 3,16 mmol/l/24h → kombinace různých činitelů

» terapie

- důležité je dietní opatření → vyhýbat se potravinám s vysokým obsahem purinů (vnitřnosti, silné masové vývary, zvěřina, luštěniny, kakao, ... atd.)
- *redukce tělesné hmotnosti*
- ↓ příjem alkoholu
- *medikamentózní terapie:*

→ terapie v období akutních artritických projevů

- **kolchicin** – používá se pro léčbu akutního záchvatu
 - limitujícím faktorem je vysoký výskyt *gastrointest. obtíží*, hlavně průjemy
 - podáváme úvodní dávku 1 mg → pak 0,5 mg v intervalu 2h až do dosažení úlevy nebo objevení se průjmů → !! *nepřekračujeme dávku 6 mg první den !!*
 - další dny s dávkou klesáme nebo lék necháme
- **NSA** – Indometacin, Voltaren, Ketazon → alternativa kolchicinu

→ terapie v období interkritické a chronické dny

- režimové opatření (dieta)
- medikamentózní ↓ koncentrace kyseliny močové
 - blokátor xanthinoxidázy (Milurit 2-3x 1 tbl.) → inhibuje syntézu kyseliny močové de novo
 - urikosurika (Normurat 50-100 mg/den) → potencují vylučování kyseliny močové ledvinami
- při nefrolitiáze a nefropatii je indikován pouze alopurinol

» prevence

- střídavý život s omezením konzumace masa a alkoholu
- snížení tělesné hmotnosti vede ke snížení urikémie
- pravidelné cvičení snižuje urikémii

SYNDROM NÁDOROVÉHO ROZPADU (tumor lysis syndrome)

- vzniká při rychlé dezintegraci nádorové tkáně, která je způsobena účinkem chemoterapie na vysoce chemosenzitivní a rychle proliferující nádor → uvolněním nitrobuněčných produktů do cirkulace vznikají četné metabolické abnormality: hyperurikémie, hyperfosfatémie, hypokalcémie a hyperkalémie
- nejčastěji provází intenzivní léčbu akutních a chronických leukémií, non-hodgkinských lymfomů, testikulárních nádorů, karcinomu prsu, neruoblastomu a meduloblastomu

» patogeneze

- hyperurikémie je důsledkem katabolismu intracelulárních nukleových kyselin → dehydratace a acidóza ↑ riziko precipitace močové kyseliny v ledvinových kanálcích → to může způsobit kompletní blokádu s urémií
- nádorové buňky obsahují až 4x více fosforu → po jejich rozpadu se snadno vyvine hyperfosfatémie → fosfáty mohou precipitovat v ledvinách s kalciumem → vznik renální insuficience → ledviny nestačí eliminovat množství uvolněného kalia → vzniká hyperkalémie s rizikem vzniku arytmií a náhlého úmrtí

» klinický obraz

- nespecifický – celková slabost, nechutenství a zvracení, později svalová slabost, křeče, psychické změny, arytmie

» **rizikové faktory vzniku syndromu**

- preexistující poškození renálních funkcí
- ↑ koncentrace LDH v séru
- současná léčba neurotoxickými přípravky (např. aminoglykosidová ATB)

» **terapie**

- intenzivní hydratace (4-5 l/24h)
- podpora diurézy – snažíme se udržet objem moči nad 3l/den → pokud tento objem nedosáhneme hydratací, tak je možno podat manitol (12,5 g) nebo furosemid (20-100 mg i.v. po 8 h)
- snažíme se udržet pH moči kolem 7 - k mírné alkalizaci moči stačí 100 mmol hydrogenuhličitanu na litr i.v. roztoků
- hyperfosfatémie - podáváme aluminiumhydroxidem (1-2 g p.o. po 6 h)
- hyperurikémie - podáváme alopurinol (300-400 mg/den)
- při nedostatečném efektu indikujeme hemodialýzu

76. MALNUTRICE A UMĚLÁ VÝŽIVA

MALNUTRICE

- podvýživa
- stav, kdy příjem živin a jejich využití nepokrývají v dostatečné míře potřeby organismu
- významný rizikový faktor u hospitalizovaných nemocných, který je provázen vyšší mortalitou

» **kachexie** = pokročilejší stádium proteinové a energetické malnutrice
– může gradovat až do marasmu

» malnutricí jsou ohroženi tyto nemocní:

- 50 % geriatrických pacientů
- 45 % pacientů s respiračními chorobami
- 80 % pacientů s zánětlivými střevními chorobami
- 85 % pacientů s nádorovými chorobami
- 65 % pacientů v kritickém stavu
- v nemocnicích vznikne iatrogeně až 30 % případů malnutrice, pokud již přijde nemocný s poruchou výživy k hospitalizaci, pak v 70% dochází k prohloubení malnutrice. U 3–4% hospitalizovaných je malnutrice tak závažná, že pokud není léčena, tak vede ke smrti nemocného

» 2 typy malnutrice:

• marantický typ (proteino-kalorická malnutrice)

- při nedostatečném přívodu energie i proteinů je energie získávána z tukových zásob, nemocný pozvolna během týdnů či měsíců kachektizuje, laboratoř bývá dlouho v normě
- postihuje nemocné s onemocněním GIT, mentální anorexií a malabsorpcí

• kwashiorkorový typ (deficit proteinů)

- při stresovém hladovění nebo při nedostatku hodnotných proteinů je energie čerpána z aminokyselin proteinových zásob, vzniká rychle během několika dnů či týdnů, denně spotřebováno až 300 g svalstva
- postihuje nemocné s polytraumaty, rozsáhlými chirurgickými výkony, popáleninami

» nejčastější příčiny malnutrice

• změna životních a sociálních podmínek

→ snížení chuti k jídlu, změna sociálního prostředí (nemocnice, DD, LDN), přítomnost bolesti, infekce, stresu, ztráta životního partnera, nezáměr rodiny a pečovateli, chudoba

• neadekvátní příjem potravy

→ vadná či vůbec žádná protéza, poruchy polykání po CMP, mechanické překážky v ústech, nasofaryngu, jícnu, potravinové alergie

• poruchy trávení

→ parciální resekce žaludku, nemoci žlučníku a žlučových cest, akutní a chronická pankreatitida, enzymatické defekty – laktózoová intolerance

• poruchy vstřebávání

→ stavy po resekcích střeva, syndrom krátkého střeva, Crohnova choroba, celiakie, abusus projímadel

• metabolické poruchy

→ selhávání jaterní, renální a respirační, DM, hypertyreóza

• zvýšená potřeba energie

→ pístěle, abscesy, infekce, operace, nádorové onemocnění, terapie cytostatiky, radioterapie

» klinické projevy malnutrice

- malnutrici je třeba věnovat stejnou pozornost jako ostatním nemocem → včas a řádně diagnostikovat a léčit
- morfologické změny – pokles hmotnosti, kachexie, svalové atrofie, otoky, kožní defekty, vypadávání vlasů
- funkční změny – rozvoj svalové slabosti, neuropatie, psychických poruch
- orgánové změny
- úbytek dýchacích i ostatních svalů (bronchopneumonie, hypoventilace), deplece plazmatických bílkovin (otoky), poruchy vnitřního prostředí, imunitního systému, poruchy krvetvorby, termoregulace
- **malnutrice se stává bludným kruhem:**
 - úbytek svalstva → snížení svalové síly → snížená mobilita → upoutání na postel → tromboembolie → zhoršená funkce dechového svalstva → bronchopneumonie → dekubity → zhoršené hojení ran → poruchy vyprazdňování stolice i moči → nutnost močového katetru → katetrová sepsis → snížení imunitních funkcí → zhoršená transportní funkce krve → změny v dostupnosti aplikovaných léků ...

» diagnostika malnutrice

- anamnéza
- fyzikální vyšetření
- antropometrické metody
- laboratorní vyšetření
- speciální metody
- indexy nutričního stavu

→ *anamnéza*

= nejdůležitější část diagnostického procesu malnutrice

- nechtěný úbytek hmotnosti za 1 měsíc
 - více jak 5% výchozí hmotnosti svědčí pro malnutrici
- nechtěný úbytek hmotnosti za 6 měsíců
 - více jak 10 % výchozí hmotnosti svědčí pro malnutrici
- změny v dietních zvyklostech, dietní omezení
- množství snědené stravy
- počet a změna charakteru stolic
- zvracení a bolesti břicha
- nutriční dotazníky při hospitalizaci v nemocnici
 - body 0-1-2 je hodnocen věk, BMI, ztráta hmotnosti, jídlo za poslední 3 týdny, projevy nemoci a faktor stresu, dle skóre další intervence

→ *fyzikální a antropometrické vyšetření*

- **vyšetření hmotnosti a výšky**
 - porovnání s předchozí hodnotou hmotnosti v dokumentaci, porovnat s ideální hmotností, srovnat s hodnotami odpovídající věku a pohlaví, zhodnocení váhovo-výškových indexů /Quetelet- BMI, Broca/
- **zhodnocení stavu výživy orientačně**
 - normální stav, astenie, kachexie, nadváha, obezita, stavba těla, zhodnocení psychomotorického tempa, schopnost kašle, hojení ran, dekubity, stisk ruky
- **varovné příznaky podvýživy**
 - otoky perimaleolární, pretibiální, ascites, fluidothorax, suchá kůže, vypadávání vlasů, hematomy, krvácení z dásní, periorální dermatitida,
- **měření**
 - obvod paže nedominantní HK → muž 19,5cm a žena 15,5 cm
 - kožní řasa nad m. triceps → muž méně než 8 mm a žena méně než 10mm

→ *laboratorní vyšetření*

- **sérový albumin**
 - poločas 21 dnů
 - pod 28g/l patologie
 - typické pro malnutrici kwashiorkorového typu
 - pokles je známka závažnosti stavu
- **prealbumin**
 - poločas 1,5 dne
 - indikátor akutní proteinové malnutrice → hodnota pod 0,1 g/l svědčí pro malnutrici
- **transferin séra**
 - poločas 8 dnů
 - patologie pod 1,5 g/l
 - nutno hodnotit v závislosti na hladině plazmatického železa
- **pokles dalších biochemických ukazatelů** → celková bílkovina, cholinesteráza, celkový cholesterol, hormony štítné žlázy, kreatinin.
- **absolutní hodnota lymfocytů**
 - pod 1500/ul = porucha výživy
 - pod 900/ul = těžká malnutrice

→ *nutriční indexy*

» **prognostický zánětlivý a nutriční index**

PINI = orosomukoid x CRP / albumin x prealbumin

- nad 30 ohrožení života
- 21 - 30 vysoké riziko
- 11 - 20 střední riziko
- 1 - 10 nízké riziko
- pod 1 – bez rizika

» **nutriční rizikový index**

NRI = 1,519 + albumin + 0,417 x aktuální hmotnosti/ideální hmotnost x 100

- nad 97,5 normální nutrice
- 83,5 – 97,5 lehká až střední malnutrice
- Pod 83,5 těžká malnutrice

- » na malnutrici je třeba u našich pacientů *myslet*
- » anamnestickými dotazy aktivně pátrat *po změnách stavu výživy*
- » fyzikálním vyšetřením podpořeným biochemickým nálezem malnutrici včas diagnostikovat
- » dle závažnosti stavu rozhodnout o způsobu léčby a zapojení odborníků z řad nutričních terapeutů a lékařů nutricionistů do léčebného procesu

ENTERÁLNÍ VÝŽIVA

- enterální výživa značí *podávání farmaceuticky připravených výživných roztoků do trávicího traktu*
- je *první volbou u pacientů v malnutrici, pokud je funkční trávicí trakt*
- je přirozenou cestou přívodu živin
- *vyživuje enterocyty* → je prevencí atrofie střevní sliznice a poškození bariérové funkce tenkého střeva → podporuje střevní motilitu a prokrvení splanchnické oblasti
- *zmenšuje riziko vzniku infekcí a sepse* → je prevencí vzniku peptické léze, redukuje osídlení trávicího traktu patogenními kmeny
- má *méně závažných komplikací* při aplikaci umělé výživy než *parenterální výživa*
- *ekonomicky výhodnější* oproti výživě parenterální

» indikace enterální výživy

• stomatologické a stomatochirurgické, ORL

- fraktura a operace čelisti, porušení dentice, tumory orofaciální oblasti, nasofaryngeální nádory, tumory štítné žlázy, stavy po ozáření krku

• gastroenterologické

- akutní pankreatitida, chronická pankreatitida, Crohnova nemoc, celiakie, zánětlivé nebo nádorové onemocnění jícnu, potravinové alergie, syndrom krátkého střeva, píštěle, nádory GIT, nádory pankreatu, nádory jater, cystická fibroza u dětí i dospělých

• neurologické a neurochirurgické

- poruchy polykání po CMP, amyotrofická laterální skleróza, tumory CNS, roztroušená mozkomíšní skleróza, dětská mozková obrna, Alzheimerova choroba, senilní demence, Parkinsonova nemoc, epilepsie

• onkologické

- nádorová kachexie, leukémie, nádory způsobující stenózu GIT

• gerontologické

- věk, demence všech etiologií, stp. CMP

• psychiatrické

- mentální anorexie, deprese, schizofrenie, autismus,

• akutní stavy

- polytraumata, poranění hlavy a krku, stp. KPCR, vigilní koma, septický šok, popáleniny

• další stavy

- chronická respirační insuficience, chronické srdeční selhávání, AIDS

» kontraindikace enterální výživy

• absolutní kontraindikace

- časná fáze po operaci či traumatu
- šokový stav různé etiologie
- hladina laktátu nad 3-4mmol/l
- těžká acidóza
- náhlé příhody břišní
- akutní krvácení do GIT

• relativní kontraindikace

- akutní pankreatitida
- paralytický ileus
- atonie žaludku, neztížitelné zvracení, těžký průjem
- enterokutánní píštěle s vysokou sekrecí

» komplikace enterální výživy

• gastrointestinální

- aspirace, reflux, nauzea, zvracení, průjemy, zácpa, nadýmání, bolesti břicha, při PEG vředové léze, krvácení, gastrokolické a kolokutánní píštěle

• infekční

- infekční průjem, septický stav, infekce respiračního traktu, infekce při PEGu v místě vstupu gastrostomie, akutní peritonitida, abscesy

• metabolické

- *snížená hydratace, poruchy hladiny draslíku, hořčiku, hyperglykémie i hypoglykémie, edémy, dumping syndrom*

• mechanické

- vytažení sondy, PEG, jejunostomie, obturace sondy, poškození sondy, vředové léze v nosu, krku jícnu a žaludku, dekubity způsobeny sondou

» sipping

- nejjednodušší cesta aplikace enterální výživy perorálně
- užíván jako doplňková výživa k běžně přijímané stravě u lehčích poruch výživy
- *ochucené přípravky s příchutí ovoce, polévek, džusů a kávy*

- dávkování 1–3 balení po 200 ml denně → ve 100ml 100-150 kcal (420-630 kJ)

» nasointerální sondy

• nasogastrická sonda

- zavedena do žaludku, má širší lumen o průměru 14–16 Charriere
- strava může být i kuchyňsky připravená, podávána bolusově 6x denně → bolusy 200-350 ml
- výživa je mixovaná nebo existují farmaceuticky připravené preparáty
- nutno pravidelně kontrolovat uložení sondy !!

• nasojejunální sonda

- sonda s užším lumen o průměru 7-9 Charriere
- zavádí se pomocí vodiče pod skiaskopickou kontrolou či endoskopicky do 1. kličky jejunu
- do sondy je nutné podávat výhradně farmaceuticky připravené preparáty enterální výživy aplikované enterální pumpou
- tento typ sondy je vhodný i pro domácí parenterální výživu, pacient může přijímat nadále tekutiny a jídlo perorálně

» perkutánní gastrostomie a jejunostomie

→ určené k dlouhodobé aplikaci enterální výživy (*více jak 6-8 týdnů*)

• perkutánní gastrostomie

- o je zaváděna endoskopickou cestou nebo se řeší chirurgicky jako součást při břišní operaci
- o potravu do gastrostomie podáváme bolusově 6-8 x denně v množství tolerovaném pacientem (většinou 150-250ml), bolusově podáváme i tekutiny
- o je možné podávat i mixovanou kuchyňsky připravenou stravu nebo použít preparáty enterální výživy
- o pacient může být ošetřován v domácím prostředí

• výživná jejunostomie

- o je častěji než endoskopicky zakládána chirurgem
- o do jejunostomie je třeba aplikovat pouze preparáty enterální výživy kontinuálně pomocí enterální pumpy

PARENTERÁLNÍ VÝŽIVA

= dodávání živin *přímo do cévního systému*

- *cílem* je dlouhodobé udržení dobré nutrice a rovnováhy vnitřního prostředí
- *nejčastější indikací* jsou akutní stavy, předoperační (7-10dnů) intenzivní příprava, pooperační péče, akutní fáze Crohnovy nemoci, těžký stav malnutrice, syndrom krátkého střeva, jaterní selhání, těžké průjmy, postradiační kolitidy, zvracení
- **kontraindikace:** *dostatečně funkční trávicí trakt, terminální stav pacienta, odmítání nutriční podpory ze stravy nemocného*
- parenterální výživu je možné aplikovat i u pacienta v domácích podmínkách

» možnosti aplikace parenterální výživy

• cestou periferní vény

- určeno ke krátkodobé nutriční podpoře
- nutno aplikovat roztoky s osmolalitou 900-1200 mosmol/l → jinak riziko vzniku flebitid

• cestou centrální žíly

- slouží k dlouhodobé komplexní parenterální výživě
- nejčastěji kanylace v. *subclavia* a v. *jugularis*, konec katetru je umístěn do v. cava inferior
- nutnost dodržování sterilních podmínek ošetřování → ↑ riziko kanylových sepsí

→ pro dlouhodobou parenterální výživu je možné zavést permanентní katetry (vedené podkožním tunelem) nebo je možné implantovat venózní port → tyto způsoby ↓ riziko kanylových sepsí

» systémy podávání parenterální výživy

• systém jednotlivých lahví – multiple bottle systém

- starší způsob podávání parenterální výživy
- vyšší riziko infekce, vyšší spotřeba setů
- podávání jednotlivých substrátů vede ke zhoršené utilizaci → častější vznik inkompatibility při nedodržení koncentračních poměrů infuzních směsí

• systém All-in-one

- o v jednom vaku jsou smíchány tuky, cukry, aminokyseliny, vitamíny, stopové prvky a minerály
- o existují firemně připravované vaky nebo se připravují individuálně pro konkrétního pacienta
- o systém zaručuje *lepší utilizaci živin, nižší výskyt metabolických komplikací a menší riziko infekce*

77. PORUCHY Z NEDOSTATKU VITAMÍNŮ A STOPOVÝCH PRVKŮ

- nezbytná součást stravy
- vitaminy bývají součástí některých koenzymů
- většina malnutričních a katabolických pacientů má ↑ potřebu vitamínů
- některé vitamíny jsou důležité v regulaci imunitní odpovědi, k zlepšenému hojení a k reparaci tkání

vlastnosti vitamínů a stopových prvků

- pravidelná součást výživy - pokud nejsou přítomny, tak působí patol. změny
- deficit mikronutrientů vede k strukturním, biochemickým a funkčním abnormalitám
- **adekvátní suplementace zajistí normalizaci charakteristických patol. změn**
- důležitým údajem u mikronutrientů jsou jejich doporučené denní potřeby RDA → jde o dávku mikronutrientu, která kryje potřebu u zdravých osob za normálních životních podmínek

VITAMÍNY

1. rozpustné v tucích

» vitamín D «

- steroidní prohormon
- ve dvou účinných formách – ergokalciferol (D2) a cholekalciferol (D3)
- v organismu je pak dvakrát hydrolyzován – v játrech a posléze v ledvinách na aktivní formu 1,25-dihydroxycholekalciferol
- hladina regulována zpětnovazebně a parathormonem
- je nezbytný pro **normální metabolismus hlavních minerálů (Ca, P, Mg) a pro růst a diferenciaci buněk**
- **cholekalciferol (D3)** je syntetizován působením ultrafialového světla na 7-DH-cholekalciferol **v kůži**
- **aktivní forma se tvoří v játrech a ledvinách vlivem parathormonu**
- v plazmě je vázán na **specifický α-globulin**
- zásoby v tukové tkáni vystačí na několik měsíců
- **akutní deficit se objeví při akutní renální insuficienci**
- chronický deficit způsobuje křivici a osteomalácii
- parenterální výživa déle než 2 měsíce může vést k hyperkalcémii, hyperkalciurii, ztrátě kostní hmoty a bolestem v kostech
- suplementace vitamínu D v dávce 5 ug denně se provádí liposolubilní vitamínovou směsí pro parenterální výživu
- dostatečná suplementace při enterální výživě je 10 ug
- suplementaci **monitorujeme** měřením **kalcémie, fosfatémie a alkalické fosfatázy** v séru a vylučováním kalcia a fosforu do moči
- přesné prověření deficitu provádíme stanovením 1,25-dihydroxy-D₂

» vitamín A « (retinol)

- antioxidant, má význam pro buněčnou proliferaci a proces vidění
- je transportován **v lipoproteinech ze střeva do jater**
- v oběhu je vázán na protein vázající retinol a prealbumin
- deficit se projevuje při nedostatečné suplementaci u infekčních a zánětlivých procesů
- hlavní příznaky deficitu: **šeroslepost a xeroftalmie**

» vitamín E «

- jde o skupinu 7 sloučenin – **tokoferolů** → jsou velmi **silnými antioxidanty** → zabraňují peroxidaci mastných kyselin v buněčných membránách a podporují integritu a stabilitu buněčných membrán, mají protizánětlivý účinek a modulují imunitní odpověď
- hlavní aktivní složka je **α-tokoferol** → je transportován v plazmě v lipoproteinech LDL a HDL
- deficit se projevuje u **hyperkatabolismu, sepse, u ARDS, při malabsorpci a dlouhodobé parenterální výživě s nedostatečnou suplementací**
- karence se projevuje **myopií, hemolýzou, ataxií, poruchami vidění a poruchami fertility**

» vitamín K «

- **K₁ (fytochinon)** – pochází z rostlin v potravě
- **K₂ (metachinon)** – pochází z bakterií střevního traktu
- k poruše syntézy dochází při změně bakteriální flóry tračníku
- k poruše resorpce dochází při malabsorpčních stavech, vstřebává se pouze se žlučovými kyselinami
- deficit se vyvíjí při změnách střevní flóry, **zejm. při ATB terapii**, dále při **malabsorpci a poruchách utilizace při jaterní insuficienci**
- nedostatek – poruchy koagulace a hemoragické komplikace (nutný pro syntézu f. II, VII, IX a X)

2. vitamíny rozpustné ve vodě

» vitamín B₁ « (thiamin)

- prekurzor dekarboxylázy kyseliny pyrohroznové
 - denní potřeba je 1-2 mg → potřeba se ↑ při závažných chorobách, diabetu, infekcích, alkoholismu
 - deficit se vyskytuje při dlouhodobějším hladovění a nedostatečném hrazení **v průběhu umělé výživy**
 - deficit se u kriticky nemocných manifestuje již za 14 dní zhoršením utilizace glukózy, laktacidózou, neuropatií a zvýšenou mortalitou → denní potřebu ↑ o 0,5 mg na 4,2 MJ (1000 kcal) výživy a u nemocných ve stresu **přidáváme parenterálně** 50-250 mg 1x týdně
 - klinický obraz deficitu:
 - **srdeční forma beri-beri**
 - akutně se projevuje jako **Wernickeho encefalopatie**, která je spojená s **poruchou vědomí a kómatem**
 - tzv. **suchá forma beri-beri = polyneuropatie** → projevuje se slabostí a atrofií svalstva, areflexií, postižení vyšších nervových center se projevuje ataxií a zmateností
 - diagnostika deficitu:
 - **stanovení transketolázové aktivity erytrocytů před podáním thiaminu a po jeho podání** → rozdíl mezi aktivitami před suplementací a po suplementaci je při deficitu **větší než 25%**
- plazmatická koncentrace thiaminu je 25 – 70 ug/l
→ výrazným ↑ hodnot pyruvátu a laktátu po zátěži glukózou

» vitamín B₂ « (riboflavin)

- je odpovědný **za transport vodíku** → **má význam pro normální oxidační metabolismus**
- deficit vzniká u pacientů se ↑ energetickou potřebou
- klinické příznaky deficitu:
 - **angulární stomatitida**
 - **seboroická dermatitida**
 - **anémie**
- diagnostika deficitu:
 - měření aktivity **erytrocytární glutathionreduktázy podáním riboflavinu** před aktivací flavinadenindinukleotidu a po této aktivaci → pro deficit svědčí rozdíl mezi oběma hodnotami větší než 60%
 - stanovení koncentrace riboflavinu v krvi a moči → méně spolehlivé

» vitamín B₆ « (pyridoxin)

- 3 formy: **pyridoxin, pyridoxal a pyridoxamin**
- všechny formy **jsou v játrech měněny na aktivní pyridoxalfosfát** → **potřeba B6 stoupá se stoupajícím přívodem aminokyselin** → suplementace má značný význam v případech, **kdy zvyšujeme přívod aminokyselinových roztoků při parenterální výživě**
- projevy deficitu: nervové poruchy, dermatitida, cheilitida, průjmy a poruchy trávicího ústrojí, mirkocytární anémie
- průkaz deficitu:
 - **↑ transaminačních dějů v erytrocytech po podání pyridoxalfosfátu** → patologickou hodnotou je rozdíl aktivace transaminačních enzymů více než 150% před přidáním pyridoxalfosfátu a po něm
- stanovení koncentrace pyridoxinu v krvi

» Vitamín B₃ - niacin «

- je součástí tkáňového nikotinamidindinukleotidu (**NAD**) a nikotinamidindinukleotid-fosfátu (NADP)
- projevy deficitu: slabost, dermatitida, diatese, demence až kóma (**nemoc tří D = pelagra**), může se podílet na rozvoji encefalopatie u malnutričních pacientů léčených parenterální výživou

» kyselina listová «

- aktivní formou kyseliny listové je metyltetrahydrofolová kyselina → folát se účastní **přenosu metylových skupin**
- deficit se vyskytuje u pacientů v kritickém stavu, kteří dostávají **totální parenterální výživu, k akutnímu deficitu dochází u nemocných v sepsi** kombinované s ledvinovou nedostatečností → manifestace anémií a zhoršenou proteosyntézou, která je způsobena deficitem syntézy DNA
- stanovení se provádí **měřením vazné kapacity na transportní protein**

» vitamín B₁₂ « (kobalamin)

- resorbuje se **v terminálním ileu a je transportován transkobalaminem** (I,II,III)
- 90% tohoto vitamínu je uloženo v játrech
- podílí se na regeneraci kyseliny listové, důležitá je **syntéza methioninu a cholinu**
- projevy deficitu: **megaloblastová anémie, neurologické komplikace (syndrom zadních a postranních míšních provazců, poruchy hlubokého čítí, posturální poruchy a spastická ataxie)**
- k deficitu dochází při změně mikrobiální flóry v distálním ileu, popř. při distální ileitidě

» biotin «

- koenzym skupiny enzymů, které zajišťují karboxylační reakce
- deficit se vyskytuje při nadměrném požívání **avidinu v syrových bílcích**
- projevy deficitu: **dermatitida, nauzea, zvracení, mentální deprese a alopecie**
- při těžším deficitu se objevují známky myopatie
- je **syntetizován bakteriemi v tlustém střevě** → denní exkrese biotinu stolicí je 3-6x větší než příjem potravou

- ke stanovení biotinu se používá **mikrobiologická metoda**
- » **vitamín C « (kyselina askorbová)**
- podílí se na **hydroxylačních reakcích**, účastní se syntézy kolagenu
- zásoba vystačí při normálních podmínkách **na 30-40 dnů**
- deficit se projevuje při **↑spotřebě** (trojnásobné zvýšení při polytraumatu, popálení a syndromu multiorgánové dysfunkce), při těžkém stavu (sepe, multiorgánová dysfunkce) → zásoby mohou být **vyčerpány již za 48 hodin !!**
- nedostatek vitamínu C = skorbut (kurděje), v praxi pouze mírné formy avitaminózy C
- projevy deficitu: slabost, svalové bolesti, krvácení, sklon k infekcím a zhoršení rezistence proti infekci, dále je pozorováno zhoršené hojení a vytváření málo pevných jizev
- ukazatelem zásob je stanovení kyseliny askorbové v leukocytech nebo krevních destičkách

ESENCIÁLNÍ ANORGANICKÉ MIKRONUTRIENTY (stopové prvky)

» zinek «

- významná úloha v **některých mechanismech acidobazické rovnováhy**, je součástí **karboanhydrázy**, ovlivňuje kostní a jaterní metabolismus cestou **alkalické fosfatázy**, je důležitý v **proteosyntéze, růstu a obnovování tkání**
- deficit se vyvíjí ve stresu, vlivem rozsáhlejších zánětlivých procesů a při podávání glukokortikoidů
- zinek je z velké většiny vylučován do moči při katabolickém stavu
- deficit zinku je při **malnutrici, alkoholických postiženích jater** (steatóza, alkoholická jaterní cirhóza)
- projevy deficitu:
 - **narušená proteosyntéza** → zhoršení hojení ran, rozpad operačních sutur
 - **typická je perorální dermatitida, alopecie, průjem, drsná kůže**
- nedostatek zinku vede k **imunosupresi**, ke zhoršení funkce T-lymfocytů
- **zinek, železo a měď soutěží o střevní transportní systém**, který je zajišťovaný bílkovinou o malé molekule → tato bílkovina je **jemným regulátorem obsahu zinku a mědi intracelulárně** → vzájemná interakce může ↑ přívodem zinku vyvolat deficit mědi (anémie)
- pro zjištění akutního deficitu se **měří zinek v leukocytech**, chronický deficit se diagnostikuje měřením zinku v kožních adnexech (vlasy, nehty)

» měď «

- podílí se na **přenosu elektronů (cytochromy), zhášení volných kyslíkových radikálů a na širokém rozsahu aktivit dalších enzymů**
- asi 30% přiváděné mědi je resorbováno v trávicím ústrojí → resorpce je limitována přívodem zinku, železa a fytátů
- homeostáza mědi je řízena **játry, ceruloplazminem a exkrecí nadbytku mědi do žluči**
- ke ↑ ztrátám mědi dochází při akutních stavech → při ↑ koncentrace ceruloplazminu v plazmě může dojít i k vzestupu koncentrace plazmatické mědi (k tomu dochází nejčastěji při zánětech v akutních stavech – **ceruloplazmin je jedním z proteinů akutní fáze**) → jestliže po ↑ koncentrace ceruloplazminu nenásleduje ↑ koncentrace mědi → znamená to snížené zásoby mědi v játrech
- chronický deficit se vyskytuje **u dětí s malnutricí**, které jsou krmeny hlavně produkty z kravského mléka
- **projevy deficitu: hypochromní anémie a neutropenie**

» železo «

- **65% celkových zásob železa je obsaženo v krvi, 30% v retikuloendotelovém systému a 5% v proteinech (cytochromy, myoglobin)**
- k akutnímu deficitu dochází při kritických stavech → deplece železa má kontroverzní účinky → ↓ koncentrace plazmatického železa vede ke ↓ množení bakterií při sepsi
- projevy deficitu: anémie a tkáňová hypoxie, potlačení funkce neutrofilů a lymfocytů
- u stabilizovaných pacientů odráží celkové zásoby železa stanovení feritinu, ale nejspolehlivějším ukazatelem je **koncentrace barvitelného železa v kostní dřeni**

» mangan «

- stopový prvek, který je **aktivátorem mnoha enzymů in vitro, ale jeho přesná úloha zatím nebyla jednoznačně definována**
- projevy deficitu: kožní změny, HCHL a anémie
- zatím **neexistuje** spolehlivá metoda hodnocení zásob manganu v těle

» selen «

- nepostradatelná úloha **v antioxidačním systému**
- je resorbován ve formě selenomethioninu a transportován plazmatickými proteiny

- deplece byla prokázána **u pacientů s dlouhodobou parenterální výživou bez suplementace selenu, dále u čínské populace trpící malnutricí**
- projevy deficitu: **kardiomyopatie** (probíhá fatálně, pokud není deficit selenu korigován), reverzibilní myopatie
- biochemická deplece je **častá a bývá spojena s karencí jódu** → může být odpovědná společně s deficitem jódu za **únavový syndrom**

» chróm «

- důležitá úloha v metabolismu **sacharidů a tuků**
- ovlivňuje toleranci glukózy
- velmi špatně se resorbuje z potravy
- při stresu a katabolismu dochází ke **↓koncentraci chrómu** → zvyšuje se jeho exkrece do moči → vylučování chrómu močí je ↑ po velké dávce glukózy a při stresu
- projevy chronického deficitu: glukózová intolerance, ↓ tělesné hmotnosti, periferní neuropatie
- **!! prvními příznaky marginálního deficitu chrómu je zhoršený metabolismus glukózy**

» molybden «

- je součástí většího počtu enzymů v přírodě → klinicky nejdůležitější je **xantinoxidáza**
- účastní se v **metabolismu nukleových kyselin a syntéze proteinu**
- při resorpci a transportu soutěží s mědí a zinkem
- manifestace klinicky významného deficitu : **intolerance aminokyselin** obsahujících síru, zejména při dlouhodobé parenterální výživě, dále vysoký odpad síry do moči, katabolismus a velké ztráty xantinu a hypoxantinu do moči s nízkou koncentrací kyseliny močové
- klinicky se karence projevuje **světloplachostí a tachykardií**
- stanovení molybdenu: přímé měření je obtížné, podezření vyvolává ↓koncentrace kyseliny močové v séru a v moči, vysoké ztráty xantinu, hypoxantinu a síry

78. OBEZITA

- podstatou je nahromadění tukové tkáně v důsledku dlouhodobě pozitivní energetické bilance
- zvětšování adipocytů, ale hlavně zmnožení tukových buněk jejich diferenciací z preadipocytů
- normální podíl tuku u žen do 30 %, u mužů do 20%
- charakter pandemie
- převaha příjmu energie nad jejím výdejem

Tuková tkáň

- u zdravých tvoří asi 1/5 – 1/4 hmotnosti těla, u obézních i více než 1/2
- funkce:
 - zásobárna energie
 - mechanická ochrana organismu
 - tepelný izolátor
 - zdroj adipokinů – většinou patogenní kromě adiponektinu
 - ukládání tuku slouží jako ochrana před postprandiálními vzestupy lipidů
- adipocyty u zdravých postprandiálně absorbují tuky a vydávají spíše ochranné látky
- u obézních, nejsou schopny absorbovat tuky, a ty se pak ukládají např. v játrech, pankreatu, cévách, příčně pruhované svalovině

Etiologie

- kombinace faktorů zevních a genetických
- pozitivní energetická bilance
- přejídání – kvantitativní i kvalitativní
- nízký příjem vlákniny
- nedostatečná fyzická aktivita
- nízká porodní hmotnost
 - » dědičné faktory
 - chuť na sladké a tučné
 - pohyb
 - **aktivita lipázy**
 - schopnost spalovat sacharidy a tuky (určení dle respiračního koeficientu)
 - citlivost k inzulinu

» **iatrogenní obezita**

→ po léčbě: **lithium, inzulin, perorální antidiabetika, glukokortikoidy, estrogeny, tyreostatika, β-blokátory, antiepileptika**

Typy

- androidní – centrální, převaha abdominálního tuku, významný rizikový faktor pro rozvoj metabolického syndromu, riziko při obvodu pasu u mužů >94, u žen >80cm
 - provázena metabolickým syndromem – syndrom X = Reavenův syndrom
 - ↑ triacylglyceridy
 - ↓ HDL
 - ↑ inzulin
 - inzulinorezistence
 - hypertenze
- gynoidní – převaha podkožního tuku, stehna, hýždě

Vyšetření

- anamnéza – historie vývoje tělesné hmotnosti
 - rozbor stravovacích zvyklostí
 - dosavadní léčba obezity
 - OA, RA
- laboratorní vyšetření
 - glykémie nalačno
 - sérová koncentrace celkového cholesterolu
 - HDL – cholesterol
 - triacylglyceroly
 - aktivity jaterních enzymů (ALT, GMT, ALP)
 - koncentrace bilirubinu
 - urikémie
 - koncentrace urey
 - kreatinin
 - vyšetření moči
- klinické vyšetření – stanovení tělesné hmotnosti, výšky a změření obvodu pasu
 - obtížný pohmat a poklep, komplikace s měřením krevního tlaku
- pomocná vyšetření – intolerance glukózy, hepatopatie

- bioimpedanční metody – výpočet podílu tukové tkáně měřením odporu při průchodu střídavého proudu
- stanovení energetického výdeje – nepřímá kalorimetrie → ta nám umožňuje pomocí respiračního kvocientu posoudit využití energetických substrátů
 - **blíží-li se k 1** → **spalovány hlavně sacharidy**
 - blíží-li se k 0,7 → spalovány hlavně tuky
- BMI – podíl tělesné hmotnosti a druhé mocniny tělesné výšky v metrech
 - 18,5 – 24,9 norma
 - 25,0-29,9 – nadváha
 - 30,0 – 34,9 – 1. stupeň obezity
 - 35,0 – 39,9 – 2. stupeň
 - 40,0 a více – 3. stupeň

Komplikace

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> – mechanické – bolesti v zádech <ul style="list-style-type: none"> ○ úrazy ○ artrózy ○ syndrom spánkové apnoe ○ varixy, intertrigo ○ poruchy hojení ran ○ otoky ○ hypertrofie srdce | <ul style="list-style-type: none"> – metabolické – inzulinová rezistence <ul style="list-style-type: none"> ○ diabetes II. typu ○ dyslipoproteinémie ○ ICHS ○ hypertenze ○ poruchy menstruačního cyklu ○ hirsutismus ○ syndrom spánkové apnoe |
|---|--|

Terapie

- dieta – navození negativní energetické bilance, úprava stravovacího režimu
 - pravidelnost v jídle – 3-6 jídel denně
 - rovnoměrné rozdělení energie a sacharidů
 - vláknina, vitaminy, minerální látky
 - snížení obsahu tuků
 - obvykle hodnoty okolo 6000 kJ/den
- zvýšení fyzické aktivity – v závislosti na zdravotním stavu
- psychoterapie – psychologické pozadí vzniku obezity
 - individuální, skupinová
- chirurgická terapie – u BMI >40, nebo u přítomnosti komorbidit
 - restriktivní – ovlivňují množství přijaté potravy, bandáž žaludku a tubulizace žaludku
 - malabsorpční – vyřazení části tenkého střeva a omezení plochy pro resorpci živin
 - kombinované . biopankreatická diverze
- farmakoterapie
 - centrálně působící anorektika – perenterální (KI těžší hypertenze)
 - sibutramin – inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu v CNS, ale kvůli zvýšené mortalitě není registrován
 - blokátory vstřebávání živin – orlistat – váže se na střevní lipázu, čímž brání vstřebávání části tuku
 - léčiva ovlivňující hmotnost určená k léčbě jiných onemocnění
 - antidepressiva
- obezita 2 a 3 typu zvyšuje mortalitu a dvojnásobně

» energetický příjem

- závisí na skladbě potravy
- tuky – nejdůležitější role v rozvoji obezity, ukládají se do zásob
 - sacharidy – zásoba ve formě **glykogenu** → velmi omezené
 - bílkoviny
 - vláknina
 - alkohol – oxidace alkoholu potlačuje spalování jiných energetických zdrojů

» energetický výdej

- **klidový** → 50-70% za den
- **postprandiální** – spojen s trávením a metabolismem → 10% za den
- **pohyb** → 20-40% za den

Léky vyvolávající obezitu

- neuroleptika – lithium, klopazin, olanzapin, chlorpromazin, haloperidol, risperidon

79. ATEROSKLERÓZA A HYPERLIPOPROTEINÉMIE (DIAGNOSTIKA, KLASIFIKACE A LÉČBA)

ATEROSKLERÓZA

= degenerativní onemocnění cévní stěny

- imunitně zánětlivý proces, který je odpovědí na poškození intimy
- dlouhodobý proces, při kterém dochází k tuhnutí cévní stěny následkem ukládání tukových látek z krve → cévy tvrdnou, jejich stěna se ztlusťuje → vznikají aterosklerotické pláty, které zužují průsvit cévy a brání tak normálnímu průtoku krve
- klinicky se manifestuje závažnými komplikacemi jako ICHS, CMP nebo ICHDK

» etiologie

- multifaktoriální
- z mnoha teorií jsou 2 teorie nejrozšířenější:
 - lipidová hypotéza → hlavní a prvotní příčinou je *infiltrace cévní stěny lipidy* → nejvýznamnější úlohu mají lipoproteiny o nízké denzitě (LDL), které pronikají přímo do endotelu artérií
 - Rossova teorie o poškození endotelu → základem je poškození endotelu → na něm *adherují trombocyty*, které uvolňují PDGF → proliferace buněk hladkých svalů a ↑ syntézy extracelulární matrix z elastických vláken, kolagenu a proteoglykanů → *následující aktivace monocytů* (resp. makrofágů) vede k další progresi aterosklerózy; akumulace lipoproteinů je teprve sekundární

→ „jednotná hypotéza“ – spojuje lipidové a endotelové aspekty

- poškození endotelu:
 - *mechanické* (např. arteriální hypertenzí) → může vést k morfologickým změnám, ale funkce endotelu může být poškozena i při zachování morfologie
 - dále k poškození mohou vést i *imunologická působení*, působení různých *toxinů* (např. *nikotinu*), *virů*, *bakterií* a *hlavně přímé působení LDL*
- nepoškozený endotel má velkou antiagregační schopnost → při poškození dochází na jeho povrchu k agregaci destiček → z nich se pak uvolňuje PDGF, který stimuluje proliferaci buněk hladkých svalů
- poškozeným endotelem *mnohem lépe pronikají lipidy a lipoproteiny*, které masívně infiltrují cévní stěnu

» patogeneze

→ prvním signálem rozvoje aterosklerózy je porucha funkce endotelu – tzv. endotelová dysfunkce

→ endotel

= jednovrstevná výstelka všech krevních cév

- mechanická bariéra → umožňuje transport některých látek z krve
- má také metabolické a sekreční vlastnosti

» 3 základní formy aterosklerózy

• tukové proužky • (fatty streaks)

- nejčastější forma aterosklerózy
- vyskytují se běžně již v dětském věku
- jsou hlavně v intímě velkých cév
- makroskopicky jsou žluté barvy a neprominují do lumina artérie → *neovlivňují významně průtok krve*
- základními buněčnými elementy v prouzcích jsou *pěnové buňky*, které vznikají buď z makrofágů (ty jsou původem z monocytů) nebo z buněk hladkých svalů; dalšími buněčnými elementy jsou *T-lymfocyty (CD4, CD8)*
- nejsou zcela stabilním a definitivním poškozením cévní stěny → během života se mohou dále vyvíjet v další formy nebo může dojít k jejich regresi

• fibrózní pláty • (ateromy)

- jsou větší než tukové proužky, ostře ohraničená ložiska ve stěně cév, tužší, někdy mají *až chrupavčitou konzistenci*
- prominují do lumina artérií → vzniká *částečná nebo úplná obstrukce*
- makroskopicky jsou bledě šedé
- v plátech se nechází *velké množství proliferujících buněk hladkých svalů a makrofágů v různém stupni přeměny v pěnovou buňku, také zde najdeme i lymfocyty*
- hlubší vrstvy plátu mohou podléhat *nekróze* → nekrotická ložiska mohou kalcifikovat

• komplikované léze •

- vznikají z fibrózních plátů masívní kalcifikací a těžkými degenerativními změnami (ulcerace, ruptura)
- jsou místem *adherence trombocytů, agregace, trombózy a současné organizace trombu* → trombóza je pak příčinou náhlého cévního uzávěru
- makroskopicky odpovídají fibróznímu plátu s následnými změnami v důsledku trombózy a přítomnosti erytrocytů

→ stabilní plát

- má nízký obsah tuků a nemá tendenci k ruptuře
- postupně zužuje cévní lumen → vznik *typických námaňových stenokardií* při angině pectoris

→ nestabilní plát

- je bohatý na lipidy a často při okraji praská → umožňuje tak vznik trombózy, která se projeví akutní cévní příhodou
- je odpovědný za *nestabilní anginu pectoris* a za vznik IM

» rizikové faktory

RIZIKOVÉ FAKTORY ATEROSKLERÓZY
» neovlivnitelné rizikové faktory «
• osobní anamnéza (ICHS nebo jiná atero manifestace) • genetické faktory • pohlaví (↑ riziko u mužů) • věk (↑ riziko u mužů nad 45 let, u žen nad 55 let)
» ovlivnitelné rizikové faktory «
• hyperlipoproteinémie • kouření cigaret • arteriální hypertenze • porucha sacharidové tolerance - diabetes mellitus - hyperinzulinismus • obezita centrálního typu • nedostatek tělesné aktivity • ↑ hladina homocysteinu
» negativní rizikové faktory «
• HDL-cholesterol <u>nad 1,6 mmol/l</u> (čím vyšší hodnota, tím lépe)

HYPERLIPOPROTEINÉMIE

= skupina metabolických onemocnění hromadného výskytu

- je charakterizována ↑ hladinami lipidů a lipoproteinů v plazmě
- jsou důsledkem ↑ syntézy nebo ↓ katabolismu částic, které transportují cholesterol a triacylglycerol v plazmě
- často po léta probíhají zcela asymptomaticky, někdy může u nemocných zjistit výskyt *šlachových nebo kožních xantomů*, *xanthelasma palpebrarum* a *arcus lipoides corneae*
- hyperlipoproteinémie je jeden z nejzávažnějších rizikových faktorů *předčasné aterosklerózy a jejích komplikací* (AIM, aterosklerotické postižení karotid a mozkových tepen, CMP nebo ICHDK)
- některé formy hyperlipoproteinémií, které jsou provázené enormním ↑ *cholesterolu a triacylglycerolů*, jsou navíc ještě spojeny s rizikem vzniku akutní hemoragické pankreatitidy

!!! ↑ hladina tuků v krvi, která je rizikem pro kardiovaskulární onemocnění, nemusí být vůbec ve vztahu k množství podkožního tuku !!! → hyperlipoproteinémie (zvýšení tuků v krvi) není obezita !!!

» lipidy, lipoproteiny a apolipoproteiny

- v plazmě člověka se nachází *cholesterol, triacylglyceroly, fosfolipidy a mastné kyseliny* → jejich transport plazmou je umožněn pouze ve formě specifických částic – lipoproteinů – v nich jsou tuky vázány na bílkoviny = lipoproteinové částice jsou tedy tvořeny *tukem a bílkovinou* - tato bílkovina se nazývá apolipoprotein
- hlavní funkce apolipoproteinů v tukovém metabolismu:
 - jsou *kofaktory enzymů účinných v lipoproteinovém metabolismu*
 - zprostředkují vazbu lipoproteinové částice na specifické receptory
 - jsou strukturální bílkoviny lipoproteinových částic
 - účastní se přenosu nebo výměny lipidových částic mezi jednotlivými lipoproteiny
 - jsou významnými markery rizika předčasné manifestace ICHS

» klasifikace

- primární
- sekundární
- hypercholesterolémie
- kombinované hyperlipidémie (smíšené)
- hypertriacylglycerolémie

A) FAMILIÁRNÍ HYPERCHOLESTEROLÉMIE

- AD dědičné onemocnění
 - *příčinou je porucha funkce (počtu) LDL receptorů* → postižení jedinci *netvoří žádné LDL-receptory nebo je tvoří normálně* → receptory ale nejsou transportovány na povrch buňky a nemohou se funkčně uplatnit; další možnou poruchou je *porucha vazby LDL receptoru na lipoproteinovou částici*
 - 2 formy: homozygotní a heterozygotní
- » typický laboratorní nález → *izolované ↑ hladiny cholesterolu v plazmě při normální nebo jen hraničně ↑ koncentraci triacylglycerolů*

- heterozygoti: cholesterol 7-10 mmol/l
- homozygoti: cholesterol 15-30 mmol/l

» *klinický obraz*

- **heterozygoti**

- většinou nemají po dlouhá léta žádné příznaky choroby
- manifestace ve věku okolo 30 let → *arcus lipoides corneae, xanthelasma palpebrarum nebo šlachová xantomatóza*
- nejzávažnějším projevem manifestace je ICHS ve věku 30-50 let → k *akceleraci aterosklerózy* dochází na koronárním řečišti a na velkých tepnách dolních končetin a na karotidách

- **homozygoti**

- jsou těžce postiženi už od dětství
- ICHS se manifestuje v útlém dětství → většina z nich *umírá na akutní infarkt myokardu do 20 let*
- klinickým projevem hypercholesterolemie je *přítomnost šlachových i kožních xantomů v dětském věku*

» *terapie*

- obtížná, na dietní opatření pacienti reagují ↓ cholesterolu pouze o 5-10% → proto většinou farmakoterapie

B) FAMILIÁRNÍ KOMBINOVANÁ HYPERLIPIDÉMIE

- nejčastější geneticky podmíněná porucha metabolismu lipidů
- projevuje se *↑ hladinou cholesterolu a/nebo triacylglycerolů* → obvyklým nálezem je *↑ koncentrace LDL a VLDL v plazmě + ↑ hladiny apolipoproteinu B*
- příčinou je *abnormálně vysoká syntéza apolipoproteinu B* v játrech provázená zvýšenou produkcí VLDL a vznik tzv. „malých denních“, aterogenních LDL
- *je velmi častou příčinou ICHS* → nejméně 10% nemocných prodělá akutní infarkt myokardu do 60 let
- *terapie:*
 - dietní opatření
 - farmakoterapie
 - **fibráty**
 - při nižší koncentraci triacylglycerolů podáváme statiny nebo kombinaci statinu a fibrátu

C) FAMILIÁRNÍ HYPERTRIACYLGLYCEROLÉMIE

- *AD* dědičné onemocnění
- v rodinách s tímto onemocněním je *2x vyšší úmrtnost na akutní infarkt myokardu*
- u pacientů s hypertriacylglycerolémií je *vyšší výskyt ICHDK*
- *terapie:*
 - dietní léčba → omezení tuku, ale i sacharidů, *zákaz alkoholu (včetně piva) !!!*

D) SEKUNDÁRNÍ HYPERLIPOPROTEINÉMIE

- vznikají jako důsledek určitého základního onemocnění, které alteruje lipidový a lipoproteinový metabolismus → tím vede ke *↑ cholesterolu a/nebo triacylglycerolu v séru*

» sekundární hyperlipoproteinémie «	
• diabetes mellitus	• cholestáza
• hypothyreóza	• mentální anorexie
• nefrotický syndrom	• alkohol (Zieveho syndrom)
• chronická renální insuficience	

- hyperlipoproteinémie může být také *průvodním příznakem* některých dalších onemocnění:
 - lupus erythematosus
 - Akromegalie
 - dysgamaglobulinémie
 - glykogenóza
- hyperlipoproteinémií mohou způsobit i některá *léčiva* → *anabolika, gestageny, některé β-blokátory, kortikoidy, ...*
- *terapie:*
 - nejdůležitější je odstranit vyvolávající příčinu základního onemocnění
 - nedaří-li se terapie základního onemocnění, postupujeme v terapii podobně jako u poruchy geneticky podmíněné (viz výše)
- *!! u starších žen* při nálezů hyperlipoproteinémie je nutné *vždy vyšetřit TSH* k vyloučení hypothyreózy, která bývá velmi častou příčinou zejména *izolované hypercholesterolemie*
- v *dětském věku* je hyperlipoproteinémie *průvodním jevem u hepatopatií a nefrotického syndromu*

E) » terapie hyperlipoproteinémií

- *komplexní* → zahrnuje změny životního stylu jako režimová opatření a dietní opatření, komplexní ovlivnění všech rizikových faktorů → u většiny se ale neobejdeme bez farmakoterapie

→ režimová opatření

- **zákaz kouření !!!**

- nekuřák má výrazně nižší riziko ICHS
- u kuřáků často prokazovány vyšší LDL-CH a nižší HDL-CH

- **pravidelná fyzická aktivita**

- aerobní cvičení 20-30 minut 4-5x týdně nebo 45-60 minut 2-3x týdně
- doporučuje se běh, indický běh, procházky rychlou chůzí, jízda na kole nebo doma na ergometru, běh na lyžích, plavání, veslování, intenzivní tanec

→ dietní opatření

- **racionální dieta !!!**

- restrikce joulů, má-li pacient nadváhu
- ↓ obsahu všech tuků v dietě → *preferujeme nenasycené tuky*
- obsah cholesterolu by neměl být vyšší než 300 mg/den
- ↑ *obsahu vlákniny*
- ↑ *konzumace potravin s patřičným obsahem některých vitamínů* s předpokládaným antioxidačním účinkem → doporučená dávka ovoce a zeleniny je **400 g/den**
- pacienti s hypertenzí by měli omezit sůl na **7-8 g/den**
- je třeba vyloučit nadměrnou konzumaci alkoholu
- uvedená dietní a režimová opatření by měla vést k dosažení limitu normální hmotnosti = **BMI do 25 (kg/m²)**

→ farmakoterapie

- **hypolipidemia** můžeme rozdělit do 2 skupin:

- **léky ovlivňující především cholesterol**
- **léky ovlivňující cholesterol i triacylglyceroly**

- **statiny** •

- *simvastatin (Zocor) pravastatin (Lipostat) fluvastatin (Lescol) atorvastatin (Sortis) cerivastatin (LipoBay)*
- sníží cholesterol v krvi tím, že blokuje jeho nitrobuněčnou syntézu → důsledkem ↓ syntézy cholesterolu v buňce je ↑ *exprese LDL receptorů* s následným ↑ *vychytávání LDL z plazmy*
- indikovány hlavně u pacientů s *izolovanou hypercholesterolémií*
- po podání statinů dochází ke *zlepšení endotelové funkce a ke stabilizaci aterosklerotického plátu* – *podání u komplikované AP...*

- **pryskyřice** •

- = sekvestranty žlučových kyselin, nevstřebatelné pryskyřice nebo iontoměniče
- *cholestyramin (Questran, Questran light) kolestipol (Colestid sáčky 5g)*
- *jsou nevstřebatelné z trávicího ústrojí*
- *přerušují enterohepatální cyklus žlučových kyselin*
- v důsledku ↑ potřeby cholesterolu na jejich novou syntézu se ↑ *aktivita a počet LDL-receptorů*
- základní indikací je *izolovaná hypercholesterolémie*
- jako jediné je mohou bez rizika užívat *děti i ženy ve fertilním věku*
- přerušení enterohepatálního cyklu a ↓ koncentrace žlučových kyselin v séru někdy využíváme k symptomatické terapii úporného pruritu při obstrukčním ikteru

- **fibráty** •

- nejčastěji užívaná hypolipidemia
- ↓ *koncentraci triacylglycerolů* + ↓ *hladinu celkového cholesterolu* a LDL-CH
- po terapii fibráty je udáváno i ↑ *hladiny HDL-CH*
- *fenofibrát (Lipanthyl 200M) gemfibrozil (Gevilon tbl. 450mg) bezafibrát (Regadrin tbl. 200mg) ciprofibrát (Lipantor tbl. 100mg)*
- nejdůležitějším efektem je ↑ aktivity lipoproteinové lipázy → dochází tak k urychlení katabolismu VLDL
- fibráty také ↓ *syntézu VLDL v játrech* a také ↓ *syntézu mastných kyselin*
- indikace s nejvýraznějším efektem je u *kombinovaných hyperlipoproteinémií* s vyšší hladinou cholesterolu a triacylglycerolů a u *hypertriacylglycerolémií*

- **estrogeny** •

- neřadí se mezi klasická hypolipidemia
- jejich podání je indikováno jako substituční terapie *pouze u postmenopauzálních žen s hyperlipoproteinémií !!!*
- ↓ *hladinu LDL* tím, že ↑ *clearance LDL částic z plazmy* → po podání estrogenu se ↑ *počet LDL-receptorů* v hepatocytech, stoupá koncentrace HDL-cholesterolu a apolipoproteinu A
- forma aplikace: perorální nebo transdermální
- nepříznivý efekt estrogenů: ↑ *rizika rakoviny endometria* → ke snížení tohoto rizika je důležité pravidelné gynekologické sledování a prevence tumoru prsu

» kombinovaná terapie

- **kombinace 2 a více hypolipidemik**

- výhody:

- ↑ účinku monoterapie
- dosažení co nejpříznivějších změn ve spektru lipoproteinů (pokles LDL-CH a zároveň vzestup HDL-CH)
- eliminace nepříznivého vlivu monoterapie (např. pryskyřice ↑ triacylglyceroly)
- ↓ výskytu nežádoucích účinků při nižší dávce jednotlivých léků
- snížení ceny (lepší kombinace 2 léků v nižší dávce než zvyšování dávky drahé monoterapie)

- nevýhody:

- specifické komplikace kombinované terapie, nežádoucí účinky (těžké myopatie až rabdomyolýza s akutním selháním ledvin)
- vyšší cena

» *výběr hypolipidemika pro jednotlivé typy hyperlipoproteinémií*

<i>izolovaná hypercholesterolémie</i>	<i>kombinovaná hypercholesterolémie</i>	<i>hypertriacylglycerolémie</i>
• statiny • pryskyřice • fibráty (při lehčí formě HCHL)	• lékem volby jsou fibráty + kyselina nikotinová (ta je na našem trhu nedostupná → podává se acipimox) • statiny (neovlivňují příliš TG, doporučuje se podávání pouze u pacientů, kteří mají hladinu TG do 4 mmol/l)	• respektování diety • lékem volby jsou fibráty, event. acipimox

→ u vysoce rizikových pacientů nebo u pacientů s ICHS by měla být terapie nejagresivnější X v primární prevenci stačí mírnější kritéria pro zahájení léčby

!!! u každého nemocného postupujeme individuálně !!!

→ péče o pacienty s hyperlipidémií je komplexní – patří sem i racionální ovlivnění hypertenze, diabetu, obezity a dalších současně se vyskytujících onemocnění, důležitá je i adekvátní terapie ICHS nebo komplikací aterosklerózy

80. DIABETES MELLITUS (PATO FYZIOLOGIE, DIAGNOSTIKA A LÉČBA)

81. LÉČBA DIABETES MELLITUS

82. AKUTNÍ KOMPLIKACE DIABETES MELLITUS (DIAGNOSTIKA A LÉČBA)

83. CHRONICKÉ KOMPLIKACE DIABETES MELLITUS

- chronické onemocnění postihující celý organismus
- heterogenní chronické onemocnění, při němž organismus není schopen zpracovávat glukózu jako za fyziologického stavu v důsledku absolutního nebo relativního nedostatku inzulínu
- projevy – hyperglykemie a změny metabolismu sacharidů, lipidů a proteinů
 - zvýšená glykémie a glykosurie
 - ... normoglykémie: 4,8 – 5,2 mmol/l

» *Langerhansovy ostrůvky pankreatu*

- *A-buňky* → glukagon
- *B-buňky* → inzulín
- *D-buňky* → somatostatin
- *PP-buňky* → pankreatický polypeptid

» inzulín

- lidský, hovězí, vepřový
- stimulace vagu ↑ sekreci inzulínu → tomu lze zabránit atropinem
- stimulace sympatiku *inhibuje uvolnění inzulínu*
- syntetizován ve formě pre-proinzulinu, skladován jako proinzulin
- před sekrecí se odštěpí C-peptid
- poločas inzulínu asi 3-5 minut, denně uvolněno asi 30-40 jednotek inzulínu – ½ je bazální sekrece, zbytek stimulovaná

» glukagon

- glykogenolýza jaterního glykogenu
 - lipolýza triacylglycerolů tukové tkáně
 - proteolýza (hlavně svalové proteiny)
- je to regulační hormon inzulínu!!
 - fyziologicky se uplatňuje při hladovění
 - patologicky se uplatňuje při hypoglykémii

Projevy:

- absolutním nebo relativním nedostatkem inzulínu dochází k hyperglykémii
- po dosažení ledvinního prahu (10 mmol/l) se začne glukóza objevovat v moči, kde jako osmoticky aktivní látka váže vodu – dehydratace
- katabolické děje – proteolýza, lipolýza, glykogenolýza
- žízeň, polydipsie, polyurie, dehydratace, únava, slabost, neostře vidění, hubnutí, bolesti břicha (diabetická pseudoperitonitida)

Klasifikace:

- DM I. typu
- DM II. typu
- specifické typy diabetu –
- Gestační diabetes – vzniká v těhotenství, po šestinedělí mizí, oGTT mezi 24 – 28. týdnem, případná léčba inzulínem, perorální antidiabetika jsou KI
- Hraniční poruchy glukózové homeostázy – prediabetes, glykemie 5,6 – 6,9 mmol/l, porušená glukózová tolerance – nalačno <7,0 mmol/l a 7,8-11,0 mmol/l ve 120. minutě

Diagnostika

- typické klinické příznaky – žízeň, polyurie, polydipsie
- vyšetření glykemie – náhodná glykemie během dne 11 mmol/l, nebo po osmihodinovém lačnění vyšší než 7,0 mmol/l
- oGTT – ve 120 minutě >11,0 mmol/l
- laboratorní vyšetření:
 - glykemie, glykemické profily
 - ukazatele dlouhodobé kompenzace – fruktosami (14 – 16 dnů), vykovaný hemoglobin (6-8 týdnů, normální hodnoty 2,8-4,0%)
 - albuminurie
 - koncentrace inzulínu a C-peptidu

DIABETES MELLITUS I. TYPU

- nastupuje v dětství náhle se zřetelnými projevy včetně ketoacidózy, kdežto v dospělosti (LADA) nebo ve stáří nastupuje pozvolna, proto může být zaměněn za DM II. typu

» patogeneze

- *absolutní nedostatek inzulínu* → díky pomalu probíhající destrukci B-buněk pankreatu autoimunitně vzniklým zánětem (protilátky proti ostrůvkovým buňkám, nebo jejich antigenům)
- důsledkem je *neexistence B-buněk pankreatu*, které produkují inzulín
- *vývoj autoimunitní inzulitidy*
- genetická predispozice – nositelé *HLA antigenů DR3 a DR4, B8 a B15*
- spouštěcí mechanismy AI zánětu – virová infekce (obvykle enteroviry), které vyvolají nespecifické poškození B-buněk, z nichž se uvolní intracelulární peptidy (např. proinzulin), které nejsou normálně dostupné imunitnímu systému – začnou se tvořit protilátky
- je-li přítomna genetická predispozice, je inzulitida agresivní
- protilátky stanovené v séru – anti-GAD (proti dekarboxyláze kyseliny glutamové) a IA-2Ab (proti tyrosinkináze)
- manifestace diabetu (zničeno nad 80% B-buněk) → často následek větší fyzické zátěže, psychické zátěže, při infekci → po odeznění zátěže může dojít ještě na několik měsíců k normalizaci stavu a produkovaný inzulín ještě organismu stačí
- plná závislost na inzulínu substitucí

» klinický obraz

- *vážné přesun glukózy z ECT → do ICT buněk*
- koncentrace glukózy v ECT stoupá → stoupá osmolalita ECT
- zvýšená nabídka osmoticky aktivních látek v ledvině → *osmotická diuréza* a polyurie → vede ke ztrátě ECT → dehydratace
- ztráta ECT vede k dehydrataci (↓ turgor, suchý jazyk, suché sliznice)
- *větší ztráta ECT vede k hypotenzi*
- ještě větší ztráta ECT vede k rozvoji šokového stavu + hypoperfúzi ledvin → oligurie až anurie
- *nedostatek inzulínu* → ↑ *glukagonu* → ↑ *tvorba ketoláték* (stoupá plazmatická koncentrace acetacetátu a β-hydroxybutyrátu) → ↓ *pH (6,8) = acidóza* → dráždění dýchacího centra v prodloužené míše vede k hlubokému Kussmaulovu dýchání ... vydechované ketolátky páchnou po acetonu (*foetor acetoneamicus*)
- somnolence, sopor

» laboratorní vyšetření

- hyperglykémie - až nad 55 mmol/l
- ↓ pH - až k 6,8
- ↓ HCO₃⁻
- ↓ K⁺ v důsledku polyurie, ↑ K⁺ u oligurie nebo při těžkém katabolismu
- ↓ Na⁺
- ↓ P
- ↑ urea, ↑ kreatinin – u oligurie a anurie

» diagnóza

- anamnéza + klinický obraz
 - glykémie
 - *poruchy ABR* (acidóza)
 - nulová koncentrace plazmatického C-peptidu
 - markery autoimunitní inzulitidy
- protilátky *proti glutamátdekarboxyláze = anti-GAD*

» terapie

→ substituce inzulínu od samého začátku onemocnění

- *bazální sekrece* je 15-20J inzulínu/den → napodobujeme dlouhodobě působícími inzulíny = bazální inzulíny – většinou ráno a večer (*rozdělujeme dávku 20-28J dlouhodobě působícím inzulínem*)
 - *stimulovaná sekrece* v závislosti na potravě je 15-20J inzulínu/den
- napodobujeme krátkodobě působícími inzulíny
- ráno: dávka asi 8-12J
 - poledne: dávka asi 8-10J
 - večer: dávka asi 6-8J

→ dříve se inzulíny vyráběli extrakcí hovězích a vepřových pankreatů - dnes se používají *humánní (lidské) inzulíny* (*genová technologie*) → do E. coli je vnesen gen pro inzulín → E. coli ho tvoří → pak krystalizace či depotizace inzulínu

→ *typy inzulínů*:

» **inzulíny krátkodobě působící**

- působí 5-6 hodin, nástup do 30 minut

... *Humulin, Actrapid HM*, ...

» **inzulíny střednědobě působící**

- působí 10-12 hodin

• *středně krátkodobě působící* (8-12 hodin)

• *středně dlouhodobě působící* (16-20 hodin)

» **inzulíny s dlouhodobým účinkem**

- působí 24-30 hodiny, nástup za 2 hodiny

... *Humulin U, Insulin mono SD*, ...

→ **analogy inzulínu**: rychlá resorpce, nejčastěji se podávají před jídlem

... *Humalog*

MOŽNOSTI TERAPIE

1) systém bazál bolus

- aplikace dlouhodobě působícího inzulínu (celkem 18-28J) v 6h ráno a v 18h večer
- ke každému jídlu (snídaně, oběd, večeře) si pacient aplikuje inzulínový bolus krátkodobě působícího inzulínu (6-12J s.c.)

2) přes noc středně dlouhodobě působící inzulín

- ke každému jídlu (ráno, poledne, večer) krátkodobě působící inzulín
- večer ve 22h si aplikuje 8-14J středně dlouhodobě působící inzulín (*Humulin N*)

3) kontinuální subkutánní inzulínová infuze pumpou

- kontinuální podávání bazálního inzulínu
- po zmáčknutí (v období před jídlem) bolus inzulínu

4) transplantace segmentu pankreatu

- prováděno těm, kteří mají chronickou renální insuficienci a potřebují transplantaci

5) diabetická dieta

- dieta o vyšším obsahu energie ... 275 g nebo 325 g sacharidů (u obézních 225g sacharidů)
- používáme výměnné jednotky: **1 výměnná jednotka obsahuje 10g sacharidů**

6) selfmonitoring

- měření glukometry
- dávky inzulínu měníme jsou-li příliš vysoké (přes 20 mmol/l) nebo příliš nízké (pod 3,5 mmol/l)

7) Každodenní fyzická aktivita

Komplikace léčby

- hypoglykémie – ze sníženého přísunu glukózy, ze zvýšené utilizace glukózy
- alergie – projev IgE přecitlivělosti, glukokortikoidy a adrenalin
- imunitně podmíněná rezistence na inzulín – IgG
- lipodystrofie v místě aplikace

DIABETES MELLITUS II. TYPU

- **porucha sekrece inzulínu a inzulínová rezistence**
- nejčastěji osoby s nadváhou či osoby obézní
- často ↑ triacylglyceroly, hyperinzulinismus, inzulínová rezistence a hypertenze = Reavenův syndrom (metabolický syndrom X)

1. teorie → inzulínová rezistence vzniká následkem soustavné hyperinzulinémie

2. teorie → ke zhoršení sekrece dochází v důsledku ukládání amyloidu do ostrůvků → neschopnost takto změněných B-buněk reagovat na glukózový signál → zlepšení po snížení hmotnosti vysoké koncentrace lipidů a glukózy poškozují sekreční aktivitu B-buněk

» zjištění biologické odpovědi na inzulín → **euglykemický hyperinzulinový zámeček**

1) zajištění žilní přístup do dvou kubitálních žil

2) do 1 žíly → inzulín

do 2 žíly → 20% roztok glukózy

3) měříme glykémii po 5 minutách a snažíme se ji udržovat v rozmezí 4,8 – 5,2 mmol/l → nemocný je uzamčen do glykémie, která je normální

4) u osob s vyšší citlivostí na inzulín je vyšší spotřeba glukózy k udržení euglykémie (4,8 -5,2 mmol/l)

» **klinický obraz**

- ↑ *glukagonu*

- dlouho asymptomaticky → pak se projeví až komplikacemi: retinopatie, pruritus, paradentóza, kandidóza, balanitida, neuropatie
- únava, hubnutí, polyurie, žízeň
- inzulinémie se stoupající glykemií klesá
- často úplně chybí časná fáze sekrece (normálně je postprandiálně vysoký peak)

» terapie

→ !!! komplexní

- ↓ inzulinovou rezistenci
- normalizovat glykémii
- normalizovat koncentraci plazmatických lipidů
- terapie hypertenze + podávání kys. acetylsalicylové

→ nemocní jsou ohroženi kardiovaskulárními komplikacemi !!! (CMP, IM, ICHDK)

1) nízkooenergetická redukční dieta + pohybová aktivita

- sportovní aktivita nebo rychlá chůze 30 – 60 minut alespoň ob den
- snížení energetického příjmu i pod 4000kJ/den
- omezení příjmu sacharidů

... 9A – 175 g sacharidů

... 9B – 225 g sacharidů

2) perorální antidiabetika

• deriváty sulfonylurey

- vhodné pro diabetiky s normální váhou, obvykle vedou ke vzestupu hmotnosti
- ↑ inzulinovou sekreci
- ↓ periferní rezistenci na inzulín
- 1. generace: tolbutamid, chlorpropamid ... dnes se používají málo
- 2. generace: glibenklamid, glipizid ... nevýhodou je, že podstatně nesnižují inzulinovou rezistenci
- nežádoucí účinky: hypoglykémie → musí být léčena glukózou a ne glukagonem !

• biguanidy

- ↓ resorpci sacharidů v tenkém střevě
- ↓ jaterní glukoneogenezi
- ↓ periferní inzulinovou rezistenci
- nevedou k vzestupu hmotnosti
- vhodné pro obézní diabetiky
- buformin, fenformin, metformin (500, 800 nebo 1000 mg 1-3x denně)
- nežádoucí účinky: těžká a fatální laktátová acidóza, nebezpečná je **kombinace biguanidů + alkoholu**
- kontraindikace: renální insuficience, hladovění, oběhová nedostatečnost

• Glinidy

- repaglinid
- obnovují časnou fázi sekrece inzulínu

• Thiazolidindiony

- ioglitazon

• inhibitory trávení škrobu

- složky škrobu: α-amyláza (glukózy spojené α 1-4 vazbou)
amylopektin (vazby α 1-4, 1-6)
- α-amyláza (sliny, pankreas) → hydrolyzuje vazbu 1-4 α-glukosidáza (kartáčový lem enterocytů) → hydrolyzuje vazbu 1-6
- inhibitory těchto enzymů chrání polysacharidy před hydrolýzou na monosacharidy, které jsou pak vstřebatelné
- **inhibitor α-glukosidázy** → akarbóza ... nežádoucí účinek: hromadění škrobu ve střevě → meteorismus, flatulence, průjem

3) anorexika

- používají se k terapii obezity

4) podávání krátkodobě působícího inzulínu před jídlem (3x 8-12J), popř. ráno a večer

- vede ke ↓ glykémii a ↑ inzulinémii → ↑ aterosklerózu → ↑ tělesné hmotnosti
- indikace: selhání spolupráce pacienta u diety a p.o. antidiabetik
- nebo dávka inzulínu večer

SEKUNDÁRNÍ DIABETES

- diabetes s genetickým defektem B-buněk manifestující se u dětí a mladistvých (MODY) – AD, diabetes při chronické pankreatitidě nebo po pankreatektomii, DM při ca pankreatu, malnutriční diabetes

→ provází endokrinní choroby, nemoci pankreatu, jaterní cirhózu, chronickou renální insuficienci, může vzniknout také po podání léků a toxických látek

GESTAČNÍ DIABETES

- = inzulinorezistence (podobný DM II. typu)
- po porodu zmizí
- u 1/3 žet do 20-30 let vznikne DM II. typu !!
- » *diagnóza*: oGTT (orální glukózový toleranční test) po 75 g glukózy
- » *rizika pro plod* → diabetická fetopatie: makrosomie orgánů, hypoglykémie po porodu, hyperbilirubinémie, polyglobulie, hmotnost nad 4 kg, hypokalcémie, těžší RDS
- » *terapie*: dieta, inzulín

AKUTNÍ KOMPLIKACE DIABETES MELLITUS

» hyperglykemické ketoacidotické kóma «

- stav porušeného vědomí v důsledku výrazné metabolické poruchy při hyperglykémii
- » *patogeneze*
- ↑ *glukagonu* → ↑ *ketogeneze* + ↓ *odsun glukózy z ECT do ICT* → hyperglykémie !!
- ↑ plazmatická koncentrace β-hydroxybutyrátu a acetoacetátu, to vede k těžké metabolické acidóze
- + polyurii – polyurie vede ke ztrátě ECT a pak i ICT s klinickými příznaky dehydratace (↓ turgor kůže, očních bulbů, vysušení sliznic, ...)
- + později v důsledku ↓ volumu ECT klesá perfúze orgánů a původní polyurie se může změnit v oligurii až anurii
- + ↓ TK
- + tachykardie
- + známky cirkulačního šoku
- + ↓ pH vede ke dráždění dýchacího centra, což může vyústit v typické hluboké Kussmaulovo dýchání, aceton v dechu
- + somnolence, sopor, kóma
- prvozáchvat DM I. typu, nesprávná léčba DM I., těžký akutní stav u DM I i II
- » *klinický obraz*
- pomalý rozvoj příznaků (dny) – rychlé u pacientů, u nichž selhala inzulinová pumpa
- únava, sopor, somnolence (vzácně kóma)
- dehydratace kůže a sliznic
- foetor acetonaemicus
- tachykardie, ↓ TK
- často důsledek infekce močových cest, bronchopneumonie, angíny
- » *časté příčiny kómatu*
- *nedostatečná aplikace inzulinu diabetikem*
- *selhání inzulinové pumpy*
- *vynechání terapie při zánětlivém onemocnění*
(infekce močových cest, bronchopneumonie, angína)
- » *diagnóza*
- hyperglykémie, ketonémie, ketonurie, nízké pH
- zvýšená osmolalita
- ABR
- Na, K, Cl, fosfáty v plazmě
- krevní obraz
- » *terapie*
- JIP
- *inzulín !!* → ale nikdy ne před zjištěním hodnoty glykémie pro možnost záměny hypoglykémie a hyperglykémie (kdybychom při hypoglykémii podali inzulín → smrt pacienta !!!)
- *nejprve malá dávka 8-10 jednotek rychle působícího inzulinu, poté kontinuálně tentýž 0,1 IU/kg/hod*
- *rehydratace – fyziologický roztok (nejlépe dle hodnot CŽT)*
- *K⁺ ve formě 7,5% KCl*

Komplikace – progrese primární příčiny (infekce, CMP, IM...), edém mozku při příliš rychlém poklesu osmolarity, hypokalémie s dysrytmii

» hyperglykemické neketoacidotické kóma «

- u DM II typu (starší, obézní) při dekompenzaci vyvolané infekcí, CMP, operací...
- » *patogeneze*
- je hyperglykémie (nad 55 mmol/l) a díky osmotické diuréze dochází k *extrémní dehydrataci* s vysokými koncentracemi Na⁺ v plazmě = vysoká plazmatická osmolalita (Na⁺)

- acidóza není vyjádřena
- osmolarita často nad 350 mmol/l
- výstup vody z buněk CNS do hyperosmolární plazmy se podílí na somnolenci, soporu až komatu

» **příčina**

- o infekce - urosepsy, bronchopneumonie
- o léky – diuretika, β -blokátory, steroidy, ...

» **klinický obraz**

- o extrémní dehydratace → cirkulační šok
- o kóma, somnolence, sopor
- o tachykardie, hypotenze
- o ↓ diuréza
- o křeče

» **laboratorní nález**

- hyperglykémie nad 55 mmol/l
- hypernatrémie přes 165 mmol/l (↑↑↑ osmolalita)

» **terapie**

- léčba vyvolávající příčiny
- rehydratace za kontroly ČŽT
 - o rychlá rehydratace → mozkový edém
 - o pomalá rehydratace → rozvoj cirkulačního šoku
- inzulin – nejprve i.v., pokud je glykémie 15 mmol/l pak s.c.

» **ketoacidotické kóma**

- u DM II typu léčených biguanidy (fenformin)
- nejčastěji v kombinaci *biguanidů s alkoholem*, při hladovění, nedostatečnosti ledvin, srdce, jater
- často letální !!

» **klinický obraz**

- únava, slabost, somnolence, letargie
- hypotenze
- acidóza (pH kolem 6,8)
- laktát nad 10 mmol/l (norma: 0,63 – 2,44 mmol/l)

» **terapie**

- zajistit i.v. přístup + hemodialýza

» **hypoglykemické kóma**

- porucha vědomí na podkladě poklesu glykémie pod 3,6 mmol/l
- dojde-li k poklesu koncentrace glukózy v krvi → vážné produkce ATP v nervových buňkách (jako při hypoxii – hlavně v CNS)
- hypoglykémie nastane při rychlém přesunutí glukózy z ECT do jaterních či svalových buněk
- odpověď na hypoglykémii je vyplavení adrenalinu a glukagonu
- příčinou je předávkování inzulinem nebo p.o. antidiabetiky (deriváty sulfonurey), vynechání jídla

» **klinický obraz**

- nepozornost, přehrávání se, ↓ koncentrace, neklid, rychle nastupuje hlad a bezvědomí
- někdy agresivita, třes končetin, vlhká zpocená kůže, tachykardie, bledost
- otupené vnímání příznaků při opakovaných hypoglykemiích

DG – příznaky + stanovení glykémie

» **terapie**

- p.o. cukr (Coca-Cola)
- i.v. 40 ml 40% glukózy

» **laktátová acidóza**

- z nadměrné tvorby kyseliny mléčné, která je produktem anaerobního metabolismu glukózy vzniká těžká acidóza
- např. po biguanidech, metforminu
- terapie – hydrogenuhličitanová hemodialýza

CHRONICKÉ KOMPLIKACE DIABETES MELLITUS

» **patogeneza**

- hyperglykémie
- hypertenze
- postižení cév typu mikroangiopatie a makroangiopatie

DIABETICKÁ ANGIOPATIE

- vystupňovaný oxidační stres při hyperglykémii a zpracování nadměrného množství glukózy v mitochondriích, který postihuje endotel
- endoteliální dysfunkce
- ztlusťuje se bazální membrána a zvyšuje se propustnost – nefropatie a retinopatie
- postižení velkých cév – ateroskleróza, podílejí se na ní vznikající lipoperoxidy

KARDIOVASKULÁRNÍ KOMPLIKACE

- hlavně DM II. typu
- ateroskleróza → IM, CMP, ICHDK

HYPERTENZE

- DM II. typu i DM I. typu
- snaha udržet tlak na 140-90 mmHg
- terapie: ACE inhibitory

DIABETICKÁ NEFROPATIE

- » *nekróza papil ledvin*
 - DM II. typu
 - po podávání kys. acetylsalicylové
- » *podání jodové kontrastní látky*
 - zhoršení funkce ledviny u nemocných s počínající diabetickou nefropatií
 - prevence: hydratace, forsírovaná diuréza
- » *nemocní s počínající diabetickou nefropatií jsou citliví na pokles perfúze ledviny* – hlavně během operací → nutná hydratace a bránění ↓ TK
- » *diabetická nefropatie = sy Kimmelstielův-Wilsonův*
 - patogeneze:
 - ztlusnění bazálních membrán a expanze glomerulárního mezangia
 - ↑ průtok plazmy glomeruly se zvýšeným tlakem v glomerulárních kapilárách + mikroalbuminurie → glomeruloskler.
 - klinický obraz:
 - asymptomatické stádium
 - stádium incipientní diabetické nefropatie
 - manifestní diabetická nefropatie
 - chronická renální insuficience
 - terapie:
 - kompenzace diabetu
 - ACE-inhibitory (↓ intraglomerulární tlak, ↓ hypertenze)
 - nízkoproteinová dieta
 - léčba infekcí
 - dialýza u chronické renální insuficience
- » *u diabetika často infekce močových cest a ledvin*
- » *neurogení měchýř*

DIABETICKÁ RETINOPATIE

- postižení kapilárního řečiště očního pozadí
- u DM I. typu → po 10 letech 50% pacientů
→ po 20 letech 75% pacientů
- patogeneze: *hyperglykémie, hypertenze*
 - 1) ztlusnění bazální membrány kapilár sítnice
 - 2) prolongovaná vazodilatace vede ke vzniku mikroaneuryzmat
 - 3) po vzniku retinopatie → ↓ průtoku krve sítnicí → vznik hypoxických ložisek
 - 4) tvorba mikrotrombů vede k okluzi cév
 - 5) novotvorba cév sítnice !!
- klinický obraz
 - I. neproliferativní diabetická retinopatie** = prostá retinopatie
 - mikroaneuryzma
 - intraretinální hemoragie
 - tvrdé exsudáty na sítnici
 - makulární edém → příčina zhoršení zraku
 - II. preproliferativní diabetická retinopatie**
 - měkké exsudáty na sítnici
 - řetízkování žil

- intraretinální mikrovaskulární abnormality (IRMA) → vinuté, dilatované teleangiektatické spojky mezi arterioly a venulami

III. proliferativní diabetická retinopatie

- neovaskularizace = nově vytvořené cévy ze sítnice → tyto cévy nemají pevnou stavbu → prosakování, krvácení a odchlípení sítnice
- klinický obraz: hemoragie na sítnici, hemoftalmus, slepota
- terapie: normoglykémie !!, normotenze !!

» neovaskulární sekundární glaukom – bolestivé až enukleace bulby

» obrny n. III., IV., VI → diplopie, terapie: vazodilatancia, vitamín B

» katarakta – terapie: operace

DIABETICKÁ POLYNEUROPATIE

= postižení periferních nervů

- příčina: dlouhodobá hyperglykémie

ischémie vasa vasorum

- patogeneze: ztráta myelinizovaných a demyelinizovaných axonů

- klasifikace:

» somatická (periferní) diabetická neuropatie

- *symetrická distální forma*
 - a) s převažujícím senzitivním postižením
 - ponožková X rukavicová
 - parestézie, hyperestézie až anestézie
 - tato forma má podíl na diabetické noze
 - b) s převažujícím motorickým postižením
- *symetrická proximální motorická neuropatie*
 - náhlá prudká bolest stehů, lýtek, nohou
 - bolesti hlavně v noci, kruté
 - nereagují na analgetika
- *fokální a multifokální neuropatie*
 - asymetrická proximální motorická neuropatie – atrofie a slabost svalů
 - **úžinová neuropatie** – syndrom karpálního tunelu (n. medianus)
 - **radikulopatie** – nejvíce L5/S1
 - **mononeuropatie** – náhlá bolest a porucha senzitivity v průběhu jednoho nervu
 - kraniální neuropatie s postižením hlavových nervů – diplopie, ptóza víčka, strabismus

» vegetativní (autonomní) diabetická neuropatie

- postižení nervů v oblasti kardiovaskulární
- postižení nervů v oblasti GIT (průjmy, zácpy)
- postižení nervů v oblasti urogenitální (neurogenní měchýř, erekční poruchy)
- terapie: kompenzace diabetu + vitamíny B₆ a B₁₂

DIABETICKÁ NOHA

- změny: neuropatické, mikrovaskulární, makrovaskulární → vede k otlakům, vředům, flegmóně a gangréně → až amputace
- *suchá gangréna* – prst se nechá odpadnout X *vlhká gangréna* - amputace
- nutná je prevence !!! – hygiena, péče o nehty, volné boty

- klasifikace:

stupeň 0 ... neporušený kožní kryt, ale zvýšené riziko ulcerací (hyperkeratóza, kladívkovité prsty, kostní deformity, ↓ citlivost)

stupeň 1 ... povrchová ulcerace v dermis

stupeň 2 ... ulcerace podkoží bez poruchy kosti

stupeň 3 ... hluboká ulcerace, flegmóna, absces, osteomyelitida

stupeň 4 ... lokalizovaná gangréna (prsty, pata)

stupeň 5 ... gangréna celé nohy

GIT KOMPLIKACE

→ poruchy motility jícnu

→ zpomalení vyprazdňování žaludku až gastroparesis diabetorum (nauzea, zvracení, říhání, anorexie, bolest břicha)

→ porušená funkce pyloru (spasmus)

→ zhoršená kontrakce žlučníku (častěji cholecystolitiáza)

→ poruchy motility střeva (průjem, zácpa)

→ jaterní steatóza (hlavně obézní diabetici – DM II. typu)

→ ↑ tendence k cirhóze jater

EPIDEMIOLOGIE CUKROVKY

- **DM I. typu** → inzulín dependentní diabetes

- = absolutní nedostatek inzulínu v důsledku chronické autoimunní destrukce pankreatických β -buněk
- výskyt mezi 10. – 13. rokem

- **DM II. typu** → non-inzulín dependentní diabetes

- = důsledek inzulínové rezistence, která vede k poruše vylučování inzulínu pankreatem a posléze k hyperglykémii nalačno
- vyskytuje se po 40. roce u dospělých, více u ♀

- **DM III. typu** → gestační diabetes

- objevuje se u nediabetiček v průběhu těhotenství
- dochází ke vzniku narušené glukózové tolerance

» **výskyt**

→ DM I. typu:

- 10-30 případů/100 000 obyvatel
- postihuje lidi do 30 let → 1/3 pacientů umírá do 30 let po stanovení diagnózy na kardiovaskulární nemoci nebo selhání ledvin

→ DM II. typu:

- evropská oblast 85%
- prevalence v populaci je 6 - 10%, vzrůstá po 50. roce života
- riziko vzniku kardiovaskulárních nemocí je 2 – 3x ↑
- nejobvyklejší příčinou úmrtí jsou kardiovaskulární nemoci (60-70%), pak selhání ledvin (8%)

→ DM III. typu:

- výskyt kolísá mezi **1-5% těhotných žen**

→ **v ČR:** ♀ 56%, ♂ 44%, počet léčených se neustále ↑ ... **DM I 2%, DM II 92%**

» **prevence**

- primární - zaměřena na rizikové faktory → strava (obezita, složení stravy - tuky, cukry), nedostatečná fyzická aktivita, výskyt DM v rodině
- sekundární – screening → měření glykémie nalačno, orální glukózový toleranční test (24. - 28. týden těhotenství)
- terciární - udržování normoglykémie → **nalačno = 5,1 - 6,5 mmol/l**
postprandiálně = 7,6 – 9 mmol/l

84. AMYLOIDÓZA (PRIMÁRNÍ AL A REAKTIVNÍ AA)

- porucha degradace proteinů s jejich systémovým nebo lokálním ukládáním ve stěnách malých cév a v extracelulárním prostoru různých orgánů
- neznámá etiologie
- prognóza – závažná, onemocnění pomalu progreduje a vede k selhání postiženého orgánu, průměrné přežití je 2-5 let

(Primární) amyloidóza AL

- vzniká **bez zjevné příčiny**, má progresivní ráz
- často provází:
 - maligní monoklonální gamapatie (myelom, m. Walderstöm)
 - benigní monoklonální gamapatie
 - primární amyloidóza = onemocnění bez zjevné příčiny → nadbytek vznikajících lehkých řetězců vyčerpá kapacitu makrofágů → ty pak ztrácejí možnost amyloid destruovat → hromadí se v orgánech
- zvýšená produkce modifikovaných lehkých řetězců imunoglobulinů patologickým klonem plazmatických buněk v kostní dřeni → řetězce destruovány makrofágy, ale při vyčerpání jejich kapacity se tvoří amyloidová depozita → **amyloid se** hromadí hlavně ve svalstvu KVS ústrojí, v jazyku, v plicích, v ledvinách a v kůži
- závažná prognóza, postupná progresie až do selhání postiženého orgánu
- **projevy** – slabost, hubnutí, parestezie, závratě, kardiální selhání, hepatomegalie, kožní purpura, průjmy, malabsorpční syndrom
- **LAB vyšetření:**
 - proteinurie s vysokou koncentrací Bence-Jonesovy bílkoviny
 - zvýšené procento plazmocytů nebo atypických lymfocytů v kostní dřeni
- často předchází mnohočetnému myelomu
- **DG** – biopsie kůže, jazyka, bukalní sliznice, ledvin, speciální barvení konžskou červení
- **terapie** – kombinace dexamethasonu s melphalanem

Sekundární amyloidóza AA

- = reaktivní amyloidóza
- vznikají na podkladě jiného primárního onemocnění charakterizovaného vysokou koncentrací IL-1, TNF α a IL-6
 - chronická infekční onemocnění (TBC, osteomyelitida, bronchiektázie, lepra)
 - chronická zánětlivá neinfekční onemocnění (revmatoidní artritida, kolagenózy, m. Bechtěrev, m. Crohn, ulcerózní kolitida)
 - středozevní familiární horečka (AR dědičné onemocnění)
 - maligní nádory
- tvorba nekursorového proteinu SAA v hepatocytech (protein akutní fáze), který jsou pohlcovány fagocyty → štěpí se v lysozomech na proteiny, které odpovídají amyloidovým fibrilám
- ukládá se hlavně do nadledvin, sleziny, jater, ledvin, střeva
- **příznaky** – pestré v závislosti na postiženém orgánu
 - **renální** – proteinurie, nefrotický syndrom
 - v ledvině se amyloid ukládá v bazální membráně klíčků glomerulu → ztížená filtrace → proteinurie
 - **kardiální** – srdeční slabost
 - **gastrointestinální** – malabsorpce, poruchy motility
 - ve střevě se amyloid ukládá v bazální membráně střevního epitelu → ztížení resorpčních pochodů → malabsorpce
 - **kožní** - papilomatózní léze v axilární, inguinální nebo rektální oblasti
 - **neurologické** – periferní neuropatie
 - **hematologické** – koagulopatie
- **terapie** – protizánětlivá léčba základního onemocnění
- **diagnóza**
 - při klinickém vyšetření může budít podezření na amyloidózu nález:
 - makroglosie
 - syndrom karpálního tunelu
 - hepatosplenomegalie
 - anamnestické údaje o chronickém hnisavém onemocnění (bronchiektázie, TBC, revmatoidní artritida, chronické hnisání)
- diagnózu potvrdí **bioptické vyšetření** (biopsie jater, rektální sliznice) → provádí se speciální barvení na amyloid (barví se Kongo červení)
- pacienti s primární amyloidózou mají většinou vysokou koncentraci **Bence-Jonesovy bílkoviny** + v kostní dřeni je lehce zvýšené procento **plazmocytů** nebo atypických lymfocyt

AMYLOIDÓZA LEDVIN

- ledviny jsou nejčastěji postižený orgán hlavními typy amyloidózy – AL a AA
 - AL amyloidóza je jen jedním z možných postižení ledvin u monoklonálních gamapatií = tzv. (mnohočetného myelomu, benigní monoklonální gamapatie, makroglobulinémie, chronické lymfadenózy a některých lymfomů)
 - AA amyloidóza vzniká jako komplikace chronických zánětlivých onemocnění (revmatoidní artritida, Bechtěrevova choroba, osteomyelitida, Crohnova choroba, TBC, psoriáza, aj.)
- AL amyloidóza je jen jedním z možných postižení ledvin u monoklonálních gamapatií = tzv. myelinová ledvina → charakterizována obstrukcí tubulů paraproteinem
- nemoc z depozice lehkých řetězců = depozice lehkých řetězců paraproteinu v glomerulech a podél tubulární bazální membrány

klinický obraz:

- většinou je plně rozvinutý nefrotický syndrom i s jeho komplikacemi, někdy také se známkami postižení dalších orgánů amyloidem (periferní polyneuropatie, malabsorpční syndrom s průjmy, srdeční nedostatečnost a maligní arytmie) nebo s projevy primárního onemocnění (např. postižení kloubů při revmatoidní artritidě)
- pokud nemocný nepodlehne komplikacím → vyvíjí se postupně renální insuficience až terminální selhávání ledvin

laboratorní vyšetření:

- AL → proteinurie + hypoalbuminémie + nález paraproteinu
- AA → proteinurie + hypoalbuminémie + ↑ CRP a SAA (solubilní sérový prekurzor AA amyloidu)
- časté jsou koagulační abnormality – snížená produkce protrombinového komplexu a zvýšená inaktivace faktoru X a únik antitrombinu III do moči
- ledviny bývají normální nebo lehce zvětšené, mikroskopicky jde vidět postižení glomerulů a cévních stuktur
- amyloid se ukládá se v mezangiu, v sousedství glomerulární bazální membrány, podél bazální membrány tubulů a také ve stěnách cév

terapie:

- snížení produkce bílkovinných prekurzorů amyloidu
- symptomaticky se snažíme ovlivnit komplikace nefrotického syndromu → těžká proteinurie je indikací k medikamentózní terapii – snížení glomerulární filtrace nesteroidními antirevmatiky, výjimečné je řešení chirurgické (nephrektomie)
- pacienti se selháváním ledvin jsou dialyzováni, event. může být provedena i transplantace

prognóza: není dobrá, nejzávažnější je současné postižení kardiovaskulárního aparátu a trávicího ústrojí

AMYLOIDÓZA GIT

- infiltrace amyloidem může postihnout kteroukoli část trávicí trubice
- velmi vzácné onemocnění
- klinický obraz: průjmy a malabsorbce
- diagnózu rozhoduje enterobiopsie

Jiné typy amyloidózy:

• hereditární (familiární) amyloidózy •

- AD dědičné onemocnění
- různá fibrilární komponenta → označení jako AH nebo AF
- nejčastěji jde o mutaci některého sérového proteinu (prealbumin, albumin, $\alpha/\beta/\gamma$ -globulin)

→ transthyretin asociovaná amyloidóza

- transthyretin = prealbumin, který váže tyroxin
- nejčastější
- amyloid se ukládá do periferního nervového systému, GIT, očí, ♥
- výskyt: Portugalsko, Japonsko, USA, Švédsko

→ gelsolin asociovaná amyloidóza

- gelsolin = protein ovlivňující funkci aktinu
- amyloid se ukládá do periferního nervového systému, hlavových nervů, rohovky, kůže, ledvin, ♥
- výskyt: Finsko

• β_2 -mikroglobulin asociovaná amyloidóza •

- fibrily tvořeny intaktním β_2 -mikroglobulinem
- u pacientů s mnohaletou hemodialýzou
- postižené orgány: šlachy (sy karpálního tunelu), kosti, kloubní chrupavky (artropatie, cysty, ...)

LOKALIZOVANÉ AMYLOIDÓZY

- příčina:

- DM II. typu → ukládání ostrůvkového amyloidního polypeptidu do B-buněk Langerhansových ostrůvků
- medulární karcinom štítné žlázy → ukládání složek prekalitoninu do nádoru, metastáz a okolí
- senilní amyloidóza ♥ → ukládání normálního transthyretinu do myokardu u starších pacientů
- Alzheimerova nemoc → ukládání alzheimerových plaků v CNS (= β -proteiny)

PŘENOSNÉ CEREBRÁLNÍ AMYLOIDÓZY

- přenos priony

- Creutzfeldova-Jakobova nemoc
- kuru
- bovinní spongiformní encefalopatie (BSE – „šílené krávy“)

» diagnóza

- anamnéza
- fyzikální vyšetření
- biopsie + histologie (barvení na amyloid)
- laboratorní nález: Bence-Jonesova bílkovina v moči
- kostní dřeň: plazmocyty nebo atypické lymfocyty

» klinický obraz

- příznaky základního onemocnění
- příznaky vyvolané ukládáním amyloidu
 - ledviny: proteinurie, nefrotický sy, renální insuficience (hlavně AA, AL-amyloidózy)
 - srdce: ♥ selhání (AL-amyloidóza)
 - periferní nervový systém: polyneuropatie, svalová atrofie, trofické poruchy
 - autonomní nervový systém: průjem, zácpa, impotence, neurogenní poruchy močového měchýře, inkontinence, ortostatická hypotenze
 - GIT: malabsorpce, makroglosie
 - kůže: hnědočervené papuly
 - játra, slezina: hepatosplenomegalie
 - oči: sicca sy, zakalení ve sklivci, dystrofie duhovky

» terapie

- terapie základního onemocnění
- chemoterapie – VAD
- kolchicin
- prednison
- transplantace (autotransplantace kostní dřeně, játra?)

» prognóza: nejhorší postižení ♥, ledvin, u myelomu → přežití 2-5 let

84. VYŠETŘOVACÍ METODY V HEMATOLOGII

➤ ANAMNÉZA

• léky

- **aplastická anémie**: kolchicin, antiepileptika, chloramfenikol, fenacetin, sulfonamidy, antidiabetika
- **neutropenie**: penicilamin, antidiabetika, alopurinol
- **trombocytopenie**: zlato, chinin, heparin

• infekce

- **aplastická anémie**: EBV, virové hepatitidy
- **neutropenie**: sepse, infekční mononukleóza, hepatitidy, rubeola
- **trombocytopenie**: spalničky, rubeola, varicella

• dědičná onemocnění

- **erytrocyty**: sférocytová hemolytická anémie, eliptocytóza, talasémie, srpkovitá anémie
- **bílá řada**: defekty imunity
- **trombocyty**: von Willebrandova nemoc
- **koagulopatie**: hemofilie A, B
- **vaskulopatie**: Rendův-Oslerův syndrom

• záněty

- ↓ leukocyty
- ↓ erytrocyty

• etylismus

- anémie – makrocyt.

➤ FYZIKÁLNÍ VYŠETŘENÍ

- **únava, nevýkonnost** → chronická anémie, malignity
- **dušnost** → anémie, splenomegalie, hepatomegalie
- **bolest**: kosti → leukémie, myelom
sternum → perniciózní anémie
z distenze pouzdra jater, sleziny → megalie
- **pruritus** → Hodgkinova nemoc, polycytémie, sideropenie
- **pocení** (noční) → leukémie
- **anorexie, nauzea** → cytostatika
- **ikterus** → hemolytické anémie, leukémie, lymfomy
- **změny jazyka**: **Hunterova glositida** = vyhlazený jazyk → perniciózní anémie
povlak na jazyku → malignity, cytostatika
- **bledost** – rty, spojivky, sliznice úst
- **krvácivé projevy** – petechie, sufuze
- **cihlová barva pokožky** → pravé polycytémie X sekundární → cyanotická barva
- **změny nehtů**

➤ KREVNÍ OBRAZ

ČERVENÝ KREVNÍ OBRAZ	
Hb	muži: 130-175 g/l ženy: 120-160 g/l
hematokrit	muži: 0,40-0,50 (x 100 → %) ženy: 0,35-0,45
ery	muži: 4,2-5,8 x 10 ⁹ /l ženy: 3,8-5,2 x 10 ⁹ /l
střední objem ery ... MCV	MCV = hematokrit / počet ery ... 80-99 fl
množství Hb v ery ... MCH	MCH = Hb / počet ery ... 27-33 pg
koncentrace Hb v ery ... MCHC	MCHC = Hb / hematokrit ... 0,33-0,37 (x 100 → %)
variační koeficient velikosti ery ... RDW	11,6-13,7
retikulocyty	počet retikulocytů / 1000 ery 0,003-0,015 (‰) - obraz intenzity produkce krevní řady

TROMBOCYTY 150-450 x10⁹/l

- **novorozenec** → fyziologická polyglobulie (200 g/l) → po prvních hodinách část erytrocytů podléhá hemolýze → hemolytický novorozenecký ikterus
- **2. trimestr gravidity** → fyziologicky Hb 100-110 g/l vlivem těhotenské hydrómie → v 1. a 3. trimestru je Hb normální

BÍLÝ KREVNÍ OBRAZ	
leukocyty celkem	3,5-10,5 x 10 ⁹ /l
segmenty	relativní počet: 0,4-0,75 absolutní počet: 2-6 x 10 ⁹ /l
tyče	do 1/10 počtu segmentů
eozinofily	relativní počet: 0,01-0,06 absolutní počet: 0,05-0,25 x 10 ⁹ /l
bazofily	relativní počet: 0-0,01 absolutní počet: do 0,5 x 10 ⁹ /l
neutrolily	relativní počet: ? absolutní počet: 1,5-7 x 10 ⁹ /l
lymfocyty	relativní počet: 0,2-0,45 absolutní počet: 1,3-3,2 x 10 ⁹ /l
monocyty	relativní počet: 0,03-0,08 absolutní počet: 0,2-0,7 x 10 ⁹ /l

➤ **HEMOKOAGULAČNÍ VYŠETŘENÍ**

- **aPTT** = aktivovaný parciální tromboplastinový čas → vnitřní systém koagulace
... fyziologicky **30-40 s** (fnol: **22 - 36 s**)
- užívá se k monitorování účinku antikoagulační léčby heparinem → terapeutické **2-3** násobné prodloužení
- **Quick** = protrombinový Quickův čas → zevní systém koagulace
... fyziologicky **12-14 s** INR = **0,8-1,2** (fnol: **0,9 – 1,35**)
- užívá se k monitorování účinku perorálních antikoagulancií (Pelentan, Warfarin)
- **trombinový čas (TT)**
... fyziologicky **14-16 s**
- prodloužení u heparinu
- **počet trombocytů**
- **krvácivost** (Dukenuv čas)
... fyziologicky **3-5 min**
- užívá se ke zjištění poruchy funkce destiček

➤ **CYTOLOGIE KOSTNÍ DŘENĚ**

- **punkce**: sternum, spina iliaca posterior superior
- **trepanobiopsie** (nejde-li punkce) – **Jamashidiho, Izraelito jehly**
- » **posouzení**:

- poměr myeloidní a erytroidní řady → M : E = 2-6 : 1
- neutrofilů ... 50-65%
- tyče ... 5-10%
- segmenty ... 10-25%
- eozinofily ... 0-4 %
- bazofily ... 0-1%
- lymfocyty .. 5-25%
- monocyty ... 0-2%
- plazmocyty ... 0,3-3,5%
- erytrocyty ... 15-25%
- megakaryocyty ... 0,1-0,5%

➤ **HISTOLOGIE**

- **lymfatická uzlina** – pro dg. maligních lymfomů
- **slezina**

➤ **DOPLŇKOVÁ VYŠETŘENÍ hematologická**

» **biochemické vyšetření**

- **LDH** ... **3,3-7 μkat/l**

→ hematologické malignity, hemolytická anémie

- **β₂-mikroglobulin**

- do plazmy se uvolňuje při **rozpadu buněk**
- je ukazatelem léčby a vývoje
- norma **do 2500 μg/l**
→ zvýšený u maligních lymfomů (CLL), myelom, renální insuficienci

- **FW** ... **2-8 mm/h**

- **CRP** ... do 12 mg/l

→ zvýšený u akutních zánětů

- **ELFO** = elektroforéza bílkovin

- albumin, γ-globulin, α₁-globulin, α₂-globulin

- **I-ELFO** = imunoelktroforéza bílkovin

- detekce M-proteinu
- detekce volné **Bence-Jonesovy bílkoviny**
→ zvýšené u myelomu

- **kyselina močová** ... **180-420 μmol/l**

= konečný produkt metabolismu purinů
→ zvýšená u ALL, AML, polycytémie, hemolytické anémie

- **sérové Fe** ... **9-27 μmol/l**

→ zvýšené u sideropenické anémie, nádorů, chronických onemocnění

- **sérový feritin**

= zásobní bílkovina železa (spolu s hemosiderinem) → je v nich **15-20%** celkového tělesného železa
- nespecifický nádorový marker
- užívá se ke zjištění efektu feroterapie

- **erytrocytový feritin**

- odráží skutečný stav zásob Fe

- **transferin ... 1,6-3,2 g/l**
= β-globulin sloužící k přenosu Fe
- **saturace transferinu**
= hodnota Fe / hladina transferinu = 25-28%
- ukazatel deficitu Fe (pod 15%)
- ukazatel distribuce Fe

» alkalická fosfatáza v leu

- hlavně v neutrofilech
- 20-80/ ze 100 neutrofilů
- ↑ skóre: myeloproliferační onemocnění
- ↓ skóre: CML

» vitamín B₁₂ ... 160-900 ng/l

- kyselina listová ... 6-21 ng/l
- k dg. megaloblastové anémie

» sérologie

- stanovujeme titry protilátek proti bakteriálním, virovým, mykotickým a parazitárním agens

➤ ZOBRAZOVACÍ VYŠETŘOVACÍ METODY

- **UZV**
- **CT**
- **RTG**
→ nativní vyšetření
→ kontrastní vyšetření
- **scintigrafie**
→ skeletu ... myelom
→ kostní dřeně ... obraz hematopoézy

PRAKTICKÁ INTERPRETACE KREVNÍHO OBRAZU

» NEUTROFILY «

- ✓ norma: $1,5-7 \times 10^9/l$
- ✓ **NEUTROFILIE (↑)**
→ fyziologicky
 - novorozenci
 - po fyzické zátěži
 - menstruace
 - těhotenství
 → patologicky
 - bakteriální infekce !! (tonzily, zuby)
 - systémová zánětlivá onemocnění
 - nekrózy tkání (infarkt myokardu, pankreatitida)
 - metastázy
 - intoxikace, radiace
 - kortikoidy, lithium
 - CML
 - MDS
- ✓ **NEUTROPENIE (↓)**
 - ze ↓ tvorby v kostní dřeni
 - syndrom agranulocytózy ... pod $0,1 \times 10^9/l$
 - na imunologickém podkladě nebo toxickém podkladě (léky)
 - klinický obraz: horečky, sepse, ulcerace sliznice, kožní infekce,
 - lymfadenopatie, hepatosplenomegalie
 - autoimunitní - produkce protilátek proti neutrofilům
 - bakteriální a parazitární infekce (brucelóza, syfilis, tyfus)
 - virové infekce (HIV, akutní hepatitida)

» EOZINOFILY «

- ✓ norma: $0,05-0,25 \times 10^9/l$
- ✓ **EOZINOFILIE (↑) nad $0,5 \times 10^9/l$**
 - alergie !!
 - paraziti

- po těžkém bakteriálním zánětu v rámci reparace
- kožní onemocnění
- CML, Hodgkin, polycytemia vera
- solidní nádory, karcinomy
- ozáření
- Löfflerův syndrom = plicní infiltráty + eozinofilie
- hypereozinofilní syndrom

» BAZOFILY «

- ✓ norma: do $0,5 \times 10^9/l$
- ✓ BAZOFILIE ($\uparrow$) nad $0,5 \times 10^9/l$
 - u myeloproliferačních chorob (CML, polycytemia vera)
 - reaktivní bazofilie
 - ulcerózní kolitida
 - CML, ALL !!
 - hemolytická anémie !!
 - morbilli, varicella
 - sérová nemoc
 - myxedém
 - Hodgkin !!
 - mastocytóza – urticaria pigmentosa → systémová mastocytóza

» MONOCYTY «

- ✓ norma: $0,2-0,7 \times 10^9/l$
- ✓ MONOCYTÓZA ($\uparrow$) nad $1 \times 10^9/l$
 - bakteriální infekce
 - protozoární infekce
 - Hodgkin
 - fáze rekonvalescence kostní dřeně
 - ca vaječníku, prsu, žaludku
 - systémový lupus erythematoses
 - ulcerózní kolitida
 - Crohnova nemoc
 - monocytová leukémie
 - CML
 - MDS

» LYMFOCYTY «

- ✓ norma: $1,3-3,2 \times 10^9/l$
- ✓ LYMFOCYTÓZA ($\uparrow$) nad $4 \times 10^9/l$
 - akutní a chronické infekce
 - CMV
 - CLL
 - ALL
 - lymfom
 - stavy spojené s neutropenií
 - tyreotoxikóza
 - parotitida
- ✓ LYMFOPENIE ($\downarrow$) pod $1,5 \times 10^9/l$
 - ♥ selhání
 - akutní pankreatitida
 - pneumonie
 - Hodgkin
 - aktinoterapie !!
 - chemoterapie !!
 - TBC, malárie, HIV, AIDS

85. ANÉMIE CHRONICKÝCH CHOROB

ANÉMIE

- chorobný stav charakterizovaný snížením koncentrace hemoglobinu v 1l periferní krve pod 135g u muže a pod 120g u ženy
- důsledkem je porucha přenosu kyslíku do tkání
- příznaky: tkáňová hypoxie, kompenzační mechanismy (zvýšená plicní ventilace, hyperkinetická cirkulace a zvýšené uvolňování kyslíku ve tkáních působením 2,3 difosfoglycerátu), příznaky ze sníženého plazmatického volumu (bledost, hypotenze)

NEDOSTATEČNÁ TVORBA ERYTROCYTŮ V KOSTÍ DŘENI

- » čistá aplazie červené krevní řady
- » aplastická anémie
- » myelodysplastický syndrom a paroxysmální noční hemoglobinurie
- » kongenitální sideroblastická anémie

ANÉMIE Z NEDOSTATKU LÁTEK NUTNÝCH PRO NORMÁLNÍ PROLIFERACI A MATURACI

- » sideropenická anémie (Fe)
- » megaloblastické anémie (B12, kyselina listová)
- » anémie u chronických chorob
- » kongenitální sideroblastická anémie

ANÉMIE Z NADMĚRNÉHO A PŘEDČASNÉHO ROZPADU ERYTROCYTŮ = hemolytické anémie

- » **korpuskulární hemolytická anémie**
 - » defekt erytrocytové membrány – dědičná sférocytóza, elipcytóza
 - » poruchy enzymové výbavy erytrocytů – z deficitu pyruvátkinázy, glukóza-6-fosfátdehydrogenázy
 - » anémie z poruchy hemoglobinizace – thalasémie, srpkovitá anémie a jiné hemoglobinopatie
- » **extrakorpuskulární hemolytická anémie**
 - » autoimunitní
 - s teplenými a/nebo chladovými protilátkami (systémová onem., lymfomy)
 - hemolytická anémie po transfúzích
 - polékové anémie
 - » neimunitní
 - z mechanického poškození erytrocytů při mikroangiopatiích

ANÉMIE ZE ZVÝŠENÝCH KREVNÍCH ZTRÁT

- » akutní posthemoragická anémie
- » chronická posthemoragická anémie

ANÉMIE CHRONICKÝCH CHOROB

- » hypersplenismus
- » selhání ledvin (↓ erytropoetin)
- » chronické záněty

MAKROCYTOVÁ ANÉMIE ... MCV > 95 fl

→ karence B12, kyseliny listové, poruchy syntézy DNA, vystupňovaná erytropoéza, u jaterních chorob, myelodysplastický syndrom

NORMOCYTOVÁ ANÉMIE ... MCV = 81-99 fl

→ akutní krvácení, ↑ plazmatického objemu (hyperviskózní syndrom, gravidita), hemolýza, hypoplazie kostní dřeně, chronické choroby, renální insuficience, infekce, aplastická anémie, čistá aplázie červené řady

MIKROCYTOVÁ ANÉMIE ... MCV < 80 fl

→ nedostatek Fe, porucha syntézy globinu, porucha syntézy hemu, thalasémie, chronické onemocnění, sideroblastická anémie

NORMOCHROMNÍ ANÉMIE ... MCH > 27-32 pg

HYPOCHROMNÍ ANÉMIE ... MCH < 25 pg

MCV = střední objem erytrocytů

MCH = průměrná hmotnost Hb v erytrocytu

Anémie chronických chorob

- 25% všech anémií

» příčina

- **chronická infekční onemocnění:**
 - TBC
 - bakteriální endokarditida
 - osteomyelitida
 - mykotické a virové infekce (AIDS)
- **chronická zánětlivá onemocnění:**
 - nespecifické střevní záněty
 - bronchiektázie
 - záněty ledvin
- **nádorová onemocnění:**
 - hemoblastózy
 - solidní tumory
- **nemoci pojivové tkáně:**
 - revmatoidní artritida
 - SLE
 - vaskulitidy
- **endokrinopatie:**
 - hypotyreóza
 - hypogonadismus
 - panhypopituitarismus
- **různé stavy:**
 - malnutrice
 - maldigesce
 - alkoholismus
 - těhotenství
 - chronická
 - onemocnění jater
 - renální insuficience
- **krevní ztráty**

» patogenese

- aktivace imunitního systému vedoucí k omezení nabídky železa (v důsledku tvorby hepcidinu a feritinu), které je zásadní pro patogeny nebo nádorové buňky
- pokles Fe v séru s jeho retencí intracelulárně v buňkách monocyto-makrofágového systému
- sekundárně i inhibice vstřebávání Fe z GIT
- zkrácené přežívání erytrocytů v důsledku alterace metabolismu bílkovin a lipidů erytrocytární membrány
- snížená tvorba erythropoetinu (hlavně u anémie při chronické nedostatečnosti ledvin)

» laboratorní nález:

- **↑ zásobní železo v makrofágovém systému (siderofágy) v kostní dřeni**, nikoliv v erytroblastech!!!
- **snížení hodnoty hemoglobinu**
- zpočátku normocytární normochromní, později mikrocytární a hypochromní
-
- zvýšený obsah železa v monocyto-makrofágovém systému a snížení počtu sideroblastů a siderocytů

» klinický obraz

- **nenápadnost**, ale často zjištěna dříve než vlastní nemoc
- anémie **mírná**, postupně vznikající → adaptace pacienta
- **Hb kolem 90-110 g/l, neklesá pod 80 g/l !!**
- **retikulocyty normální**
- ↓ **sérové železo**
- ↓ **transferin**
- **saturace transferin < 10%**

» terapie

- vyřešení základního onemocnění
- v případě nízkého erythropoetinu ... léčba **rekombinantním lidským EPO (rHuEPO)**
- je-li přidružena sideropenie ... **rHuEPO + i.v. Fe**

86. ANÉMIE Z NEDOSTATKU ŽELEZA A AKUTNÍ POSTHEMORAGICKÁ ANÉMIE

➤ ANÉMIE Z NEDOSTATKU ŽELEZA

= sideropenická anémie

- jde o onemocnění poruchy syntézy Hb z nedostatku železa

» *etiologie*

- nedostatečný přívod železa potravou
 - malnutrice (vegetariáni)
- snížená resorpce železa
 - malabsorpce (poruchy tenkého střeva)
 - průjmy
 - nadbytek fosfátů a fylátů
 - maldigesce = porucha uvolňování železa z potravy (chronická gastritida s achlorhydrií)
 - resekovaný žaludek
- zvýšená spotřeba železa v organismu
 - těhotenství
 - dospívání (menstruace)
 - darování krve
- intravaskulární hemolýza s hemoglobinurií
 - PNH
 - chladobá hemoglobinurie
- vystupňování fyziologických ztrát –
 - menstruace (**nad 80 ml/cyklus**)
 - kojení
- vystupňování patologických ztrát
 - krevní ztráty z GIT
 - uropoetického systému (hematurie)
 - dýchacího systému
- nozokomiální anémie
 - z častých krevních odběrů
- sebepoškozování = anemia factitida
- hemodialýza

» *patogeneze*

- pozvolný pokles železa v organismu (jeho zásob) → pak se sníží jeho nabídka pro erythropoézu → ↓ tvorba erytrocytů + rychlejší zánik (slezina)
- nedostatek železa vede k:
 - porucha syntézy Hb
 - **narušení funkce enzymových systémů, tvorba DNA, tkáňové dýchání, ...**
 - narušení funkce myoglobinu a mitochondriálních cytochromů

» *denní fyziologické ztráty Fe ... 1-1,3 mg*

>> *denní příjem Fe ... muži 1,6 mg*
... ženy 1,1 mg

» *nejlépe se vstřebává železo hemové Fe²⁺ → Hb*

→ myoglobin (maso)

- vstřebávání podporuje **HCl, kys. askorbová (vitamín C)** z potravy

» *epidemiologie*

→ sideropenická anémie ... **10 % žen**

→ sideropenie bez anémie ... **35-60% žen**

» *klinický obraz*

- únava
- pálení ústních koutků, jazyka → **ragády, vyhlazený jazyk**
- parestézie
- anemický syndrom
- **pagofagie** = touha polykat led
- pica (papír)
- trofické změny kůže a adnex, atrofie kůže
- předčasné **šedivění a vypadávání vlasů**

- třepivost nehtů
- ↑ infekce (díky poruše buněčně zprostředkované imunity → ↓ **baktericidní schopnost polymorfonukleárů**)

» **laboratorní nález**

- ↓ Hb
- ↓ erytrocyty
- ↓ **retikulocyty**
- ↑ **erytropoetin**
- ↓ sérového železa
- ↓ saturace transferinu **pod 15%**
- ↓ **sideroblastů v kostní dřeni pod 20% s vymizením barvitelného železa v siderofázích → Pearlova reakce proteáz**
- průkaz nízkých hodnot S-feritinu pod 20 µg/l
- ↑ **transferinové receptory v séru** uvolněné z membrán erytroblastů
- **atrofická gastritida s achlorhydrií**

» **terapie**

- odstranit příčinu
- úprava anémie
- nasycení tkáňových zásob železem
 - **perorální léčba** (1. volba) ... Sorbifer, Ferronat, Aktiferin
 - zahájení 150-200 mg prvkového Fe denně
 - po úpravě anémie 100 mg/den 4-6 měsíců
 - ... úprava retikulocytů → 3-6 dní
 - ... úprava Hb → **4-12 týdnů**
 - **parenterální léčba Fe** (i.v., i.m.)
 - jen při nesnášenlivosti perorální léčby
 - nežádoucí účinky: kovová chuť, bolest hlavy, hypotenze, anafylaktický šok
 - **převody erytrocytů** - vyjimečně
 - **profylaktická terapie Fe** v těhotenství, při hemodialýze
- pestrá strava – hemové Fe obsahuje maso, játra, kys. askorbová

!! pokud nastane selhání terapie → *nesprávná* diagnóza anémie !!

➤ **ANÉMIE S NADBYTKEM ŽELEZA**

= sideroblastová anémie

» **patogeneze**

- **inefektivní erytropoéza**
- přítomnost **více než 10% prstenčitých sideroblastů v kostní dřeni**
- postižení parenchymatózních orgánů Fe → **hemosideróza** = hromadění Fe v organismu při jeho špatném využití + nadměrném příjmu
 - cirhotická přestavba jater
 - kardiomyopatie
 - fibróza pankreatu s rozvojem DM
 - hyperpigmentace kůže
- ↑↑ sérové Fe
- **transferin plně saturován**

✓ **VROZENÁ SIDEROBLASTOVÁ ANÉMIE**

- vzácné

» **pyridoxin-rezistentní forma**

» **pyridoxin-responzivní forma** → pacienti reagují na léčbu pyridoxinem
→ podporuje tvorbu kys. D-aminolevulové → ta je nezbytná pro tvorbu hemu

✓ **ZÍSKANÁ SIDEROBLASTOVÁ ANÉMIE**

» primární (idiopatická)

» sekundární – příčinou jsou **léky** (cytostatika, penicilamin, chloramfenikol),
intoxikace (olovo, alkohol), **chronická zánětlivá onemocnění** (revm. artritida)

➤ **AKUTNÍ POSTHEMORAGICKÁ ANÉMIE** – JE TO ANÉMIE SE SNÍŽENÝM POČTEM RETIKULOCYTŮ (MŮŽE BÝT AKUTNÍ NEBO CHRONICKÁ)

87. ANÉMIE Z NEDOSTATKU VIT. B 12 A KYSELINY LISTOVÉ

- podle morfologického vzhledu erytrocytů se nazývají **megaloblastické** (MCV nad 100 fl)
 - Tradiční název vychází z přítomnosti patologických erytroidních prekursorů **v kostní dřeni**, tj. megaloblastů, vyznačujících se **opožděným vytráváním jádra vůči cytoplazmě a přítomností makrocytů (MCV>100 fl)**, popřípadě megalocytů **v periferní krvi**. Morfologické a funkční změny v kostní dřeni se netýkají pouze **erytropoézy, ale i granulocytopoézy a trombocytopoézy**. Výsledkem **neefektivní hematopoézy** nebývá pouze anémie, **ale pancytopenie**.
- příčiny:
 - nedostatečný příjem vitamínu B12 či kyseliny listové
 - porucha vstřebávání – nedostatek vnitřního faktoru
 - protilátky proti vnitřnímu faktoru
 - omezení resorpční plochy (resekce žaludku, celiakie, ulcerózní kolitida, píštěle, divertikulózy)
 - paraziti
 - podávání inhibitorů resorpce (phenytoin, neomycin, kyselina paraaminosalicylová)
 - selektivní malabsorpce vitamínu B12 s proteinurií
 - poruchy transportu vitamínu B12 – nedostatek transkobalaminu II
 - zvýšená spotřeba – těhotenství, růst, anémie s hyperplázií erytropoézy
 - zvýšené ztráty – jaterní choroby, dialýza
 - podávání:
 - inhibitoru dihydrofolátreduktázy (metotrexát)
 - antagonistů pirimidinu (cytarabin, fluorouracil)
 - purinů (merkaptopurin, azathioprin)

VÝZNAM LÁTEK:

- vnitřní faktor – glykopeptid nutný pro vstřebávání vitamínu B12 v ileu
- vitamin B12 – prostetická skupina enzymu homocysteinmethyltransferázy, která demethyluje tetrahydrofolát a přenáší methylovou skupinu z homocysteinu na methionin, tetrahydrofolát je následně opět methylován a je donorem methylové skupiny pro tvorbu thyminu
- kyselina listová je zdrojem tetrahydrofolátu

DŮSLEDEK NEDOSTATKU:

- důsledkem nedostatku obou vitaminů je porucha syntézy thyminovýchází a tvorby DNA
 - opožděné dozrávání jádra oproti cytoplazmě = **jádrová maturační asynchronie**
- prodlužuje se S fáze buněčného cyklu, při níž se zdvojnásobuje množství DNA
- syntéza RNA a tvorba bílkovin není porušena
- výsledkem je velký objem buňky, ve které je přítomen hemoglobin v normální koncentraci, buněčné jádro je méně zralé – megaloblast
- zkrácená doba přežití krvinek, část se rozpadá v kostní dřeni – i inefektivní erytropoéza
- porucha syntézy DNA i v bílé a destičkové řadě – nápadná makrocytóza a hypersegmentace jader - pancytopenie
- B12 se také podílí na demethylaci L-methylmaonyl-CoA na sukcinyl-CoA – methylmaonyl se hromadí a toxicky působí na myelin – neurologické příznaky

➤ Perniciózní anémie (AI) - nejčastější megaloblastická anémie, nedostatek kobalaminu

- tvoří se protilátky proti parietálním buňkám žaludeční sliznice,
- dále protilátky, které brání vazbě B12 na vnitřní faktor, nebo brání vazbě komplexu vitamin B12 + vnitřní faktor na receptory ve sliznici ilea
- atrofie žaludeční sliznice achlorhydrie, snížená tvorba vnitřního faktoru
- starší věkové skupiny (60 let), postihuje rovnoměrně muže i ženy

Příčiny:

- nedostatečná tvorba vnitřního faktoru v žaludku
 - chrání vitamín před HCl
 - → po resekcích žaludku
 - vrozená perniciózní anémie
- porucha resorpce v terminálním ileu
 - → resekce
 - abnormální bakteriální kolonizace
 - celiakální sprue (primární malabsorpce)
 - Crohnova choroba
 - selektivní malabsorpce vitamínu B12 s proteinurií (sy Immerslundové a Gräsbecka)
 - syndrom stagnující kličky - divertikulóza jejunu, ileokolická píštěl, anatomická slepá klička, striktura střeva

- nedostatečný příjem potravou
 - alkoholičci
- léky, rajský plyn
 - (anestézie)
 - léková interference (kolchicin, neomycin)
- vrozený nedostatek transkobalaminu II (TC II)

Klinický obraz:

- anémie vzniká velmi pomalu, nemocní bývají adaptováni, ale při poklesu hematokritu pod 0,20 už mají potíže všichni
- GIT a neuro - nechutenství, hubnutí, dysfagie, průjmy, pálení jazyka, neuroanemický syndrom (symetrické parestezie v prstech, poruchy hlubokého cití až paraparéza dolních končetin s areflexií a ataxií)
- únava, slabost, spavost, palpitace, dušnost, hučení v uších,
- bledost kůže a sliznic
- malinově červený jazyk, vyhlazený s atrofií papil a s přítomností okrajových ragád = Hunterova glositida
- u těžší – hepatosplenomegalie

Laboratoř – krevní obraz

- anémie s makrocytózou – MCV>100fl, je zvýšená hodnota MCH často nad 40pg
- nátěry periferní krve – snížený počet retikulocytů, velké erytrocyty, leukopenie s hypersegmentací jader neutrofilů
- snížený počet krevních destiček
- **kostní dřeň** – hyperplastická se zmnožením megaloblastické erytropoézy
- **biochemie** – snížená koncentrace B12 a folátů
 - měření resorpce vitamínu značeného radioizotopem
 - protilátky proti parietálním buňkám a proti vnitřnímu faktoru
- **gastroskopie** – atrofická gastritida, achlorhydrie

Terapie

- substituce B12 – 300 µg denně i.m., odpověď na léčbu za 5-7 dní – vzestup retikulocytů na 10-30% (retikulocytová krize)
 - nutno sledovat zásoby železa
 - pokles K při léčbě kobalaminem → udržovací dávka 300µg draslíku za měsíc
 - dispenzarizace kvůli ca žaludku při atrofické gastritidě
- kyselina listová – 10 – 20mg denně

➤ ANÉMIE Z NEDOSTATKU KYSELINY LISTOVÉ

» příčiny

- nedostatečný příjem potravou
- zvýšená spotřeba folátů
 - těhotenství
 - dospívání
 - při hemolýze
 - maligní choroby
 - hemodialýza
 - **terapie: 1 mg/den**
- malabsorpce
 - celiakální sprue
 - **terapie: 5 mg/den**
- jaterní nemoci a ethylismus
 - ↓ schopnost poškozených jaterních buněk vázat kys.listovou a vitamíny sk. B
- polékové
 - cytostatika ... metotrexát → **tlumí syntézu DNA**
 - anestézie rajským plynem ... NO → **destruuje vitamín B₁₂ v těle**
 - léková interference-difenylhydantoin, barbituráty
 - pyrimetamin
- jiné příčiny
 - *porucha syntézyDNA, azathioprin, acyklovir, některá cytostatika* (merkaptopurin, cytosinarabinozid, hydroxyurea)
 - *metabolické choroby* (dědičná orotacidurie)
 - *vrozená familiární megaloblastová anémie*

88. ANÉMIE HEMOLYTICKÉ (DĚDIČNÉ A ZÍSKANÉ HEMOLYTICKÉ ANÉMIE)

= předčasný a nedostatečně kompenzovaný rozpad erytrocytů

- **hemolytický syndrom** = kompenzovaná hemolýza – předčasný rozpad erytrocytů kompenzován dostatečnou novotvorbou → **anémie nevznikne!!**
- při větších ztrátách → kostní dřeň může zvýšit produkci **erytrocytů 6-10x**
- **extravaskulární hemolýza** - hemolýza probíhá v **makrofág-monocytovém systému sleziny a jater**
- **intravaskulární hemolýza** - hemolýza probíhá v krevním oběhu (vzácnější)

» **projevy hemolýzy**

- ↑ nepřímého bilirubinu
- ↓ haptoglobinu
- ↑ LDH
- v moči urobilinogen
- nález **volného Hb a hemosiderinu v moči** u intravaskulární hemolýzy + ↑ **volného Hb v krvi**
- ↑↑↑ **erytropoéza** → snaha kompenzovat hemolýzu – v krvi jsou nezralé erytrocyty (**retikulocyty**)

» **diagnóza**

- přežívání erytrocytů značených ^{51}Cr → nej přesnější metoda - běžně kolem **27 dní** **X norma: 90-120 dní**
- používáme poločas přežívání = kdy radioaktivita klesla na 1/2
- možné zjistit místo rozpadu erytrocytu díky **jejich kumulaci**
→ extravaskulární hemolýza
→ intravaskulární hemolýza

KORPUSKULÁRNÍ HEMOLYTICKÉ ANÉMIE

- **problém v erytrocytech**
- jde o vrozené a dědičné onemocnění (mimo PNH) jejichž příčinou je porucha složení erytrocytární membrány, porucha enzymatického vybavení erytrocytu nebo porušená tvorba hemoglobinu

1) PORUCHA STRUKTURY ERYTROCYTÁRNÍ MEMBRÁNY

» **hereditární sférocytóza**

- nejčastější
- AD, vzácně AR
- nedostatečná tvorba některého ze strukturálních proteinů skeletu erytrocytární membrány
- **vznikají sférocyty (kulaté) → ↑ rozpad ve slezině**
- **příčina:**
 - změny složení některých bílkovin cytoskeletu (nejčastěji α či β řetězec **spektrinu**) → změny integrity a schopnosti deformace erytrocytů (tím je ↓ **průchodnost slezinou mikrocirkulací**) → ztráty membránového materiálu nebo zánik (hemolýza) v makrofágo-monocytovém systému sleziny
- **klinický obraz:**
 - od těžkých po klinicky němé formy
 - ikterus
 - splenomegalie, i mírná hepatomegalie
 - vlivem chronické hemolýzy se vytváří **žlučové kaménky**
 - **hemolytické krize** – nejčastěji v souvislosti s infekcí či jiným podnětem zvyšujícím metabolické nároky organismu – prohloubení anémie, ikteru, retikulocytózy a zvětšení sleziny
 - **aplastická krize** – po virových infektech, kdy dochází k prudké animizaci s poklesem počtu retikulocytů díky hyperhemolýze a přechodné zástavě erytropoézy
 - **často cholelithiáza**
- **laboratorní nález:**
 - normocytární normochromní anémie se zvýšeným počtem retikulocytů
 - hemolýza
 - sférocyty ↑↑↑ - kulaté krvinky o menším průměru
 - hyperplazie erytropoézy v kostní dřeni
 - zvýšená koncentrace přímého i nepřímého bilirubinu, Fe v séru zvýšené
 - ↓ **osmotická odolnost erytrocytů** – proniká **do nich Na+** → táhne s sebou vodu → erytrocyty se zakulacují → sférocyty
 - zkrácení přežívání erytrocytů
 - **negativní Coombsův test** - hematologické vyšetření umožňující odhalit **protilátky proti erytrocytům**
- užití → vyšetření hemolytické anémie (autoprotilátky)
→ vyšetření před transfúzí (autoprotilátky proti cizím erytrocytům)

- *terapie:*
- **splenektomie** – až po 15. roce u dětí kvůli vývoji imunitního systému
- **transfúze**

» hereditární eliptocytóza

- při defektu spektrinu či proteinu pásu 4.1
- v periferní krvi více než 25% eliptocytů
- hemolýza
- léčba – splenektomie

» hereditární stomatocytóza

- příčinou je **porucha přenosu K^+ a Cl^-** vedoucí ke zvýšení intracelulárního obsahu Na^+ → bere s sebou vodu

» akantocytóza

- erytrocyty s nepravidelnými výběžky

» syndrom chybění Rh-faktoru

- AD dědičné

2) PORUCHA ENZYMATICKÉ VÝBAVY ERYTROCYTŮ

- enzymopatie = enzym přítomen, ale neplní svou funkci
- enzymopenie = nedostatek enzymu (je ho málo)

» deficit glukózo-6-fosfodehydrogenázy (G-6-PD)

- porucha postihující pentózový cyklus (aerobní glykolýza)
- G6PD produkuje NADPH, který je kofaktorem oxidačně-redukčních reakcí a má zásadní význam pro udržení sulfhydrylových skupin hemoglobinů, enzymů a membránových proteinů erytrocytů ve funkčním stavu
- dědičné onemocnění, vázané na **X chromozom**
- ženy jsou zdravé nebo přenašečky, muži jsou nemocní
- *patogeneze:*
 - defekt G-6-PD vede k **narušení hexózo-monofosfátového cyklu** (chrání můstky Hb a membrány erytrocytů před oxidací) → poškozený Hb je **precipitován** ve formě **Heinzových tělísek** → jsou zachycovány slezinou
 - hemolytická anémie může být vyvolána léky působícími oxidačně, infekcí nebo boby vicia flava
- *terapie:* prevence styku s oxidačními činidly, infekce aj., transfuze u akutní hemolýzy, transplantace krvetvorných buněk

» deficit pyruvátkinázy (PK)

- **AR** dědičné onemocnění
- postižení enzymu anaerobní glykolýzy, hlavní energetický zdroj pro erytrocyty
- energetický deficit vede k poruše plasticity a deformability krvinky a k extravaskulární hemolýze
- *patogeneze:*
 - defekt PK vede k poruše **Embdenova-Meyerhófova cyklu** (dodává ATP pro erytrocytovou kationtovou pumpu) → z nedostatku ATP **únik K^+ z buňky** → erytrocyty se stávají **rigidní** → zánik ve slezině
- těžká hemolytická anémie, nebo mírnější anémie s ikterem a hepatosplenomegálií
- laboratoř – normochromní normo- až makrocytární anémie s retikulocytózou a hyperbilirubinemií
- *terapie:* **splenektomie, substituce erytrocytů, chelatační léčba zabraňující rozvoji hemosiderózy**

3) HEMOLYTICKÉ ANÉMIE Z PORUCHY TVORBY HEMOGLOBINU

- hemoglobinopatie

TALASÉMIE

- celosvětově nejrozšířenější anémie → nejvíce oblasti **Středozevního moře a JV Asie** → důvodem je **ochrana talasemického genu před malarickou infekcí**
- u nás nejvíce β -talasemická alela
- **AR dědičné**

» *patogeneze*

- talasémie → **defektní syntéza globinových řetězců**
- podle toho, který je **omezeně** syntetizován, mluvíme o α -talasémii a β -talasémii
- přebytečné řetězce v erytrocytech precipitují → **poškodí erytrocytární membránu** → hemolýza při zániku erytrocytu → inefektivní erytropoéza (při zániku erytrocytních prekurzorů v KD)

1) » β -talasémie «

- mutovaný β -globinový gen, uložený na krátkém raménku **11. chromozomu**
- tíže klinických projevů závisí na tom, zda:
 - talasemická alela je jen na jednom chromozomu → **heterozygot**
 - talasemická alela je na obou chromozomech → **homozygot**
 - mutace umožňuje – částečnou syntézu β -globinového řetězce → β^+
 - žádnou syntézu β -globinového řetězce → β^0
 - jsou nebo nejsou *současně postižené α -globinové geny*
- porucha tvorby řetězce β vede ke zvýšení syntézy řetězců γ a δ a k nadbytku řetězců α s nízkou rozpustností, které precipitují a tvoří agregáty poškozující buněčnou membránu
- hemoglobin snadno podléhá autooxidaci
- inefektivní erytropoéza
- kompenzační hyperplazie erytropoézy vedoucí k deformitám a frakturám kostí, u těžších forem je přítomna i extramedullární hematopoéza
- dochází k přetížení železem – zásoba z rozpadu erytrocytů v monocyto-makrofágovém systému, zvýšená resorpce železa ze střeva, opakované transfuze
- klinický obraz –
 - thalassaemia minima – pouze laboratorní změny bez projevů anémie
 - thalassaemia minor – postižen jeden z páru β -globinových genů, lehká anémie a mírná splenomegalie
 - thalassaemia intermedia – postiženy oba β -globulinové geny, středně těžká anémie s nutností občasných krevních převodů, splenomegalie, vystupňovaná erytropoéza
 - thalassaemia major – β^0 / β^0 , těžká forma mikrocytární anémie s hepatosplenomegálií, retardací růstu a deformitami skeletu, přetížení Fe
- MCV < 60-70fl, MCH < 24pg
- terapie – transfuze erytrocytů, chelatační léčba, transplantace krvetvorných buněk

2) » α -talasémie «

- α -globinový gen je uložen na **11. chromozomu** (Klener, Češka – 11, wikiskripta a anglická wiki- 16)
- 4 α globinové geny – porucha funkce 1 či 2 je spojena s mírnou anémií, delece tří genů – těžká anémie, delece 4 genů – neslučitelné se životem
- dělení dle počtu postižených α -talasemických genů
 - » vyřazení 1 ze 4 ... **$-\alpha/\alpha$**
 - klinicky němé → nosiči
 - » chybění 2 ze 4 ... **$-\alpha/-\alpha$**
 - asymptomatické
 - » chybění 3 ze 4 ... **$--/-\alpha$**
 - vede ke vzniku choroby s Hb-H
 - středně těžká anémie
 - výrazná **splenomegalie**
 - » chybění všech 4 ... **$--/--$**
 - **neslučitelné se životem**
- porucha tvorby řetězce alfa vede ke zvýšení syntéz řetězců γ (novorozenci), β u dospělých
- hypochromní mikrocyty s bazofilním tečkováním
- terapie – transfuze, chelatační léčba, transplantace krvetvorných buněk

3) » **Hb-S = srpkovitá anémie** «

- nejvíce v Africe
- AD
- **změna kys. glutamové v β -globinovém genu** za valin → to vede v prostředí se sníženou oxygenací ke snížení rozpustnosti Hb a k tvorbě polymerů → **gelovatění krve** (= ↑ viskozita)
 - deformované erytrocyty mají tvar srpků → **podléhají hemolýze**
 - v malých cévách se srpkovité erytrocyty shlukují → **trombóza**
- » klinický obraz
 - potíže kolem **6. měsíce** věku, kdy fyziologicky klesá tvorba Hb-F a přechází na tvorbu dospělého Hb-A
 - u homozygota **Hb-S**
 - **hepatosplenomegalie**
 - **bolestivé infarkty** ve slezině, plicích, kostech
 - infekce
- » laboratorní nález: srpkovité erytrocyty, hemolýza
- » terapie
 - prevence infekcí
 - prevence stavů vedoucích ke snížené oxygenaci
 - transfúze
 - chelatační terapie
 - **transplantace** kostní dřeně

EXTRAKORPUSKULÁRNÍ HEMOLYTICKÉ ANÉMIE

- vždy získaná anémie → vlivy zevního prostředí
- příčina rozpadu leží mimo erytrocyt

1) AUTOIMUNITNÍ ANÉMIE

» *aloimunitní hemolytická anémie*

- podání **inkompatibilní krve**
- inkompatibilita antigenů **matky a plodu** (hemolytické onemocnění novorozenců) – při pozitivitě Rh plodu a Rh negativitě matky – od anémie přes novorozeneckou žloutenku až k úmrtí plodu během těhotenství
- při přítomnosti nepravidelných protilátek

» *autoimunitní hemolytická anémie (AIHA)*

• AIHA s tepelnými protilátkami

→ buňkami zprostředkovaná **hemolýza extravaskulární**

- fagocytóza ve slezině
- způsobeno **tepelnými protilátkami (IgG)**

→ může být **idiopatická X získaná** (lymfomy, virové infekce, systémová onemocnění)

→ **klinický obraz**: splenomegalie

sférocyty

v 98% pozitivní Coombsův test

Evansův syndrom = AIHA s trombocytopenií

→ **terapie**: **akutní AIHA** – metylprednizolon, i.v. **imunoglobuliny**, transfúze

chronická AIHA – Prednison, splenektomie

• AIHA s chladovými protilátkami

→ **komplementem** zprostředkovaná **hemolýza intravaskulární**

- způsobeno **chladovými protilátkami (IgM)** – **k vazbě dochází v chladnějších částech těla**
- Hb se vyprázdňuje z hemolyzovaných erytrocytů do oběhu

→ **klinický obraz**: akrocyanóza prstů, nosu, uší → v teple mizí

pozitivní Coombsův test

vysoký titr chladových protilátek IgM

→ **terapie**: prevence podchlazení, plazmaferéza u akutní AIHA, kortikoidy

» *imunitní hemolytická anémie způsobená léky*

- α -metyldopa
- vysoké dávky PNC a cefalosporinů, ampicilin
- chinin, chinidin

2) NEIMUNITNÍ ZEVNÍ VLIVY

» *mechanické poškození erytrocytů*

• pochodová hemoglobinurie

- v mikrocirkulaci nožní klenby mechanické poškození erytrocytů → hemolýza

• traumatická hemolýza

- u 10% pacientů s **umělou aortální chlopní**
- erytrocyty jsou ničeny turbulencí krve

» *mikroangiopatická hemolytická anémie (MAHA)*

- u vaskulitid, při glomerulonefritidě
- fragmentace erytrocytů a vznik schistocytů při průchodu erytrocytů **arterioly s depozity fibrinu**

» *hemolytická anémie z fyzikálních, chemických a infekčních vlivů*

- **fyzikální vlivy** → přehřátí organismu
- **chemické vlivy** → měď (Wilsonova choroba), olovo
- **infekční vlivy** → rozpad erytrocytů po malárii, hadí uštknutí

89. PRIMÁRNÍ POLYCYTÉMIE A SEKUNDÁRNÍ POLYGLOBULIE

POLYCYTEMIA VERA (pravá polycytémie) Vaquezova choroba

- onemocnění pluripotentní kmenové buňky
- chronická myeloproliferace, neoplazie, konstitutivní (= na cytokinech nezávislá) hemopoéza
- = klonální onemocnění s expanzí a patologickou proliferací erytroidních někdy megakaryocytových a myeloidních elementů
→ důsledkem je zvýšení objemu hlavně erytrocytů (na rozdíl od jiných MPN, a od erytrocytóz se liší lymfocytosou a trombocytosou)
- příčiny smrti: trombóza a krvácení, vznik myelofibrózy, vznik akutní leukemie
- hlavně u **mužů po 40. roce**

» **příčina:** neznámá

>> *patogeneza*

- důsledek **abnormální aktivity pluripotentní hematopoetické kmenové buňky**, zejména determinovaných buněk pro erytroidní řadu → **podstatné zvýšení celkové ery masy** provázené vzestupem granulocytů a trombocytů
- **erytropoetin snížen** v důsledku zpětné vazby

» **klinický obraz**

- **hyperviskózní krev** → sklon k trombózám a krvácivým komplikacím
... trombózy nejvíce v CNS, koronárních cévách a abdominálních žilách
- ↑ **objem krve** → bolest hlavy, závratě, pruritus, pálení spojivek, dušnost, manifestace anginy pectoris
- **červenofialové zbarvení kůže = pletora**
- **splenomegalie !!**
- ↑ **systolický tlak**

pletorické stádium – ...dopsat z přednášky

» **komplikace**

- při chirurgickém výkonu trombotické komplikace **u 75% pacientů**
- ze zvýšeného volumu a viskozity mikrovaskulární ischemie – závratě, cefalea, poruchy vidění, trombotizace, hemoragická diatéza
- peptický vřed
- urolitiáza z hyperurikémie

» **laboratorní nález**

- **hematokrit nad 0,55**
- **Hb u mužů nad 180 g/l, u žen nad 165 g/l**
- erytrocyty nad $6 \times 10^{12}/l$
- **retikulocyty normální**
- ↑ leukocyty nad $12 \times 10^9/l$
- ↑ trombocyty nad $400 \times 10^9/l$
- ↑ granulocyty

» **kostní dřeň**

bróza kostní dřeně narůstá s délkou onemocnění

» **diagnóza**

- **↓ FW (1/2 mm)**
- **hyperurikémie** (vznik až sekundární dny)
- **↑↑ vitamín B₁₂ v séru**
- AP v leukocytech ↑↑
- **saturace O₂ nad 92% - TJ. NORMÁLNÍ**
- objem ery-masy ↑ (RCM) dělá se pomocí erytrocytů značených ⁵¹Cr
 - muži > 36 ml/kg
 - ženy > 32 ml/kg
 - **kritéria A:** ery masa, saturace kyslíkem, splenomegalie
 - **kritéria B:** trombo, leu, vit B12 v séru, skóre AF v neutrofilech
- pro dgn. svědčí buď A1+A2+A3 nebo A1+ kterékoliv B.
- dif.dgn. od sekundárních polyglobulií – tam saturace arter.krve O₂ snižena

» **terapie**

- **stabilizace KO, prevence TEN, krvácení, léčit komplikace (myelofibróza, leukemie)**
- **rychlý léčebný zásah** – ohrožení tromboembolickými komplikacemi či krvácením.
- **venepunkce – 300–500 ml** několikrát týdně do dosažení **Hk 42–47 %** - při něm je optimální průtok krve cévami v CNS (u kardiovaskulárně nemocných odebírat jen polovinu)
 - upřednostňujeme u pacientů **do 40 let** a žen ve fertilním věku
 - sníží riziko a subjektivní potíže, ale neovlivní destičky, granulocyty a splenomegalii
 - **NÚ – sideropenie** (i když do určité míry je vhodná – tlumí proliferaci ery-prekurzorů)
- **prevence arteriálních trombóz** – antiagregace 100mg ASA

- **erythrocytaferéza na separátoru** - šetrnější, vrací plasmu, rychleji snižuje Hk, remise delší
- **myelosuprese** – u ladších P/K cytoredukční **chemoterapie Hydroxyureou** nebo **IFN alfa, Ruxolitinib** (u rezistence na hydroxyureu), u starších P/K alkylační látka **busulfan** – ale zde též výrazné NÚ
- **záření 32P i.v.** (NÚ – více akutních leukémií) – ustupuje se od něj
- **Alopurinol** – léčba hyperurikémie (100-300mg/den)

» **prognóza: u 1 - 2% pacientů přechod do myelofibrózy s pancytopenií až zvrát v akutní myeloidní leukémii!!!**

» **dif dg** – odlišení od erytrocytóz mutace
- u ml. osob familiární erytrocytóza

Primární familiární a kongenitální polycytémie

POLYGLOBULIE

RELATIVNÍ POLYGLOBULIE

= jde o ↓ plazmatického objemu a tím o relativní zvýšení hematokritu

» **příčiny**

- dehydratace
 - popáleniny, léčba diuretiky, HN, alkohol, obezita, nefropatie, feochromocytom
- **Gasibockův syndrom** = stresová polyglobulie
 - hlavně pykničtí muži, manažeři, kuřáci

SEKUNDÁRNÍ POLYGLOBULIE (=erytrocytóza)

- nejde o klonální postižení
- není ↑ trombocytů a leukocytů !!!

Klinický obraz – dominují projevy základního onemocnění, nacházíme pletorické vzezření, často cyanózu

- bolesti hlavy, závratě, poruchy zraku

Laboratoř – zvýšený počet erytrocytů, hematokrit >48, saturace kyslíkem <92%

Terapie – léčba základního onemocnění, venepunkce (sníží viskozitu krve)

Ke tvorbě erytropoetinu vede: hypoxie, nefropatie (stenóza ren. arterie, transplantace ledvin, glomerulonefritin), nádory (hepatom, grawitz, cerebelární) léky (androgeny)

» pobyt ve vysokých nadmořských výškách

- zde je nízký parciální tlak O₂ → vzniká chronická hypoxie tkání → dochází k nadprodukci erytropoetinu → ↑ erytrocytů
- terapie: oxygenoterapie resp. přechod do nižších poloh (hrozí **edém mozku**)

» pokročilé chronické plicní choroby

- vedou ke ↓ parciálního tlaku O₂ → ↑ erytrocytů → ↑ viskozita krve
- terapie: **venepunkce**

» hypoxie při alveolární hypoventilaci

- vede ke ↑ erytrocytů
- **centrální hypoventilace** – encefalitidy, intoxikace, úrazy CNS
- **alveolární hypoventilace periferního typu** – myastenia gravis

» VVV ♥ s P-L zkratem

- výrazně ↓ saturace arteriální krve kyslíkem
- klinický obraz: paličkovité prsty, centrální typ cyanózy, vysoký hematokrit (0,75-0,85)

» hemoglobinopatie s vysokou afinitou Hb ke O₂

- tkáňová hypoxie + sekundární erytrocytóza

» methemoglobinémie

- defektní transport O₂ → tkáňová hypoxie + sekundární erytrocytóza + těžká cyanóza

» kuřácká polyglobulie

- kuřáci, kteří mají nad 5% karbonyhemoglobinu v krvi → tkáňová hypoxie → reaktivní erytrocytóza

» stavy spojené s autonomní nadprodukcí erytropoetinu

- **ca ledviny**
- **ledvinové cysty**
- **transplantace ledvin**
- **vrozená familiární polycytémie z vrozené nadprodukce erytropoetinu**

90. AKUTNÍ LEUKÉMIE A MYELOYDYSPLASTICKÝ SYNDROM

AL

- heterogenní skupina, získané i genetické změny
- změna „programu“ krvetvorné bb vedoucí ke ztrátě schopnosti vyžívání při zachované schopnosti množení

AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE ... AML

= maligní onemocnění charakterizované **klonální proliferací myeloidních prekurzorů a bloádou v jejich vyžívání** → dochází k postupnému **hromadění blastů**

→ v krvi

→ v kostní dřeni

→ v hematopoetických orgánech

→ někdy i v nehematopoetických orgánech

- **kostní dřev:** nad 30% blastů

nad 50% blasty + promyelocyty

» výskyt AML stoupá s věkem ... **dospělí 80%**, děti 20%

» **příčina:** neznámá

» **rizikové faktory**

- záření – gama, RTG
- benzen
- cytostatika
- myelodysplastický syndrom a jiné preleukemické stavy
- genetické faktory

» **patogeneze**

- **nekontrolovaná proliferace a ztráta schopnosti apoptózy na úrovni pluripotentní myeloidní buňky** → tato masa infiltruje krev, dřev, slezinu aj. nehematopoetické orgány → dochází k dysfunkci postižených orgánů
- postupný úbytek normálních elementů v periferní krvi a vznik trombocytopenie a anémie
... nejvíce infiltrována **kostní dřev** → dojde k útlaku a vymizení pravidelné krvetvorby !!

» **klinický obraz**

- onemocnění začíná z plného zdraví
- chřipkovité příznaky, únava, slabost, subfebrilní teploty
- **anémie**
- **granulocytopenie** - infekce, horečky, septický stav, třesavky, ulcerace sliznic
- **trombocytopenie** - krvácení do GIT, CNS, sítnice, petechie, hematomy, epistaxe
- **nádorový syndrom** → hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, hypertrofická gingivitida, červeno-fialové infiltráty, bolest kostí
- někdy může leukemická masa u AML vytvořit **ohraničený nádor = chlorom**

» **laboratorní nález, dg**

- základem je krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů a punkce kostní dřevě
- leukocytóza, přítomnost atypických blastů, hiatus leucaemicus – chybění středních vývojových stádií granulocytů

→ **cytologie**

- periferní krev
 - anémie .. Hb < 70 g/l
 - trombocytopenie < 30 x 10⁹/l
 - leukocytóza až nad 100 x 10⁹/l ... **většina jsou blasty**

X u 10 % pacientů leukemická forma – leukocyty sníženy a blasty nejsou v periferní krvi

- kostní dřev ... **blasty nad 30%** - obsahují **Auerovy tyče** v cytoplazmě (nejvíce M3)

→ **cytochemie**

- ke klasifikaci AML ... M1, M2, M3, M4, M5

→ **cytogenetika**

- u 70% AML je chromozomální aberace (početní změny a translokace)

→ FW nad 50 mm/hod

u 50% ↑ LDH a kyselina močová

↑ ALT, AST, bilirubin

koagulační dysbalance ... hyperkoagulace a/nebo koagulopatie

- střední vývojová stadia = promyelocyty, myelocyty, metamyelocyty – chybějí (**hiatus leukemicus**)
- **sternální punkce** - ověří diagnózu a informuje o stavu dřevě, medulární infiltrace masivní
- **lumbální punkce a cytologie likvoru** – možnost leukemické infiltrace mening. (obligátní u lymfoblastických leukémií)

» klasifikace

Klasifikace FAB:

Akutní nelymfoblastické – M0 nediferencované; M1 AML bez vyzrávání; M2 AML s vyzráváním; M3 AL promyelocytární; M4 AL myelomonocytární; M4E AL eosinofilní; M5A AL monoblastová; M5B AL monocytoová; M6 erytroleukémie; M7 AL megakaryocytární.

Akutní lymfoblastické – ALL prolymfocytární (u dětí); ALL prolymfoblastová (dospělí); ALL Burkittova typu

- odlišení příslušnosti leukemických buněk k dané kmenové buňce (=typ leukémie) je zásadní pro volbu léčebných prostředků
 - používají se **cytochemické metody**
 - monoklonální protilátky** (rozdílení podle **povrchových markerů** – CD19, CD7,...)
 - přítomnost enzymů v leu (TdT= terminální deoxynukleotidyltransferáza– v prekursorech B-a T-lymf, není ve zralých)**
 - existují i nediferencované a hybridní leukémie se znaky obou linií – **léčí se jako leukémie myeloidní**

M0	velmi nezralá AML	• špatná prognóza
M1	AML bez vyzrávání	• 15%
M2	AML s částečným vyzráváním	• 20% • většina má translokaci (8,21) • dobrá odpověď na chemoterapii • dobrá prognóza
M3	promyelocytová leukémie	• 8% • postihuje mladší muže • často DIC
M4	myelomonoblastová leukémie	• 25% • myeloblasty + monoblasty
M5	monoblastová leukémie	• 25%
M6	erytroleukémie	• 8% • v kostní dřeni minimálně 50% erytroblastů + 30% myeloblastů
M7	megakaryoblastová leukémie	• 1% • často leukemická forma

» **terapie** – obtížná !!!

1) indukční léčba

- snaha uvést AML do remise !! → není ale detekovatelná běžnými vyšetřovacími metodami
- 1-2 cykly chemoterapie ... daunorubicin + cytosinarabinozid + etopozid**
- uvede do remise **70-80%** pacientů ... př. z 10^{11} maligních buněk redukuje 99% → zůstane 10^9 maligních buněk = minimální reziduální choroba

2) konsolidační = postremisní léčba

- následuje po remisi → cílem je redukovat minimální reziduální chorobu na minimum
- lékem volby je **cytosinarabinozid**

3) transplantace kostní dřeně

- alogenní !!** ... pokud není dárce, tak možná autologní transplantace

AKUTNÍ LYMFOLASTOVÁ LEUKÉMIE ... ALL

= maligní onemocnění charakterizované klonální proliferací lymfoidních prekurzorů a bloádou jejich vyzrávání → dochází k postupnému hromadění lymfoblastů

→ v krvi

→ v kostní dřeni

→ v lymfatických uzlinách, slezině

→ v některých nehemopoetických orgánech (CNS, testes)

- **kostní dřeň:** nad 30% lymfoblastů

» **nejčastější leukémie dětí** (průměrně 12 let)

1. vrchol ... **3-5 let**

2. vrchol ... **65 let**

» **příčina:** etiologie není známa, rizikové faktory – kancerogeny zevního prostředí, u některých dědičných nemocí

» **patogeneze**

- nekontrolovaná proliferace a ztráta schopnosti apoptózy → vše vychází z jedné maligní buňky
- většinou z progenitorové B-buňky, jen asi 15% z progenitorové T-buňky

» **nejčastější onkogeny:** **bcr/abl, MLL, c-mys**

- onemocnění může **vzniknout** na kterémkoliv stupni diferenciace prekurzorové lymfoidní buňky → **T-linie, B-linie**

» klinický obraz

- anemický syndrom
- krvácivá diatéza
- **granulocytopenie ... infekce**
- **leukocytóza ...** nad $50 \times 10^9/l$ je nepříznivá prognóza
- **nádorový syndrom ... 80% lymfadenopatie**, hepatosplenomegalie, 30% má infiltraci **kůry nadledvin**, GIT, ♥ + 25% infiltrace testes
- **adenomegalie, splenomegalie, hepatomegalie**

» laboratorní nálezy

→ cytologie

- periferní krev
 - ↑ leukocyty nad $10 \times 10^9/l$ u 50% pacientů
 - ↑ leukocyty nad $100 \times 10^9/l$ u 10% pacientů
 - trombocytopenie
 - anémie
 - **nízký počet retikulocytů**
- **kostní dřeň – lymfoblasty nad 30%**

→ cytogenetika

- dospělí – přítomnost **Ph-chromozomu t(9,22) (q34,q11)**
- děti – **t(4,11)**

» klasifikace

lymfoblastická leukémie – z kmenové buňky postupnou diferenciací v tymu, uzlinách, slezině → B a Tlymfocyty

.....především u dětí, zde 80% všech akutních leukémií

→ značná fenotypová pestrost.

→ morfologická

- L1 ... homogenní** populace malých lymfoblastů
- L2 ... heterogenní** populace různých velikých lymfoblastů
- L3 ... velké lymfoblasty** (odpovídá leukemizovanému Burkittovu lymfomu)

→ imunofenotypizační

- imunofenotypizace povrchových antigenů
- je přesnější
- normální lymfocyt mění během svého zrání složení povrchových antigenů
→ **leukemický lymfoblast pak nese na svém povrchu ty antigeny, které byly přítomny ve chvíli maligní transformace**

→ znaky příslušnosti

- **k B-linii** – přítomnost imunoglobulinových řetězců na povrchu nebo v cytoplazmě
- **k T-linii** – přítomnost CD3

časná pre-B ALL	• 70% všech ALL • žádná nebo slabá exprese Ig-řetězců • slabá exprese CD10 (je spojena s horší prognózou)
pre-B ALL	• 20% všech ALL • blasty obsahují těžké řetězce Ig • silná exprese CD10 • ↑↑ leukocytóza
	• 5% všech ALL • odpovídá leukemické fázi Burkittova lymfomu
ALL ze zralých B-buněk	• jsou přítomny rychle rostoucí nádorové masy extramedulárně uložené + postižení CNS a abdominálních uzlin
	• 25% ALL u dospělých
ALL z T-buněk	• ↑↑ leukocytóza • postižení CNS + mediastina • postižen 9. chromozom (t(9,22))

» **terapie**

A) indukční

1. fáze ... *chemoterapie*

- kortikosteroidy (prednizon)
- **antracykliny**,
- **vinkristin**
- **metotrexát**
- **cyklofosfamid**
- **etopozid**

2. fáze ... *aktinoterapie*

- ozáření CNS a mediastina, aby tady nedošlo k relapsu

B) konsolidační a udržovací

– cílem je minimalizovat či likvidovat zbytkovou chorobu

• **konsolidační (6 měsíců)**

- **metotrexát + 6-merkaptopurin**
- **cytosinarabinosid**
- **etopozid**
- **cyklofosfamid**
- **L-asparagináza**

• **udržovací** – cílem je zabránit relapsu

- **metotrexát + 6-merkaptopurin**
- intratekální podávání cytostatik

C) transplantace kostní dřeně

→ **alogenní transplantace**

- hlavně u prognosticky špatných forem... ALL s Ph-chromozomem
- u relapsů

» **prognóza**

- **děti ... 60-70 % vyléčení**
- **dospělí ... 60-85% vyléčení**

MYELOYDYSPLASTICKÝ SYNDROM

- heterogenní skupina maligních klonálních onemocnění kostní dřeně která vedou ke snížené produkci normálních krevních buněk = **poškození pluripotentní kmenové buňky**
- dříve označován jako preleukemie, doutnající leukemie
- 2-3 případy na 100 000 obyvatel, incidence narůstá s věkem
- **RF: věk (70% nad 70 let), muži, expozice některým látkám, radioaktivním, záření**
- klasifikace FAB (francouzsko-americko-britská):
- v periferní krvi je **cytopenie**, ale ve dření je paradoxně bohatá dysplastická krvetvorba → ↑ **proliferace v kostní dření** **ale zároveň ↑ apoptóza**
- **u 1/3 P/K dojde v průběhu onem. k transformaci do sekundární AML**
- etiologie – poškození kmenové krvetvorné buňky
 - u primární MDS se většinou nepodaří vyvolávající příčinu objasnit, RF – benzen, nafta, těžké kovy, pesticidy, rozpouštědla
 - sekundární MDS – většinou jako následek chemoterapie zejména alkylačními látkami
- patogeneze – porucha reparačních mechanismů včetně apoptózy, patologický klon proliferuje
 - **krvotvorná tkáň v kostní dření je normální, ale krevní elementy nedozrávají a opouští dřeň dříve nebo časně nastoupí apoptóza**
 - aktivace cytotoxických T-lymfocytů, zvýšená sekrece cytokinů – indukce apoptózy u zralejších forem – časná fáze MDS se projevuje hyperplastickou a dysplastickou hematopoézou s pancytopenií v krvi
 - v periferní krvi je **cytopenie**, ale ve dření je paradoxně bohatá krvetvorba k ničemu → ↑ **proliferace v kostní dření** **ale zároveň ↑ apoptóza**
 - pokročilá fáze MDS – akumulace mutací, více nezralých buněk a více blastů v krvi

refrakterní anémie ... RA

- **bez prstenčitých sideroblastů**
- **méně než 5% blastů ve dření**
- **prognóza je příznivá**

sideroblastová anémie ... RAS

- **s prstenčitými sideroblasty**
- **méně než 5% blastů**
- **prognóza je příznivá**

refrakterní anémie s excesem blastů ... RAEB

- **1. typ – méně než 10% blastů**
- **2. typ – méně než 10-20% blastů**
- **prognóza je méně příznivá**

RAEB v transformaci do akutní leukémie ... RAEB-T

- **20-30% blastů**
- **prognóza je nepříznivá → smrt do 1 roku**

chronická myelomonocytová leukémie ... CMML

- **dysplastická forma → může přejít v proliferační formu**
- **prognóza je příznivá**
- znaky myelodysplazie a myeloproliferace

- » *MDS*
 - **primární (idiopatická)**
 - příčina je neznámá
 - **sekundární**
 - příčina: mutagenní vlivy prostředí – předchozí chemoterapie, ionizující záření, benzen, kouření, pesticidy ...
 - viry (retroviry) – HIV, parvovirus B19
 - léky – ATB, azathioprin
 - autoagresivní účinek Tc
- **klasifikace MDS →**
 - FAB nebo WHO klasifikace
 - FAB – změna preleukemického syndromu → WDS
 - různorodost podskupin má genetický podklad
 - prognóza podle WHO klasifikace
- **příznaky** – závisí na tom, která z hematopoetických řad je převážně postižena – únava, dušnost, známky srdečního selhání, recidivující infekce, krvácení
 - cytopenie
 - **anémie** v 85% - normo/makrocytární s normálním počtem retikulocytů, vyloučit hemolýzu nebo nedostatek Fe, B12, folátu → anemický syndrom
 - **trombocytopenie** náhodně zjištěná nebo při projevech krvácení
 - **leukopenie** (neutropenie) - infekce
 - často náhodný nález!!!
 - fyzikální nález chudý, uzliny nebývají zvětšeny
 - pokročilé formy často vedou k akutní leukemii, nebo k těžkým infekcím nebo krvácení
- **laboratorní vyšetření**
 morfologie KD + cytogenetika
 → punkce KD (barvení Fe, PAS), cytogenetické vyšetření → potvrzení MDS nebo jiného onemocnění
 MDS nad čím musíme uvažovat:
 - aplastická anémie (čistá hypoplazie KD, bez genetických změn), MDS (hypocelulární KD, genetické změny), AML, PNH (paroxysmální noční hemoglobinurie)
 - anémie z nedostatku B12 nebo kyseliny listové
- **LAB nález**
 - **makrocytová anémie**
 - erytrocyty ... dysplastické prstenčité sideroblasty
 - granulocyty ... chybí segmentace jader neutrofilů
 - trombocyty ... dysplastické megakaryocyty
 - **u leukemických forem vždy zmnožení blastů !!**
 (mohou obsahovat Auerbachovy buňky)
- **terapie:**
 - **podpůrná** – transfuze erytrocytů a krevních destiček, nutno deleukotizovat
 - opakovaně – přetížení železem, doporučuje se chelatační léčba
 - **substituční** – B12, kyselina listová, B6, růstové faktory
 - **inhibice apoptózy** – rekombinantní lidský erytropoetin, glukokortikoidy
 - **imunosuprese** – glukokortikoidy a cyklosporin
 - **epigenetika 5-azacytidin**
 - **cytostatika** – cytosinarabinosid
 - **alogenní transplantace krvetvorných buněk** – jediná kurativní metoda

! Lenalidomid

91. TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK (AUTOLOGNÍ A ALOGENNÍ)

- zákrok, kdy jsou nemocnému po předchozí vysokodávkované myeloablativní terapii nebo terapii v nižších dávkách, ale při zachovaném imunosupresivním účinku (nemyeloablativní), převedeny krvetvorné buňky
- dělení:
 - podle dárce krvetvorných buněk
 - autologní – dárce je sám pacient
 - štěp odebrán dopředu → **zamrazen** - před zamrazením může být očištěn od maligních buněk
 - = chemoterapie s podporou regenerace krvetvorby
 - **nízká toxicita, nízká mortalita (5%)**
 - **nevýhodou je vyšší % relapsů** onemocnění
 - **INDIKACE:** nejč. lymfomy a mnohočetný myelom
 - alogenní – dárce je jiný člověk
 - sourozenská – shoda 25%
 - příbuzenská
 - nepříbuzenská - **více GVHD, ne u maligních lymfomů**
 - syngenní – jednovaječné dvojče
 - podle zdroje krvetvorných buněk:
 - **kostní dřeň** – získá se odběrem kostní dřeně z lopaty kosti kyčelní v celkové nebo svodné anestezii
 - při odběru se aplikuje krevní převod (u zdravých dárců autologní)
 - cca 1 – 1,5 l kostní dřeně
 - **periferní krev** – získávají se sběrem separátoru krevních buněk po jejich vyplavení do periferní krve po stimulaci růstovými faktory (G-CSF) =mobilizace
 - **pupečnicková krev** – odběr pupečnickové krve z porozené placenty
 - obsahuje velké množství progenitorových buněk, ale v absolutním množství je dostačující k transplantaci jen u dětských příjemců
 - podle intenzity předtransplantačního režimu
 - **transplantace myeloablativní** – po vysokodávkované terapii, která by bez podání krvetvorných buněk vedla k nemožnosti obnovy krvetvorby z endogenních zdrojů
 - **nemyeloablativní** – po podání režimu s redukovanou intenzitou, které umožňují dostatečnou imunosupresi s cílem přijetí dárce, ale nevedou k úplnému zničení krvetvorby
- nutná kompatibilita v HLA systému pro snížení rizika reakce štěpu proti hostiteli, která je způsobena přítomností imunokompetentních buněk dárce ve štěpu
- **nutná shodnost v HLA-antigenech I. a II. třídy ...** HLA-A, HLA-B, HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP
- reakce štěpu proti leukemii/lymfomu/nádoru – způsobena imunokompetentními buňkami dárce ve štěpu – možnost nemyeloablativního režimu

» přípravný režim

- 1) **imunosupresiva** – na neodhojené štěpy, fludarabin, antithymocytární globulin
- 2) **myeloablace** – na likvidaci hemopoézy (chemoterapie + radioterapie) TBI, high dose cyklofosfamid, busulfan, melphalan
- 3) **podání krvetvorných buněk**

Komplikace

- transplantují se kmenové buňky + nový imunitní systém
- štěp je v podobě transfúze → období pancytopenie 1-3 týdny do přijetí a obnovení krvetvorby
- pacient ohrožen
 - **bakteriální oportunní infekce** – izolace nemocného, upravená strava, profylaxe, případně širokospektrá antibiotika, antimykotika, virostatika
 - **krvácení**
 - **reakce štěpu proti hostiteli (GVHD)** = boj transplantovaného imunitního systému proti tkáním příjemce, které jsou rozeznávány jako cizí
 - **akutní** – postihuje játra, sliznici GIT, kůže (imunosupresiva !!)
 - **chronická** – GIT, kůže, atrofie pletenců, revmatická artritida až invalidizace pacienta
 - **rejekce** = imunitní buňky pacienta štěp odvrhnou
- **mortalita 20% na akutní GVHD + infekce** (CMV, Aperyllus, Herpes zoster, ...)

indikace k transplantaci:

- primární imunodeficiencie, maligní osteoporózy, lymfohistiocytózy
- talasemie, srpkovitá anémie
- aplastická anémie
- AML, ALL
- CML, CLL

- MDS
- myelofibróza a další chronické myeloproliferace
- Hodgkinův lymfom, non-Hodgkinův lymfom ve 2. remisi
- mnohočetný myelom

transplantace orgánů X transplantace kmenových buněk

- bez operace
- transplantuje se také imunitní systém → **GVHD**
- v ideálním případě není trvalá imunosuprese nutná
- deficit imunity do objevení vlastní → **cca 1 rok**

92. MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE VČETNĚ MNOHOTNÉHO MYELOMU

= lymfoproliferační onemocnění, které vzniká zvratem B-lymfocytů během jejich diferenciace → tyto abnormální lymfocyty dále proliferují a vyzrávají v buňky produkující monoklonální protein (paraprotein)

- paraprotein se skládá ze dvou těžkých polypeptidových řetězců stejného typu
- 4-5 tis./100 tis
- 2. nejč. onemocnění v hematologii

» dělení

1) benigní monoklonální gamapatie

- a) MGUS = monoklonální gamapatie nejasného významu
- b) biklonální gamapatie

2) maligní monoklonální gamapatie

a) myelom = **Kahlerova nemoc** - plasmocytom

- mnohočetný myelom (MM) ... 90% - rozvinutý/symptomatický, doustnající/asympt. (zmnožené plazm. bb, ale není jich tolik, aby vznikla anémie, byly poškozeny kosti ...během 1 roku může přejít do symptomatického), NS myelom, PCL (plazmocelulární leukémie), POEMS sy (polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, myelom - paraprotein, skin changes - sklerotické léze, hemangiomy)
- solitární myelom ... 3% - kostní, extramedulární
- extramedulární myelom ... 4% -
- leukemická varianta ... 2% = zhoubné lymfoproliferativní stavy
- osteosklerotická varianta ... 1%

→ doustnající myelom (SMM) + nesekreční myelom - mají odlišný klinický obraz

b) maligní lymfoproliferační onemocnění

- Waldenströмова makroglobulinémie
- maligní lymfomy

3) nemoc těžkých řetězců – kryoglobulinémie

4) AL-amyloidóza – primární systémová amyloidóza, AL-amyloid u mnohočetného myelomu

- v KD, srdci, ledvinách, játrech, nervové soustavě, makroglosie, periorbitální purpura

DĚLENÍ PODLE Š.

KLASIFIKACE MONOKLONALNÍCH GAMAPATII (MG)

(R.A.Kyle, 1996)

- MG - onemocnění podmíněná klonální proliferací plazmocelulární (ev. lymfoplasmocytární) linie s tvorbou monoklonálního proteinu (M-proteinu, "paraproteinu")
- I. MG NEJISTÉHO VÝZNAMU (MGUS)
 - A. Benigní (IgG, IgA, IgD, IgM ev. i volné I.F.)
 - B. Neoplázie a choroby bez obvyklého výskytu MIG
 - C. "Idiopatická" Bence-Jones proteinurie
- II. MALIGNÍ MG
 - A. Mnohočetný myelom (IgG, IgA, IgD, IgE, volné I.F. K nebo L)
 1. Rozvinutý MM
 2. Doustnající ("dřímající") MM (SMM)
 3. PCL
 4. Nesekreční MM
 5. Osteosklerotický myelom (sy. POEMS)
 - B. Plasmocytom
 1. Solitární kostní plasmocytom
 2. Extramedulární plasmocytom
 - C. Maligní lymfoproliferativní stavy
 1. Primární (Waldenströмова) makroglobulinémie (MW)
 2. Maligní lymfomy (NHL, CLL)
 - D. Nemoc těžkých řetězců (HCD)
 1. alfa - HCD
 2. gama - HCD
 3. μ - HCD
- III. KRYOGLOBULINÉMIE
- IV. PRIMÁRNÍ AMYLOIDÓZA (AL)

» diferenciální diagnóza

	MGUS	SMM	MM
plasmocyty	pod 10%	10-30%	nad 30%
M-Ig g/l	IgG < 30% IgM < 10%	IgG > 35% IgM > 10%	IgG > 30% IgM > 20%
Bence Jonesova proteinurie	+/-	+/-	+/-
osteolytické léze	ne	ne	ano
hyperkalcémie	ne	ne	ano
Hb	norma	norma	↓
progrese	ne	dlouho stabilní	ano

MG - asociace s různými chorobami, především u seniorů

- CH. „NEPLAZMOCELULÁRNÍHO CHARAKTERU“
 - HEMATOLOGIE: NHL, CLL, MDS, OMF ...
 - ENDOKRINOLOGIE: Hashimotova thyreoidita ...
 - REVMATOLOGIE: RA (3%), SLE (3%), Sjögrenův sy., VSK
 - NEUROLOGIE: IgM-MG – progres. senzomotor. neuropatie DKK, myastenia gravis, M. Alzheimer
 - DERMATOLOGIE: pyoderma gangrenosum, Sézaryho sy., Schnitzlerův sy. (IgM - urtikárie)
- IMUNODEFICIENTNÍ STAVY
- po imunosupresivní léčbě
 - Stp. transplantací orgánů – Mlg často tranzitorní
 - ledvina (13-30%), KD (43%), játra (28%), srdce (8%)
- RŮZNÉ
 - AIDS (~ 50%)
 - Cirhóza jater
 - Tranzitorní Mlg – při infekci (bakt. endokarditida ...)

MNOHOČETNÝ MYELOM

= abnormální proliferace a akumulace maligních plazmatických buněk

MM – KLASIFIKACE DLE IMWG, 2003

- MGNV
- MNOHOČETNÝ MYELOM
 - Asymptomatický/doutnající (st. I-A dle D-S)
 - Symptomatický (st. I B – III A/B dle D-S)
 - Nesekreční
- SOLITÁRNÍ PLAZMOCYTOM
 - Kostní SP
 - Extramedulární plasmocytom
 - Multifokální SP
- PLAZMOCELULÁRNÍ LEUKÉMIE

- maligní onemocnění vycházející z B-lymfocytu na úrovni jeho diferenciaci v plazmatickou buňku
- maligní plazmocyty se hromadí v kostní dřeni díky nízké až vymizelé apoptóze → **nesmrtelní !!** ... X fyziologické plazmocyty žijí v kostní dřeni **2 dny** → pak zánik
- produkce molekul imunoglobulinů
- paraprotein se vylučuje ledvinami a způsobuje jejich poškození (atrofie a degenerace tubulů)
- postihuje pacienty ve věku **60-70 let, 1% neoplazií, 10% hematologických malignit**

» etiologie: neznámá

» rizikové faktory

- záření
- chemické látky (benzen, azbest)
- chronické bakteriální infekce
- autoimunitní choroby
- genetické faktory
- virové infekce (EBV)

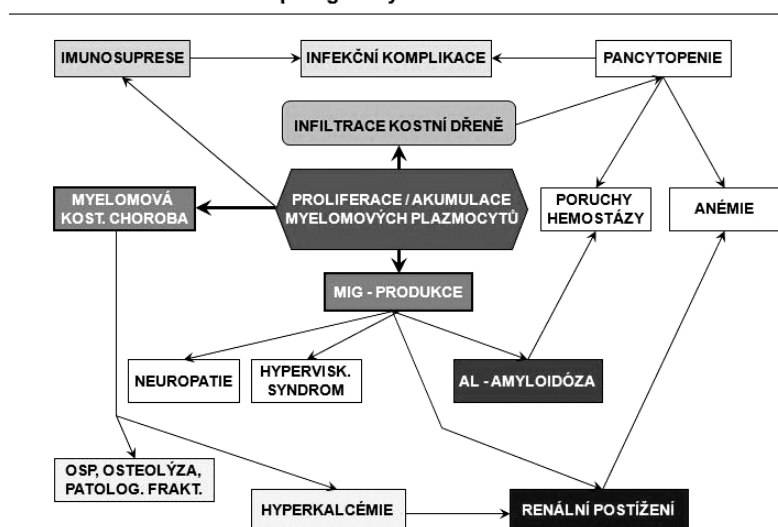
» patogeneze

- abnormality chromozomů
- úloha cytokinů
 - **IL-2** → produkován **makrofágy** a aktivovanými T-lymfocyty
 - IL-2 aktivované T-lymfocyty jsou cytotoxické pro myelinové buňky
 - zasahuje **do proliferace a diferenciaci**

B-lymfocytů

- **IL-6** → produkován **monocyty a fibroblasty**
 - hlavní faktor pro růst a přežívání myelinových buněk
 - chrání myelinové buňky před dexametazonem
 - stimuluje osteoblasty – podílí se tím na osteolytických lézích

MM – vztah patogenezy a klinické manifestace



» klinický obraz

na myelom pomýšlet, když: **vysoká sedimentace + anémie + bolesti páteře**

- biochemie – u **90% monoklonální paraprotein (M-Ig)**
 - hyperkalcémie + děláme mineralogram Ca, P, Na, Cl
 - ↑ močovina
 - ↑ kyselina močová = hyperurikémie
 - ↑ kreatinin
 - ↑ celkové bílkoviny – albumin, α₁-globuliny, α₂-globulin, β-globulin, γ-globulin
 - ↑ LDH
 - **ALP** – záleží na pokročilosti, ale může být normální (↑ osteoklastická aktivita)
 - ↑ **β₂-mikroglobulin ... nad 6 mg/ml** → horší prognóza
... pod 4 mg/ml → lepší prognóza
- ELFO séra + moči
 - typy: M-IgG ... 52% lehké řetězce lambda a kappa ... 11%
 - M-IgA ... 21% t(8,14) (q24,q32) těžké řetězce G nebo A ... < 1%
 - M-IgD ... 2% 2 a více M-Ig ... < 1%
 - M-IgM ... 12% M-Ig nepřítomen ... < 1%
 - M-IgE ... < 0,01%
- **myelomové buňky neprodukují těžké řetězce !!!**
- **u 60% pacientů v moči proteinurie** → prokážeme volné lehké řetězce lambda a kappa = **Bence-Jonesova bílkovina !!**
- krevní obraz + manuální diferenciální rozpočet
 - ↑ **FW (stovková) !! CRP**
 - normocytová normochromní anémie
 - v závislosti na pokročilosti ↓ leukocytů a trombocytů
 - penízkovatění erytrocytů (v obarveném nátěru)
 - v periferní krvi nejsou plazmatické buňky !!!
- kostní dřeň
 - trepanobiopsie → ↑ atypických plazmatických buněk nad 10%
- obrazovací metody
 - RTG ... lebka 54% ostře ohraničená osteolyt. ložiskaložiska, páteř 30%, pánev 46% → vyšetření axiálního skeletu a bolestivých oblastí, nízká sensitivita
 - CT ... femur, humerus → destruktivní změny kompakty a EM šíření, omezeně změny v KD
 - MR
- → u 70% změny na kostech – počet, rozsah a závažnost osteolytických ložisek, patologické fraktury, difúzní osteoporóza
- ke zjištění aktivity myelomu (vychytávání v ložiscích)
 - PET ... fluorodioxiglukóza → kompetituje s glukózou
 - scintigrafie ... Tc → 50% falešná negativita
- průtoková cytometrie
 - hodnotí počet buněk **v S-fázi (%)**
 - hodnotí počet **apoptóz** (čím ↑ tím lépe)
- speciální testy
 - jaterní testy
 - pankreatické enzymy

» diagnostická kritéria

velká kritéria	malá kritéria
• plasmocytom v biopsii tkáně • v kostní dřeni nad 30% plazmatických buněk • M-IgG > 35 g/l • M-IgA > 20 g/l • B-J bílkovina v moči nad 1,0 g/l/24 hod	• v kostní dřeni 10-30% plazmatických buněk • M-IgG < 35 g/l • M-IgA < 20 g/l • osteolytická ložiska • snížení ostatních Ig

→ diagnóza ... 1 velké kritérium + 1 malé kritérium
... 3 malá kritéria (ale vždy první dvě !!)

MM – DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA ROZVINUTÉ/ SYMPTOMATICKÉ FORMY (IMWG,2003)

- JISTÁ DIAGNÓZA: SPLNĚNÍ VŠECH 3 KRITÉRIÍ
- 1. **PLAZMOCYTY KD > 10%, ev. histol. plasmocytom**
 - **NS-MM Pb. ≥ 30% ev. histol. plasmocytom**
- 2. **S-MIG/U-BJ**
- 3. **DYSFUNKCE ≥ 1 orgánu při MM**
 - **S-Ca > 2.8 mmol/l** C
 - **S-kreatinin > 177 μmol/l** R
 - **Hb < 100 g/l, event. $\bar{}$ > 20 g/l na < 120(Ž)/135(M) g/l** A
 - **Osteolyt. léze/OSP s kompr. frakturami** B
 - sol. plasmocytom
 - OSP bez fraktur — Pb ≥ 30%
 - **Imunosuprese - $\bar{}$ PIG, dysfunkce B aT-Ly** I
- **Kritéria: I-B, II a III-A/B (dle D-S)**
- **St. I-A: viz kritéria doutnající/indolentní MM**

» klinická stádia – Dune, Salmon

I. stádium ... nutné splnění všech podmínek

- Hb > 100 g/l
- Ca normální
- žádné nebo jedno osteolytické ložisko
- nízká hladina M-Ig (paraproteinu)
- nízká exkrece M-Ig v moči (pod 4 g/24 hod)
- masa myelinových buněk je **malá**

II. stádium ... nejsou splněny podmínky I. nebo III. stádia

III. stádium ... nutné splnění alespoň jedné podmínky

- Hb < 85 g/l
- Ca je zvýšen nad 3 mmol/l
- **mnohočetná osteolytická ložiska**
- vysoká hladina M-Ig
- vysoká exkrece M-Ig v moči (nad 12 g/ 24 hod)
- masa myelinových buněk je **vysoká**

→ subklasifikace

A ... normální funkce ledvin – kreatinin pod 177 μmol/l

B ... snížená funkce ledvin – kreatinin nad 177 μmol/l

→ novější staging

- β₂-mikroglobulin
- albumin

Vyšetření před zahájením léčby:

- standardní postup
 - stádium 1-3, stav renálních fcí, věk, morfologický grading
- spec. vyšetření
 - proliferační charakteristiky, imunofenotypická analýza, cytogenetické vyš., cytokiny, exprese onkogenů, ...

» terapie

stádium I

- u asymptomatických pacientů „**watch and wait**“
- bisfosfonáty - ↓ kostní resorpci a ↓ tvorbu IL-6

stádium II a III

- standardní chemoterapie → do dosažení stability onemocnění
 - ... Melfalan + Prednison
 - ... VCMP = vinkristin + cyklofosamid + melfalan + prednison

- **chemoterapie s podporou autologní transplantace kmenových hematopoet. bb.**
 - ... dnes 1. volba (prof. Ščudla)
 - věk pod 65 let
 - u stádia II a III
 - nový záchyt nemoci
 - chemosenzitivní relaps
 - 1) u pacienta, který absolvoval iniciační chemoterapii se provádí stimulace a sběr periferních kmenových (CD34⁺) hematopoetických buněk (**aferéza periferní krve**)
 - ... **VAD = vinkristin + adriablastin + dexatezon** – 4 měsíční kúra: 1x/měsíc
 - 2) vysokodávková chemoterapie + ozáření → zničení kostní dřeně → následný převod kmenových hematopoetických buněk zajišťujících obnovu krvetvorby
- udržovací terapie
 - **interferon α**
 - **chemoterapie** (prof. Ščudla)
 - ... **CEP = cyklofosfamid + etopozid + prednizon**
 - ... **CTD = cykloforamid + talidomid + dexametazon** – při regresi onemocnění
- radioterapie
 - analgetický efekt při bolestech kostí
- podpůrná terapie
 - **erytropoetin**
 - **bisfosfonáty** ... nežádoucí účinky: **nekróza mandibuly**
 - kalcitonin
 - ortopedické operace ... vertebroplastika (jen u 1 obratle)
 - ATB
 - vakcinace

» zajišťovací léčba u mnohočetného myelomu

- prokinetika
- antiemetika
- **inhibitory protonové pumpy** – terapeutická dávka 2 x 20 mg
- K⁺ - chemoterapii se ztrácí
- antikoagulancia → miniheparinizace
 - preventivní dávka 0,1 ml/10kg/den
 - terapeutická dávka 0,8 ml/10kg 2x denně

MM - INCIPIENTNÍ - ASYMPTOMATICKÁ FÁZE (20%)

- **NELÉČIT ("WAIT and SEE")**
 - "Doutnající - hypoproliferativní" MM (event. MGNV!)
 - Incipientní - stabilní MM st. I (D-S)
 - **M-protein < 30 g/l**
 - **MRI páteře negat.**
 - MM s dlouhodobou - "stabilní-plateau" fází
- **PŘEDČASNÁ CHEMOTERAPIE**
 - **nezlepšuje prognózu i kvalitu života**
 - **nebezpečí selekce "chemorezistentních" klonů**
- **TRVALÁ DISPENZARIZACE**
 - **à 3 měsíce → nepředvídatelnost progresí**
- **CHEMOTERAPIE**
 - **nepromeškat vhodný okamžik**
 - **předejít vývinu neovlivnitelných komplikací**
 - **NEPŘEHLÉDNOUT JAKÉKOLIV klinické a laboratorní ZNÁMKY PROGRESÍ**

MM – KONVENČNÍ TERAPIE

❑ **INDIKACE – NESPLNĚNÁ KRITÉRIA/KONTRAINDIKACE HD-Th+T-AuKB**

❑ **MP – intermit. (ev. CP)**

- již není univerzální léčbou 1. linie
- namísto „zlatého standardu“ léčba výběrová/„historická“
- jednoduchá/levná/dobrá tolerance
- „low risk“/věk ~ > 70 let
 - **Různé modifikace: (à 4. týdny)**
 - **Alkeran 9 mg/m² 1.-4. den (nalačno)**
 - **Prednison 60 mg/m² 1.-4. den (po jídle)**
 - **modifikace dle Le/Thr event. S-kreatininu**
 - **OR – 35-61%, OS – 19-50 měs., progresí à - 12-18 měs.**
 - **sek. MDS**

❑ **POLYCHEMOTERAPIE**

- ❖ **VMP, VMCP, VBAP, VBMCP, MOCCA, VAD, VID, Cy-VAD, ABCM, MOD, CED ...**
 - **častější/rychlejší nástup OR/srovnatelné OS (28-51 měs.)**
 - **léčba volby u „high risk“ a komplikací MM, ↓ věk (60-70 let)**
 - **nákladnější, ↑ toxicita, ↓ tolerance**

MM – UDRŽOVACÍ TERAPIE

□ CÍL

- Prodloužení trvání remise (EFS) ev. „plateau“ fáze
- Prodloužení OS
- nejmenší vedlejší účinky

❖ Imunoterapie

- INF- α 3 mil IU/3x týdně s.c. do relapsu/intolerance
- prodloužení EFS i OS (~ 6-9 měs.?)
- indiv. přístup – poměr přínosu/než. účinků
- Kortikosteroidy – Prednison (10-50 mg/ob den/event. Dex) ↑ EFS a OS
- individuální přístup – poměr přínosu/než. účinků
- Cytokiny: IL-2 – nepřesvědčivé výsledky
- Vakcinace/dendritické bb.

❖ Thalidomid/Dex, ev. IMiDs (Revimid/Velcade ...)

❖ Konzolidační/intenzifikační terapie

- CED – à - 4 měsíce (?)

MM – INDIKACE T-AuKB A VÝZNAM PF

□ INDIKACE

- Věk < 65 (70) let
- PS $\leq$ 2
- Časná indikace (< 6-12 měs. od dg.)
- „Nepředléčený pacient“ (Alkeran, BCNU/CCNU, aktinoterapie)
- Nepřítomnost závažné interní nemoci:
 - plicní
 - renální (?)
 - srdeční
 - infekce (HIV ...)
 - jaterní

❖ SPLŇUJE ASI 50% NEMOCNÝCH S MM

□ PŘÍZNIVÁ PROGNÓZA

- KR po indukční léčbě před MAT+T-AuKB
- S-B₂M < 3 mg/l
- Stádium I-II vs III (D-S)
- Věk < 50
- PS 0 – 1

NOVÁ BIOLOGICKÁ TERAPIE MM– II (6)

□ NOVÉ PŮSOBKY

- Thalidomid (Myrin)
- Thal-Dex, TAD, MP-Thal, MDT
- IMiD analoga – Revlimid a Actimid
- Re-Dex, Re-DVDex
- Arsenic – trioxide (Trisenox)
- VEGF inhibitory, 2ME2

➤ BORTEZOMIB (VELCADE)

- celosvětově nejrozsáhlejší zkušenosti v léčebné praxi
- v současnosti již v klinické praxi v ČR
- význačná anti-MM aktivita
- refrakterní/relabující/progresivní formy MM
- perspektivně léčba 1. linie/před HD-Th+ASCT
- další zlepšení OS

WALDENSTÖMOVA MAKROGLOBULINÉMIE (maligní lymfoproliferativní stavy – a ty pod maligní MG)

= B-proliferativní onemocnění se zvýšenou tvorbou paraproteinu M-IgM

» klinický obraz

- lymfadenopatie, hepatosplenomegalie, anémie → díky tomu řazen mezi NHL
- únava, slabost, váhový úbytek
- překročí-li M-IgM 30 g/l → **hyperviskózní syndrom** – bolesti hlavy, závratě, ataxie, zmatenost, ♥ **selhání** ... terapie hyperviskózního sy: **plazmaferéza**
- **krvácivá diatéza** – M-IgM se váže na koagulační faktory a destičky
- **renální insuficience**
- **paraprotienemická purpura**

» diagnóza

- kostní dřeň – zmonžení plazmocytů,

lymfocytů → útlak ostatní krvinek

- biochemie – M-IgM v séru a moči

- RTG – **nejsou osteolytická ložiska !!**

» terapie

- cytostatika – cyklofosfamid, chlorambucil
- purinová analoga - kladribin

MW – WALDENSTÖMOVA MAKROGLOBULINÉMIE (1)

□ MW – PRIMÁRNÍ MAKROGLOBULINÉMIE

- maligní klonální proliferace plazmocytů a B-lymfocytů produkujících MIG typu IgM
- výskyt je 6x nižší nežli MM
- věk. medián – 63 let, častěji muži

□ KLINICKÁ MANIFESTACE

- začátek může být zákeřný – slabost a malátnost
- ronění krve z oronasální oblasti, zhoršení visu, skotomy
- ztráta hmotnosti, teplota, noční poty
- periferní neuropatie, plicní infiltráty s kašlem a dušností
- makroglobulinemická purpura DKK
- městnavá srdeční slabost
- jen zcela vzácně: renální selhání, amyloidóza, kostní léze

MW – WALDENSTRÖMOVA MAKROGLOBULINÉMIE (2)

□ OBJEKTIVNÍ NÁLEZ

- bledost kůže a sliznic
- hepatomegalie (25%), splenomegalie, méně často lymfadenomegalie
- krvácení na očním pozadí, venózní kongesce s vaskulární segmentací („f. paraproteinemicus“)
- paraproteinemická purpura
- klinická manifestace velmi různorodá, někdy náhodný nálezn

□ LABORATORNÍ NÁLEZ

- anémie normochromní, normocytární, často výrazná (podíl hemodiluze při expanzi plazmatického objemu)
- vysoký, úzký „peak“ v oblasti γ -MIG typu IgM
- lehké řetězce v moči (80%)
- KD – pseudohypoplázie, v histologii ale hypercelulární KD s extenzivní infiltrací Ly, Pb, LP elementy a přítomností ojedinělých mastocytů
- osteolytické léze jen u 5% pacientů, případně osteoporóza
- $\uparrow$ viskozita séra, $\uparrow$ objem cirk. krve a plazmy

Patogenetické aspekty klinické manifestace Waldenströmovy makroglobulinémie

Nádorová infiltrace

Kostní dřev (projevy anémie případně pancytopenie)

Lymfadenomegalie

Hepato-splenomegalie (25%)

Infiltrace různých orgánů (např. plic, pleury aj.)

Přítomnost cirkulujícího IgM

Hyperviskózní syndrom

krvácivé projevy (epistaxe, krvácení z dásní nebo do GIT)

poruchy zraku při „paraproteinemické retinopatii“ s tortuozitou, distenzí a segmentálním zaškrcením retinálních cév

hypoperfúze CNS (kephalea, tinitus, závratě, hypakusis, ataxie, somnolence event. porucha vědomí („paraproteinemické“ koma)

městnavá srdeční slabost (objemové přetížení)

Kryoglobulinémie (monoklonální IgM, I. typ)

chládová purpura event. akirální nekrózy

Raynaudův syndrom

membranoproliferativní glomerulonefritida, nefrotický syndrom

Chladové IgM aglutininy

hemolytická anémie

chládová akrocyanóza event. akirální ulcerace

Tkáňová depozice IgM

Senzomotorická periferní neuropatie

Glomerulopatie

AL – amyloidóza

Makroglobulinemická purpura

Malabsorpce

MW – UVODNÍ TERAPIE (1. linie)

□ LÉČBA KONVENČNÍ

◆ MONOTERAPIE

- chlorambucil (Leukeran)/event. CFA, Melfalan - kont./intermit.
- Chl+Pred/Dex (AIHA, KG, CAD ...)

◆ POLYCHEMOTERAPIE

- COP, CHOP, MCP, VBMCP, MChP ...

➤ VÝSLEDKY MONO vs POLYCHEMOTERAPIE OBDOBNÉ

- OR – 50-60%, OS ~ 5 let

□ NOVÁ LÉČEBNÁ STRATEGIE

◆ CLADRIBIN (2-CdA, a. nukleosidu), i.v. infuze/2 cykly à-1 mēs.

- rychlý efekt, akcept. toxicita (HVS, per. neuropatie ...)
- OR – 70-90% (KR ~ 10%), OS - ~ 7.5 let!

➤ Nejúčinnější primární terapie

◆ FLUDARABIN – OR ~ 30%

◆ THALIDOMID + Dex – OR ~ 30%

◆ RITUXIMAB (MoAB anti-CD20) – OR ~ 30-75%

• KOMB. TERAPIE

◆ 2-CdA+CFA+Rituximab/à-6 týdnů

- OR – 100% OS - ?

◆ Fludarabin+Rituximab

CHOROBA TĚŽKÝCH ŘETĚZCŮ (pod Maligní MG)

= maligní proliferace B-lymfocytů a plazmatických buněk → tyto abnormální buňky tvoří nekompletní paraprotein (pouze těžké řetězce – G a A)
- terapie je **neúspěšná, onemocnění je fatální**

KRYOGLOBULINÉMIE (pod MG)

= charakterizovaná přítomností jednoho ze 3 typů kryoglobulinu = Ig (obvykle IgG, IgM), který při vystavení nižší teplotě precipituje a způsobuje ucpání drobných cév (odezní po zahřátí)

» kryoglobulin I. typu

= **monoklonální bílkoviny**

- výskyt: u **mnohočetného myelomu** (IgA, IgG, Bence-Jonesova bílkovina)
u **Waldenströmovy makroglobulinémie** (IgM)
- klinický obraz: Raynaudův fenomén, nekrózy kůže, akrocyanóza, chladová kopřivka, postižení ledvin, krvácení, trombózy

» kryoglobulin II. typu

= **monoklonální + polyklonální bílkoviny**

- výskyt: u lymfoproliferačních onemocnění
autoimunitní onemocnění
hepatitida
idopaticky
- klinický obraz: renální insuficience, intraabdominální vaskulitida, ARDS, neurologické postižení

» kryoglobulin III. typu

= **polyklonální bílkoviny**

- výskyt: u autoimunitních onemocnění, u infekcí
- klinický obraz: jako typ II – renální insuficience, intraabdominální vaskulitida, ARDS, neurologické postižení

Klinické projevy kryoglobulinémie (KG)

Typ I – monoklonální KG (28%)

U WM monoklonální IgM, u MM IgG nebo IgA

Kryoglobulinemická purpura, Raynaudův sy.

Akrální cyanóza, ojediněle i akrální gangréna

Projevy HVS s hypoperfuzí CNS

Periferní neuropatie

Nefrotický sy., chronická renální insuficience (membranoproliferativní glomerulonefritida)

Artralgie

Typ II – smíšená KG (58%)

kombinace monoklonálního IgM a polyklonál. IgG

Artritida

Vaskulitida

Glomerulonefritida

Typ III – polyklonální KG (14%)

(polyklonální IgM reagující s Fc- fragmentem polykl. IgG)

většinou bez klinických projevů

93. CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE ... CML

= maligní onemocnění charakterizované **klonální proliferací hematopoetické kmenové buňky** ... 80% má charakter myeloblastový... 20% má charakter lymfoblastový

- asi 15% všech leukemií
- je charakterizována 3-fázovým průběhem a přítomností Ph-chromozomu
 - **t (9,22) (q34,q11)** ... onkogen abl z 9. chromozomu je translokován do lokusu bcr (break cluster region) na 22. chromozomu = fúzní protein s tyrosin kinázovou aktivitou, který je zodpovědný za intenzivní proliferaci leukemického klonu → protein bcr/abl neregulovaně fosforyluje tyrosinové zbytky proteinů → aktivace signálních kaskád → zvýšená proliferace a dozrávání a není náchylnost k apoptóze → náchylnost ke změnám DNA a ztížená možnost reparace
- postihuje pacienty ve věku **50-60 let**,

» **etiologie:** neznámá

» **rizikové faktory**

- záření
- genetická predispozice
- cytostatika

» **klinický obraz**

- **40% diagnostikováno náhodně**
- symptomy značí pokročilejší fázi onemocnění
- **tlak v nadbřišku a bolest v levém podžebří** → splenomegalie (náhle vzniklá krutá bolest = infarkt sleziny) – ve 40% není
- B-symptomy noční pocení, únava, slabost, váhový úbytek, zvýšená teplota večer 37,5°C
- **při ↑↑↑ leukocytóze jsou příznaky z leukostázy → neutrofily se na sebe lepí → dušnost** (mohou být léčeni pro pneumonii), **poruchy vědomí, neurologické postižení** → léčba leukoferézou a cytoredukce hydroxyureou → tumor lysis syndrom → uvolnění purinů, které dokáží ucpat ledviny → forsírovaná diuréza, infuze, diuretika, milurit,
- krvácivá diatéza
- hepatomegalie u 50% pacientů
- v pozdější fázi onemocnění
 - lymfadenopatie
 - purpura
 - extramedulární blastický relaps – kosti, CNS ...dohledat

» **Dg.:**

- diagnóza → prognóza → monitorování → zjištění rezistence
- KO
- cytogenetika - sleduje všechny CH – cca vyšetření 30 bb
- FISH – více bb vyšetří
- RT-PCT – vyšetří ještě více bb
- detekce bcr/abl mutací

» **laboratorní nález**

→ cytologie

- periferní krev
 - **leukocytóza nad $200 \times 10^9/l$ s posunem doleva (= nezralé elementy) - 100 000 posun až k blastům (metamyelocyty, myelocyty, blasty)**
(hiatus leukemikus = bez blastů u AML)
10 na 12 dg
na 10 hematologická (v diferenciálu nejsou mladé bb, pokles v KO) a částečná cytogenetická remise
...v přednášce obrázek!!!

- **trombocytóza nad $400 \times 10^9/l$ → později trombocytopenie**
- bazofily („hrobníci“ =D)
- Hb normální nebo nižší - anémie při pokročilé fázi se stupňuje
- kostní dřeň
 - napěchována elementy bílé krevní řady

→ cytogenetika

- **v 95% přítomen Ph-chromozom, JE TO DOBRÉ ZNAMENÍ...**
- **v 5% tzv. pravá CML, Ph-chromozom není přítomen !!**

→ biochemie

- leukocytová **ALP v 70% snižená !!**
- ↑ vitamín B₁₂
- ↑ LDH
- ↑ kyselina močová

» průběh

1) chronická fáze ... STABILNÍ

- při konvenční terapii trvá **2-4 roky**
- dobře reaguje na léčbu
- stabilní klinický stav
- blasty v periferní krvi a/nebo v kostní dřeni < **15%**

2) akcelerovaná fáze ... DESTABILIZACE

- je charakterizována horšící se odpovědí na léčbu s nutností zvyšovat dávky
- trvá **1-1,5 roku** → pak přechází do blastové fáze

3) blastová fáze ... PRETERMINÁLNÍ

- rezistence na léčbu
- ↑↑ leukocytóza s převahou blastů
- trombocytopenie a anémie
- kritéria blastové fáze:
 - **nad 20% blastů** v periferní krvi nebo kostní dřeni
 - extramedulární postižení s průkazem blastů
- prognóza je velmi špatná → smrt **za 3-6 měsíců**

» varianty CML

<i>juvenilní CML</i>	• postihuje malé děti • Ph-chromozom negativní !! • prognóza špatná
<i>eozinofilní leukémie</i>	• vzácná
<i>chronická neutrofilní leukémie</i>	• prognóza špatná • leukocytová ALP je ↑↑
<i>chronická monocytární leukémie</i>	• Ph-chromozom pozitivní !! • ↑↑ monocytů • Ph-chromozom negativní !!

» terapie

- indukční ... interferon α + cytosinarabinozid (inhibitor tyrosin kinázy 1. generace **imanitid** – Glivec – navázání na ATP vazebnou frakci → ATP se nenaváže a neuvolní se fosfát na fosforylaci X vznikají změny místa a tím dochází k rezistenci na léčbu)
 - cílem je navodit remisi
- udržovací ... interferon α
- alogenní transplantace kostní dřene – může vést k vyléčení, odstranění leukemických bb imunologickými mechanismy (rce štěpu vůči leukemii), pro rizika a mortalitu se používá v léčbě akcelerace a blastického zvratu, kdy je medián přežití 3-6 měsíců
 - CML je **nejčastější indikací k transplantaci**
- budoucnost v léčbě -genomická analýza změn pro zacílení léku

Inhibitory tyrosin kináz (TKI)

- výběr podle hematologické fáze a iniciálního rizika nemocného
- podle mutací v Abl kinázové doméně
- podle NÚ TKI a komorbidit nemocného – při dlouhodobém účinku sekundární riziko vzniku DM a vaskulárních ischemických chorob

94. CHRONICKÁ LYMFATICKÁ LEUKÉMIE A VLASATOBUNĚČNÁ LEUKÉMIE

CLL

- lymfoproliferativní choroba charakterizovaná abnormálním zvýšením celkové lymfocytární masy
- u osob nad 50 let, častěji u mužů
- většinou vychází z řady B
- **klonální proliferaci s akumulací morfologicky zralých lymfocytů**, které infiltrují
 - periferní krev
 - kostní dřeň
 - lymfatické uzliny, slezinu
 - nehemopoetické orgány

» DG kritéria

- Lymfocytóza v periferní krvi $\geq 5 \times 10^9/l$
- Prokázaná monoklonalita lymfocytů pomocí průtokové cytometrie - CD5+, CD19+, CD23+
- Vyšetření kostní dřeně není pro diagnostiku BCLL nezbytné

» Neznámá etiologie

» Patogeneze

- expanze klonu zralého lymfocytu → **95% vychází z B-buněk** → **ztráta apoptózy + neregulovatelná proliferace**
- Klonální proliferace lymfocytu na určité úrovni jeho maturace, z toho plynou těsné vztahy k jiným lymfoproliferačním chorobám, vysvětluje polymorfismus CLL i vzácný **přechod v akutní lymfoblastickou leukémii či imunoblastový sy.** V 95 % vychází z řady B, méně častý je **T-CLL jako Sézaryho sy** (převážně kožní lokalizace)
- Patologické lymfocyty = s povrchovými membránovými **IgM a IgD** (prokazatelné imunofluorescenčně) – neschopné odpovědi na Ag podnět, prodloužená životnost, recirkulace a infiltrace extravaskulárních lymfatických tkání (uzliny, játra, slezina). Tento pool převažuje záhy až 10x intravaskulární
- **Malá proliferační frakce patol. klonu** odpovědná i za relativně malou citlivost CLL k chemoterapii.
- Funkční nedostatečnost B-lymfo → defektní protilátková imunita → infekční komplikace, **nemoci autoimunitní (hemolytické anémie, trombocytopenie).**

» Klinická stádia CLL

CLL stádium		Ø přežití
stádium 0	pouze lymfocytóza v krvi a kostní dřeně	> 10 let
stádium 1	lymfocytóza krve a kostní dřeně + lymfadenopatie	7 let
stádium 2	lymfocytóza krve a kostní dřeně + splenomegalie	7 let
stádium 3	lymfocytóza krve a kostní dřeně + anémie (Hb < 110 g/l)	1,5 roku
stádium 4	lymfocytóza krve a kostní dřeně + trombocytopenie	1,5 roku

- **terminální stádium** = insuficience krvetvorby

» Prognostické faktory

- věk, pohlaví, počet lymfocyt, LDT (zdvojovací čas leukocytů), klinické stádium, ytogenetické změny

» Klinický obraz

- náhodný záchyt, variabilní průběh, dlouhodobě asymptomatické
- únava, váhový úbytek, nechutenství, krvácivé projevy
- pokročilé stádium – lymfadenopatie, splenomegalie, hepatomegalie, anemický syndrom, krvácivá diatéza
- časté infekce
- **zvýšený výskyt duplicitních malignit**

» Průběh CLL (1 – 20 let)

- ... **50% neprogreduje**
- ... **20%** progreduje a prognóza se zhoršuje
- ... 5% tzv. **Richterův syndrom** – na terapii nereagující anémie, trombocytopenie, splenomegalie, hepatomegalie, lymfadenopatie – **přežití 5 měsíců!!**
- ... **transformace do prolymfocytové leukémie – nereaguje na léčbu!!**

» Laboratorní nález, dg

→ diagnóza B-CLL je jistá

- KO → cytologie → imunofenotypizace (povrchové antigeny B-lymfocytů)
- **periferní krev – nad $15-200 \times 10^9/l$ zralých lymfocytů klonu B**, v nátěru monotónní obraz s převahou zralých lymfo s **Gumprechtovými stíny** (=poškozená jádra fragilních leukem. lymfocytů)

- **kostní dřev – nad 30% zralých lymfocytů klonu B** masivní **útlak ostatní krvetvorby** → periferní anémie, granulocytopenie, trombocytopenie

→ imunofenotypizace

- **CD5 u CLL**
- **CD3, CD5 u T-CLL**

→ cytogenetika

- abnormality **13. chromozomu** - dobrá prognóza
- abnormality **11. a 17. chromozomu** – špatná prognóza

» Indikace k zahájení terapie

- progresivní selhání funkce KD (anémie pod 100, trombocytopenie pod 100), autoimunitní hemolýza a/nebo trombocytopeniem nereagující na kortikoidy
- zvětšující se symptomatická splenomegalie (nad 6 cm pod obloukem)
- lymfadenopatie (na 10 cm)
- LDT kratší než 6 měsíců
- jeden z B-symptomů systémových (únava, hubnutí, horečky bez infekce, noční pocení)

» Terapie

- stadia 0,I,II – bez léčby; pouze pokud lymfoc. trvale přirůstají či vadí adenomegalie → léčba
- II a IV – základním lékem je Fludarabin, účinnější je kombinace fludarabin-cyclophosphamid-rituximab, účinný také bendamustin, chlorambucil dnes už u starších pacientů
- monoklonální protilátky – rituximab (anti CD 20), alemtuzumab (anti CD 52) u relapsu
- alogenní transplantace krvetvorných buněk – experimentálně (40% přežití pacientů, NÚ)
 - ustupuje díky novým lékům
- podpůrná léčba – ATB při infekčních komplikacích

» Komplikace

- recidivující infekce, autoimunitní komplikace (hemolýza, trombocytopenie), sekundární malignity
- difuzní velkobbb lymfom (Richterova transformace) -5%

» typy CLL

1) **chronická lymfatická leukémie z T-buněk ... T-CLL**

- v periferní krvi nad $2 \times 10^9/l$ T-lymfocytů

2) **prolymfocytová leukémie ... PLL**

- velmi vzácná, podoba CLL s prelymfocyty
- B-PLL – přežití 3 roky
- T-PLL – přežití 7 měsíců

LEUKÉMIE Z VLASATÝCH BUNĚK

- vzácné, muži ve věku 50-55 let
- trichocelulární leukémie, neoplazie z malých zralých B-bb s typickou morfologií (cytoplazma s výběžky)
- přítomnost abnormálních mononukleárních buněk podobných lymfocytům, které mají charakteristické vláskovité výběžky cytoplazmy
- etiologie neznámá
- tricholeukocyty jsou atypické B-lymfocyty
- klinický obraz – subakutní až chronický průběh
 - splenomegalie, adenomegalie
 - únava, pocit plnosti pod levým žeberním obloukem
 - interkurentní infekce
- laboratoř – granulocytopenie, pancytopenie
 - tricholeukocyty – trepanobiopsie
- terapie – chemoterapie – chloradenosin
 - rekombinantně připravený imunotoxin – protilátka anti CD22
 - indikací jsou infekce, anémie, neutropenie a trombocytopenie

95. HODGKINOVA CHOROBA

- maligní lymfogranulom
- systémové nádorové onemocnění, dnes už dobře léčitelné a vyléčitelné
- častější u mužů mezi 15 – 30 roky a po 50. roce
- etiologie není známá, možná genetická predispozice a vztah k porušené imunitě
- **primární nádor mizních uzlin**

» **histologicky:**

- pozitivní **mononukleární Hodgkinovy buňky**, které jsou méně vyztřálé prekuzory RS buněk
- pozitivní **polynukleární Reedov -Sternberga buňky**

- onemocnění začíná na jednom místě a šíří se nejprve lymfogenn  cestou v p ev zn  axi ln  distribuci, v pozdějších stádiích hematogenn  cestou

» **příčina:** nezn m , v 50% se v H-RS buňkách nachází **genom EBV**

» **patogeneze**

- typických povrchov m antigenem H-RS buněk je **CD30 !!**
- p v d H-RS buněk je z **B-lymfocytov  řády**

» **klinick  obraz**

- tzv. „**B-symptomy**“ → pocit nemoci, sniŹen  výkonnost, horečky, **no n  pocení**, ztráta hmotnosti, svědění
- 1. příznakem jsou **zv tŹen  uzliny – nebolestv , konzistence tuh  gumy**
 - krk ... 60%
 - mediastinum ... 30% - **  zinov  syndrom (= útlak horní dut  Źily)**
 - axila ... 20%
 - inguiny .. 15%
 - b řicho 15%
- na RTG zv tŹen  mediastina
- splenomegalie
- v pokro il m stádiu postiŹen  jater, sleziny, kostní dřeň, plic

» **stádia Hodgkinovy choroby**

I. stádium ... postiŹena 1 oblast lymfatických uzlin na jedné straně bránice

II. stádium ... postiŹeno 2 a více obl. lymfatických uzlin na jedné straně bránice

III. stádium ...postiŹen  libovolného mnoŹstv  uzlinových oblastí na obou stranách bránice

IV. stádium ...dif zn  nebo diseminovan  postiŹen  1 nebo více extralymfatick ch orgánů s/bez postiŹen  lymfatického systému

→ k ř msk m   slic m I-IV p řid v me písmena:

B ... je-li p řítomen jeden nebo více celkových příznaků (= B-symptomy)

A ... chybění celkových příznaků

pozn. lymfatick  systém = uzliny, slezina, thymus, Waldeyerův okruh, apendix, Peyerovy plaky

» **klasifikace – dle histologie z exstirpovan  uzliny**

- typ s **lymfocytosou predominancí** (LP) ... 3% nejlepŹ  pr.
- typ **nodulární-sklerotick ** (NS) ... 63%
- typ **sm Źen  bun  n ** (MC) ... 19% nejist  pr.
- typ **klasick , chud  na lymfocyty** (LD) ... 1% nejhorŹ  pr.
- neklasifikovateln  typ ... 14%

» **diagnóza – klinick  staging** (X patologick  staging na základě invazivn  metody – biopsie, laparotomie, ...)

- anamnéza → B-symptomy
- klinick  vyŹet en  → uzliny, játra, slezina
- laboratorní vyŹet en  → ↑ **FW**, krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, LDH, ALP, jaterní enzymy, ELFO bílkovin, vyŹet en  ledvinách parametrů, ↑ CD8 na úkor CD4
- zobrazovací metody → RTG hrudníku, UZV b řicha, CT, scintigrafie
- biopsie → kostní dřeň, játra
- vyŹet en  d lan  z důvodu sledování toxicity terapie → echokardiografie, spirometrie, pohlavn  hormony, funkce Źt tn  Źl zy, ...

» **terapie**

- včasná dg – 70 – 80 % vyléčení

klasický

- počáteční stádia onemocnění ... I, II – **radioterapie + ABVD**
- střední stádia onemocnění ... I, II, IIIA – **radiochemoterapie** (upouští se od ní, hlavní je chemoterapie)
 - **+ BEACOPP** = neomycin, etoposid, cyklofosfamid, vinkristin (oncovin), prokarbazin, prednizon
 - **+ ABVD** = adriamycin, bleomycin, vinblastin, dekarbazin - **nejefektivnější**
- pokročilá stádia onemocnění ... IIIB, IV – **kombinovaná polychemoterapie**
event. i radioterapie (místo původního masivního postižení)
 - COOP, ABVD + etopozid

nodulární

- časně - radioterapie
- pozdní - radioterapie + ABVD

→ léčba relapsů a rezistentních chorob

- záchranná chemoterapie následovaná **autologní transplantací kostní dřeně – jen případ relapsu po léčbě 1. linie**
- u **prognosticky nejhorších** provádíme **alogenní transplantaci**

96. NEHODGKINSKÉ LYMFOMY

= velmi rozmanitá skupina maligních nádorů

- nejčastější malignita mezi 20 – 40 rokem
- incidence vzrůstá zejména s nárůstem incidence AIDS

» Etiologie

- není známa, virový původ prokázán pouze u Burkittova lymfomu (EBV) a u T-lymfomu dospělých (HTLV-1 – lidský T-lymfotropní virus typu I)
- předpokládány poruchy imunitních mechanismů, protože jsou tyto lymfomy u imunodeficitních pacientů časté (AIDS, imunosupresiva, AI)
- vliv záření

» Patogeneze

- neoplastická transformace imunokompetentních buněk na různých etážích jejich postupného vyžívání
- porucha regulace genů nutných k normálnímu vývoji lymfoidních buněk
- klonální expanze nádorové buňky se zachováním funkční i migrační charakteristiky zdravé buňky
- nádory vznikají v různých lymfatických orgánech – primárních (kostní dřeň a thymus) a sekundárních (mízní uzliny, slezina, MALT - maltomy) i mimo lymfatickou tkáň (=extranodální NHL)
- šíření hematogenní cestou

» Klasifikace

- dělení na lymfomy B (CD 20 pozitivita) 80% a T (CD3 pozitivita) 10%
- na lymfomy nekurzorové a periferní
- na ty s nízkým stupněm malignity (odpovídají na radioterapii i cytostatika) a s vysokým stupněm malignity (rychlá progresse bez léčby, chemoterapie jen v kombinacích)

» Klinický obraz

- **zduření mízních uzlin** – hlavně **břišní** uzliny (dyspepsie, obstipace, ileus), **generalizovaná lymfadenopatie**
- **NHL mediastina** → syndrom horní duté žíly (úžinový sy), kašel, dušnost
- **30% NHL - extranodální postižení (kůže, GIT, varle, CNS)** → klinický obraz odpovídá postiženému orgánu
- **KO** – anémie, trombocytopenie, nebo lymfocytóza při leukemizaci
- **febrilie, nechutenství, úbytek na váze, noční poty, únava** – B symptomatologie
- **projevy případné trombocytémie, anémie**

» Diagnóza – klinický staging

- anamnéza → **B-symptomy**
- klinické vyšetření → **uzliny, játra, slezina – histologické resp. imunohistologické vyšetření nejčastěji uzliny (FISH, průtoková cytometrie)**
- laboratorní vyšetření → FW, krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, LDH (prognostický parametr), ALP, jaterní enzymy, **ELFO bílkovin**, vyšetření ledvinových parametrů
- zobrazovací metody → RTG hrudníku, UZV břicha, CT, scintigrafie, PET
- biopsie → kostní dřeň, játra
- vyšetření dělaná z důvodu sledování toxicity terapie → echokardiografie, spirometrie, pohlavní hormony, funkce štítné žlázy, ...

» Prognóza

- věk – od 60 let horší prognóza
- celkový stav a přidružené choroby
- pokročilost onemocnění
- LDH

» Klinické stádium:

1. postižení 1 lymfatické oblasti nebo 1 extralymfatického orgánu
2. postižení 2 nebo více skupin lymfatických uzlin na téže straně bránice, nebo 1 extralymfatický orgán a 1 nebo více skupin uzlin na téže straně bránice
3. lymfatické uzliny nebo orgány na obou stranách bránice
4. difúzní diseminované postižení 1 nebo více extralymfatických orgánů či tkání s nebo bez současného postižení lymfatických uzlin

» Terapie

- různé postupy podle chování lymfomu – intenzivní terapie s kurativním záměrem, terapie až po progresi a obtížích
- základ je chemoterapie, kde je to možné – monoklonální protilátky
- radioterapie jen při lokalizovaném nálezu
- chemoterapie – kombinace alkylačních látek (cyklofosfamid), antracyklinových antibiotik (adramycin), inhibitorů mitózy (vincristin) a kortikoidů (režim CHOP)
 - u méně agresivních lymfomů bez antracyklinů
- nízký stupeň malignity, asymptomatické – watch and wait
- allogení transplantace – graft versus lymphoma efekt
- vysokodávkovaná terapie s autologní transplantací krvetvorných buněk
- imunoterapie – rituximab (anti CD20)
 - u B lymfocytů exprimujících CD 20 je standardní kombinace rituximab a chemoterapie
- podpůrná léčba – granulocytové kolonie stimulující faktor, erytropoetin, léčení infekcí, transfuze
- paliativní léčba

UZLINOVÉ FORMY

- vznikají primárně v mízních uzlinách, mohou ale diseminovat kamkoliv jinak
- dělí se na B a T lymfomy
- klinický obraz:
 - zvětšení uzlin (krční, inguinální..)
 - horečky, pocení
 - při extranodálních lokalizacích – projevy postiženého orgánu
- DG – fyzikální vyšetření lymfatických orgánů (uzliny, slezina, játra)
 - zobrazovací metody – CT hrudníku, břicha a pánve, PET, UZ jater a sleziny
 - trepanobiopsie kostní dřeně z lopaty kosti kyčelní
 - hodnota LDH

B-buněčné lymfomy

- Difúzní velkobuněčný B-lymfom
 - u nás nejčastější
 - vysoce maligní
 - častěji lokalizovaný
 - rychlý růst, rychlá proliferační aktivita
 - agresivní chemoterapie často navodí remisi
- Lymfomy z folikulárních center
 - složeny z buněk center lymfatických folikulů (centrocyty a centroblasty)
 - manifestace často až v pokročilém stádiu s mnohočetnou adenomegálií, hepatosplenomegálií a infiltrací kostní dřeně
- Lymfom z plášťových buněk
 - elementy plášťové zóny folikulu
 - mimořádně nepříznivý průběh s rezistencí na terapii
 - často až v pokročilých stádiích – adenomegalie, splenomegalie, leukemizace, postižení GIT
- Lymfomy marginální zóny – indolentní průběh
- Burkittův lymfom – úloha EB viru v patogenezi
 - vysoký stupeň agresivity
 - endemický výskyt v malarických oblastech Afriky

T- buněčné lymfomy

- T-lymfom dospělých
- angioimunoblastický T-lymfom
- angiocentrický T-lymfom
- enteropatický T-lymfom

EXTRANODÁLNÍ FORMY

- může se jednat o progresi uzlinové formy, ale může takový být primárně
- nejčastěji v GIT, kůži, v CNS, v orofaciální oblasti

Maltomy

- vznikají v orgánech, kde je fyziologicky přítomna organizovaná lymfatická tkáň (plíce, tenké střevo, larynx) a také v orgánech, které fyziologicky lymfatickou tkáň nemají (žaludek, slinné žlázy, thyroidea)
- šíří se především do jiných orgánů obsahujících MALT
- terapie – eradikace H. pylori (často přítomen) – klaritromycin, omeprazol, ampicilin
 - chemoterapie – chlorambucil, cyklofosfamid

Primární kožní lymfomy

- Mycosis fungoides – nejčastější
 - svědivý exantém (premykotické stádium) – olupující se ložiska podobná ekzému
 - infiltrace kůže s plošnými tuhými ložisky (infiltrační stádium)
 - tumorózní stádium – polokulovité nádory rozpadající se ve vředy
 - generalizované stádium
 - terapie – I.st. – symptomatologicky
 - II a III – fotochemoterapie, lokální chemoterapie ve formě obkladů
 - pokročilejší – celková chemoterapie (bleomycin + metotrexát)
- Sézárého syndrom

Primární lymfomy CNS

- často u HIV pozitivních
- v mozkové tkáni, meningách i v míše
- nejčastěji velkobuněčný lymfom
- chemoterapie – metotrexát a cytarabin s intrathékální aplikací cytostatik

Jiné

- hlava a krk, orbitální, štítná žláza, prsu, kostí

97. TROMBOFILNÍ STAVY (VROZENÉ A ZÍSKANÉ)

TROMBOFILIE je zvýšená tendence ke vzniku trombóz a zvýšená predispozice k jejím recidivám, jak na vrozeném tak získaném nebo kombinovaném základě.

Hemostáza se definuje jako schopnost živého organismu zastavit krvácení a minimalizovat krevní ztráty.

Jde o komplikovaný a komplexní děj, na kterém se účastní více složek:

- **cévní stěna a tkáňová složka** (ADP a TF)
- **trombocyty**
- složky **hemokoagulačního plasmatického systému** (koagulační + fibrinolytický systém)

Žilní trombóza

- **krevní stáza**
- **porucha krevního srážení**
- **porucha cévní stěny**
- HŽT - nejčastější výskyt je v žilách dolních končetin, TEN
- plicní embolizace
- jiné lokalizace, méně časté, atypické,
- spontánní TEN mladších jedinců

Získaná rizika ŽT

- Vyšší věk, imobilita, obezita
- Traumata, chirurgické výkony
- Maligní onemocnění, myeloproliferace
- Těhotenství, šestinedělí + OC, HRT
- Septické stavy a jiná zánětlivá onemocnění
- (specifická střevní onemocnění)
- **Systémová onemocnění (LED a APS)**
- Srdeční, jaterní, plicní choroby, nefrotický syndrom
- Umělé povrchy, terapeutické intervence, léky (steroidy, chemoterapie)

Žilní trombózy v neobvyklých lokalizacích

- Žíly horních končetin (katetry, komprese žíly)
- Mozková ŽT (infekce, mastoiditis)
- Renální ŽT (doprovázejí nefrotický syndrom, malignita)
- Mesenterická, hepatální ŽT (Budd-Chiarri syndrom, splenická)
- Retinální ŽT (centrální i periferní postižení)
- Adrenální ŽT (malé žíly+venuly, purpura fulminans)
- Priapismus – poruchy krevního oběhu se vznikem mnohočetných krevních trombóz

Tepenná trombóza

- **krevní destičky**
- **ateromatózní změny endotelu**
- **poruchy lipidového mechanismu**
- koronární syndrom
- ischemická CMP
- periferní ICHS DK
- mikrocirkulace

Rizikové faktory arteriální trombózy

- Vyšší věk
- Kouření
- Hypertenze
- Hyperlipidémie
- Diabetes melitus 2. typ
- Záněty
- Pozitivní rodinná anamnéza AT

A) VROZENÉ TROMBOFILNÍ STAVY

- = klinická jednotka, kdy trombotická příhoda proběhne před 40. rokem + současně lze prokázat další trombotickou komplikaci v rodině
- jde o dědičně podmíněnou *predispozici k trombembolické chorobě*

» rizikové faktory

- antikoncepce
- recidivující trombózy
- těhotenství
- chirurgické výkony, traumata
- maligní onemocnění
- septické stavy
- systémová onemocnění
- ♥ a jaterní onemocnění

DEFEKT ANTITROMBINU III

- plasmatický protein, hlavní fyziologický inhibitor trombinu (odpovědný za 80% inhibiční aktivity plazmy) a dalších proteáz koagulačního systému tvořený v játrech
- deficit vrozený/získaný
- jeho ↓ vede k časnému vzniku trombóz
- 2 – 4 % trombotických pacientů
- deficit zvyšuje výrazně riziko ŽT u homozygotů až 50x, hetero 10x
- klinicky: **HŽT v DK i atypických lokalizacích**, manifestace hlavně v **dětském věku**, AT nejsou typické, popsány ojediněle
- **druhotné snížení u jaterních onemocnění, DIC, nefrotického syndromu**

DEFEKT PROTEINU C

- glykoprotein závislý na vit. K, syntetizován v játrech v inaktivní formě
- defekt je vrozený/získaný
- kontrola tvorby sraženiny **štěpením F V a VIII**
- 2 – 5 % pac. s trombózami, deficit zvyšuje riziko 8-10x
- vedle **HŽT se projevuje i trombózami žil povrchových, trombózami v netyp. lokalizacích, popsány i tepenné trombózy (IM)**
- **homozygoti** – u dětí purpura fulminans, dospělí kožní nekrózy v začátku podávání warfarinu při jeho deficitu, klinicky závažná ŽT
- **heterozygoti** → většina, nutné vyloučit zda k jeho ↓ nevedly dikumarolové preparáty (warfarin, pelentan)

DEFEKT PROTEINU S

- **kofaktor APC** (aktivovaného proteinu C); navíc aktivita nezávislá na APC
- kofaktor prot. C, syntetizován rovněž v **játrech závislý na vit. K**
- deficit vrozený/získaný
- homozygoti → purpura fulminans
- heterozygoti → většina, nutné vyloučit zda k jeho ↓ nevedly dikumarolové preparáty (warfarin, pelentan)
- deficit zvyšuje riziko trombózy 8-10x, homo. vzácná
- kožní nekrózy stejně jako u proteinu C, trombózy v mladším věku (sinus sagitalis, HK, ojediněle i AT)
- význam v **porodnictví** – deficit S

REZISTENCE K AKTIVOVANÉMU PROTEINU C (APC)

- **APC = leidská mutace faktoru V**
- **nejčastější defekt vedoucí k žilní trombóze**
 - laboratorní fenomén, **kdy F Va zůstává delší dobu v cirkulaci** → pokračující tvorba trombinu → nerovnováha v hemostatickém systému → trombóza
 - prevalence u bílé rasy **3 – 15%**
 - spojení s TEN 20 – 60%
 - vrozená forma (90 %) – F V Leiden (G1691A) - 90% případů APC-R
 - **získaná – v těhotenství, při vysokém f. VIII, nízkém PS, při OC, v přítomnosti LA a při perorální antikoagulační léčbě**

PROTROMBIN - faktor II 20210

- v plazmě ↑ hladina protrombinu
 - Klíčová úloha v koagulač. sys, štěpení fibrinogenu
 - Laboratorně zvýšený F II
 - Mutace genu protrombinu 202106G/A

Riziko 2,8x vyšší pro trombózu

HŽT i AT (IM, CMP)

» terapie

- léčíme až trombotické komplikace

→ antikoagulační terapie

- **přímá**: hirudin, analogy nízkomolekulárních inhibitorů trombinu!!dnes ne!!
- **nepřímá**:
 - heparin (působí na faktor IIa)
 - nízkomolekulární hepariny (Clexane, Fragmin)**
 - dikumarolové preparáty = antagonisté vitamínu K (warfarin, pelentan)

B) ZÍSKANÉ LABORATORNÍ TROMBOFILNÍ STAVY

- Antifosfolipidové protilátky (LA + ACLA)
- Hyperhomocysteinémie, hyperfibrinogenémie
- **Získaná forma APC-R** (v těhotenství, při OC, při nízké hladině proteinu S, při vysoké hladině F VIII, při LA)
- Získaný deficit proteinu C, proteinu S a AT III
- Porucha funkce endotelu – **DIC, HIT**
- Lipoprotein (a)

Klinicky

- (infekce, DM, jaterní onemocnění, DIC, nefrotický sy. atd.)

Klinická kritéria k vyšetření trombofilního stavu

- žilní trombóza do 45 let, arteriální do 35 let
- **opakovaná žilní trombóza nebo tromboflebitida**
- výskyt žilní trombózy v rodině, arteriální trombózy
- výskyt trombofilní abnormality v rodině
- žilní trombóza **na neobvyklém** místě
- žilní **trombóza v těhotenství, porodnické komplikace**
- žilní trombóza **při hormonálních kontraceptivech**

Klinicky významné trombofilie

- Faktor V Leiden (získaná forma APCr)
- Mutace protrombinu 20210A
- Deficit proteinu S, proteinu C
- Deficit antitrombinu
- Dysfibrinogenémie
- Zvýšená hladina F VIII
- Hyperhomocysteinémie (při termolabilní mutaci MTHFR, homozygotní formy C677T)

Základní otázky při racionální diagnostice

- Jaký je věk pacienta ?
- Je pozitivní RA ?
- Je trombóza žilní či arteriální ?
- Kde je trombóza lokalizovaná ?
- Je spojena s jinými rizikovými faktory ?
- Je známa diagnóza, při níž se trombóza vyskytuje ?

Laboratorní vyšetření

Základní

- Quickův test, aPTT, TT, fibrinogen, D-dimery + KO

Speciální

- vyšetření **inhibitorů koagulace** – (AT III, PC, PS, APC-R)
- vyšetření **jednotlivých koagulačních faktorů** (II, V, VII, VIII atd.)
- vyšetření **fibrinolytického systému** (plasminogen, α -2-antiplasmin, t-PA, PAI-1)
- **antifosfolipidové protilátky** (LA, ACLA)
- homocystein v séru, vyšetření lipidového souboru včetně – Lpa

Molekulárně – genetické vyšetření PCR

- mutace faktor V Leiden – FVL⁵⁰⁶
- protrombinová mutace FII 20210A
- mutace alely MTHFR 677-T
- PAI-1 G4/G5 polymorfismus
- F XIII Val 34 Leu polymorfismus

a další – fibrinogen, glykoprotein I, IIb/IIIa

Kdy vyšetřovat trombofilní stav ?

U ŽT

- nejlépe **před zahájením antikoagulační terapie**
- po odeznění akutního zánětu a vysazení terapie nejdříve za 2-3 týdny
- nutnost zopakování v rozporných případech

- při pozitivním záchytu defektu vyšetřit ostatní členy rodiny (v rizikových situacích, dle výběru)
- Nebo jde-li o ženu s anamnézou opakovaných potratů nebo porodů mrtvých plodů (event. speciální porodnické indikace)

Proč vyšetřovat a dipenzarizovat ???

- nutná dipenzarizace vzhledem k recidivám tromb. procesů
- preventivní zajištění jedinců v rizikových situacích

Závěr

- Pacienti se považují za trombofilní bez prodělaní epizody žilní trombózy, když mají prokázanou laboratorní abnormalitu a nebo klinické onemocnění o němž je známo, že je spojeno se zvýšeným rizikem trombózy.
- V porovnání se zdravou populací se vyskytují častěji ŽT v neobvyklých lokalizacích, u nichž je genetické vyšetření indikováno.
- vrozené trombofilie (deficit AT, PC, PS) se manifestují v raném věku, jsou vzácné, ale klinicky velmi závažné
- **APC-R (f. V Leiden) je nejčastější příčinou genetické trombofilie**
- kombinace vrozených defektů či homozygotní formy jsou provázeny větším rizikem vzniku ŽT
- výskyt ŽT v atypických lokalizacích může být závažný s TEN komplikacemi a vyžaduje genetické vyšetření
- některé otázky zůstávají však stále nezodpovězené

98. ZÁSADY ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY

Antitrombotická léčba

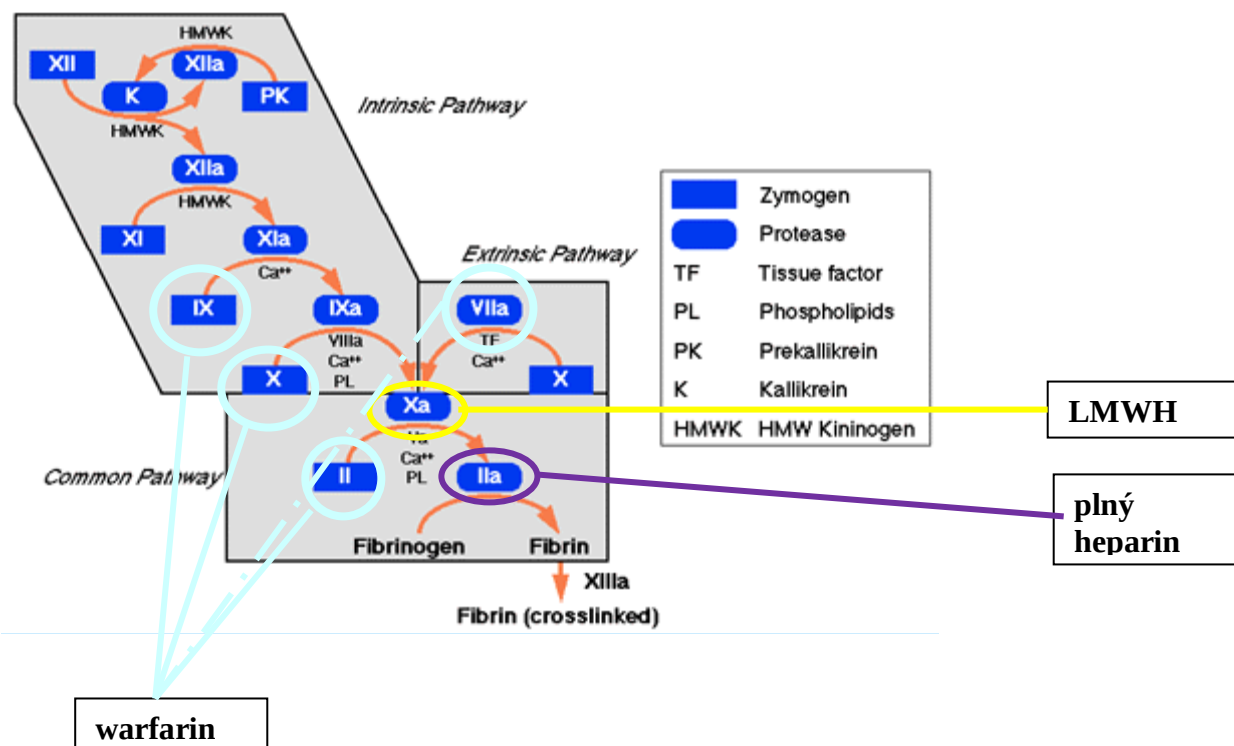
- Slouží k prevenci a léčbě trombotických stavů a jejich komplikací, kde brání dalšímu srážení krve **přímou** nebo **nepřímou** inhibicí trombinu
- **Přímá** – k navození protisrážlivého účinku je třeba účasti ještě dalších koenzymů či kofaktorů
- **Nepřímá** – inhibuje tvorbu trombinu nebo jeho účinek

Nepřímé inhibitory trombinu:

- **heparin** (kofaktor AT III+ TFPI)
 - antikoagulační účinek je dán schopností potencovat inhibici aktivovaného trombinu (anti. FIIa)
 - antitrombotický účinek inhibicí aktivovaného faktoru Xa po vazbě s AT III
- **LMWH**
 - za antitrombot. vlastnosti odpovídá část molekuly heparinu o nízké molekulové hmotnosti (5000 D)
- **Kumarinová antikoagulantia** (antagonisté vit. K)

Antitrombotická terapie

- **antiagregační** - zasahuje do procesů prim. hemostázy, postihuje zvláště funkce **destiček**, význam především u okluzí tepenných
- **antikoagulační** - snižuje **aktivitu proteinů koagulačního systému** a brzdí přeměnu fibrinogenu na fibrin, prodlužuje koagulační časy, terapie je spojena s vyšším rizikem krvácení
- **antitrombotická léčba (v užším slova smyslu)** - **brání vzniku nadbytku trombinu, aktivita anti-Xa**, nesnižuje hemokoagulační potenciál, nevede k prodloužení koagulačních časů
- **trombolytika** - vedou k **rozpuštění** již vzniklých trombů, působí rychle, terapie masivních okluzí trombotických nebo embolizačních žilních i tepenných příhod
- **substituční** - náhrada sníženého objemu inhibitorů krevního srážení (antitrombin III, protein C)
- **kombinovaná**
- **reologická léčba** - okrajový význam, ovlivňuje cévní průtok



Indikace v profylaxi

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • <u>chirurgické obory</u> • ortopedie • traumatologie • urologie • všeobecná chir. • gynekologie • neurochirurgie • kardiochirurgie • anesteziologie | <ul style="list-style-type: none"> • <u>neurologie</u> • <u>kardiologie</u> • <u>angiologie</u> • <u>malignity</u> • <u>cévní katetry</u> • <u>trombofilní stavy</u> • <u>imobilizace</u> • <u>septické stavy</u> |
|---|---|

Indikace krátkodobé terapie

- **první** akutní žilní trombóza
- **rekurentní** žilní trombóza se známou, již nepřítomnou, vyvolávající příčinou
- první plicní embolie
- akutní tepenný uzávěr
- **akutní infarkt myokardu** s dalšími rizikovými faktory
- rekonstrukční výkony na hlubokých žilách
- chlopenní bioprotéza
- chemoterapie metastatického karcinomu prsu

Perorální antikoagulační terapie

- udržovací dávka: 2-8 mg (individuální)
- podání - jedna denní dávka
- délka terapie (závisí na přidružených faktorech)
- indikace, délka
 - první trombóza 3-6 měsíců (i rok)
 - plicní embolie 6 měsíců
 - druhá a další trombóza/PE dlouhodobě
 - trombóza s prokázaným trombofilním stavem recid. celoživotně
 - po ortoped. operaci 4-8 týdnů
 - ukončení terapie:
 - musí být postupné!!!
 - vysazení v průběhu 3-4 týdnů
 - snížení dávky o 1/4-1/3 po 7-10 dnech
- kontraindikace
 - přecitlivělost
 - krvácivé stavy a trombocytopenie
 - vředová choroba žaludku a gastroduodena
 - ulcerózní kolitida
 - hypertenze
 - rozsáhlé operační výkony
 - porucha funkce jater nebo ledvin
 - těhotenství

- nežádoucí účinky

- krvácení do tkání a orgánů (do GIT, mozku, kůže a končetin, hematurie, epistaxe)
- alergické kožní reakce (kopřivka), otoky, dermatitida (bulózní erupce), nekrózy kůže
- nevolnost, zvracení, průjem
- vypadávání vlasů
- poruchy jaterních funkcí
- teratogenní účinky

- lékové interakce

- účinek **zvyšují**:
 - NSAID (salicyláty, ibuprofen, fenylobutazon)
 - ATB (ampi, cotrimoxazol, chloramfen., sulfonamidy), antimykotika
 - amiodaron
 - alkohol
- účinek **snižují**:
 - barbituráty
 - karbamazepin
 - rifampicin
- účinek **zvyšují**:
 - horečka, sepse, průjem, malnutrice,
 - hypalbuminemie, jaterní insuficience
 - účinek snižují:
 - příjem potravy s vysokým obsahem vit. K
 - pravidelný abusus alkoholu
 - hypothyreóza

- předávkování

- terapie dle hodnot INR a klin. stavu
 - přerušení léčby
 - podání nízké dávky **vit. K** 1 mg - 5 mg p.o. nebo i.v.
 - infuze čerstvě zmražené plazmy
 - podání koag. derivátu (**Prothromplex**)

Trombolytická léčba (převážně medikamentózní)

» **Chirurgická terapie**

Jen zřídka při těžkých trombózách velkých kmenů ve spojení se zavedením dočasných shuntů.

» **Kavální filtry**

Zavedení filtru do v. cava inferior při opakované embolizaci a správné antikoagulační terapii či při KI medikament. terapie. Preventivně lze použít dočasný filtr u operací s velkým rizikem embolie.

» **Lokální terapie**

Masti nemají význam. Indikovány jsou studené obklady několikrát denně. Dále umístění antiembolických punčoch.

» **Farmakoterapie**

Antikoagulancia (antiK)

Základní terapie u **akutní žilní trombózy**. Základním lékem je **heparin**, který se doporučuje aplikovat již v ambulanci při jasné diagnóze (bolus 5-10 tis. jedn. i.v.) a pokračovat **infúzí** (30 000 j./24h) s kontrolou pomocí aPTT (**1,5-2,5x norma**). Heparinizovat **7-10 dní** pak přejít na perorální antiK. **Při přechodu nutno podávat 3-4 dny současně obojí**. Heparin vysadit až když je **INR 2-3**. Při terapii heparinem nutno kontrolovat trombocyty (při ↓ 100 tis. nutno přejít na p.o. antiK – jde o vytváření tzv. „bílých trombů“).

Více se prosazují **nízkomolekulární hepariny** – jsou silně antitrombotické, ale nemají antiK efekt. Subkutánní podání 2x denně bez lab. kontrol lze provádět i doma. **Mají méně krvácivých příhod**. Perorální antiK podáváme **3 měsíce, při komplikacích 6 měsíců**.

Trombolytika

Dochází k **úplné lýze trombu** → ↓pozdní následky trombózy (chron. žil. insuf.)

Celková aplikace **streptokinázy nebo urokinázy. alteplázy!!!** Před podáním **streptokinázy** nutno podat 200 mg **hydrokortizonu** i.v. Úvodní dávku 250.000 j. i.v. během 30 minut následuje v infúzi 100.000 j/h do rozpuštění trombu (až 6 dnů).

Urokináza nemá alergické rce, existuje pro ni více schémat (i pro **t-PA**)

Nevýhodou oproti antiK je **-riziko krvácení**.

Antiagregancia

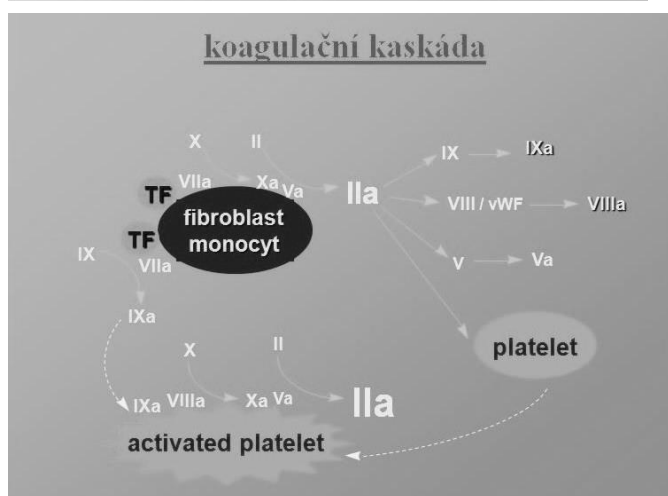
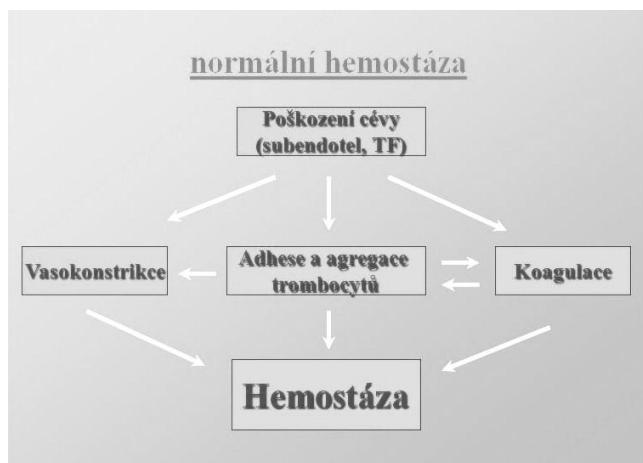
Brání interakci destiček s cévní stěnou.

ASA – x COX, TXA2. 150-350mg/d. Význam hlavně v prevenci. **Dipyridamol, tiklopidin, indobufen** to samé.

Protideštičkové preparáty brání agregaci destiček – **abciximab**.

PROTAMIN: NA 100 J. HEPARINU 1mg PROTAMINU

99. KRVÁČIVÉ STAVY Z DESTIČKOVÝCH PŘÍČIN: ITP, DIC A JINÉ MIKROANGIOPATICKÉ HA (TTP, HUS, HELLP SY)



Název	Dřívější označení	Zkratka	Syntéza	Koncentrace	Poločas hod.	Mol. hmot. kDa	Chromozom	Min.akt. %
Faktor I	Fibrinogen	F I	játra	2,0- 4,0 g/l	72 -120	340	4	0,6 g/l
Faktor II	Protrombin	F II	játra (K vit.)	0,1- 0,2 g/l	60 - 96	72	11	40
Tkáňový faktor	Tromboplastin	TF	mnoho bb.typů	0	-	37	1	
Faktor V	Proakcelerin	F V	játra, mgk	8 - 14 mg/ml	8 - 24	330	1	10 - 15
Faktor VII	Prokonvertin	F VII	játra (K vit.)	2 - 5 mg/ml	4 - 6	50	13	10
Faktor VIII	Antihemofilický globulin	F VIII	játra a jiné	0,1 mg/ml	8 - 12	330	X	20 - 30
Faktor IX	Antihemofilický faktor	F IX	játra (K vit.)	3 - 4 mg/ml	18 - 30	56	X	20 - 30
Faktor X	Stuart-Prowerův faktor	F X	játra (K vit.)	6 - 8 mg/ml	30 - 48	56	13	20
Faktor XI	Rosenthalův faktor	F XI	játra	5 - 7 mg/ml	48 - 60	160	4	15 - 20
Faktor XII	Hagemanův faktor	F XII	játra	30 - 40 mg/ml	50 - 70	80	5	20 - 30
Faktor XIII	Faktor stabilizující fibrin	F XIII	játra(B), mgk(A)	10 - 20 mg/ml	72 -160	320	1(B), 6(A)	1 - 2
Prekalikrein	Fletcherův faktor	PK	játra	35 - 50 mg/ml	30 - 40	90	4	
Vysokomolekulární kininogen	Fitzgeraldův faktor	HMWK	játra?	60 - 80 mg/ml	120 -150	120	3	
von Willebrandův faktor		vWF	endotel.bb.	10mg/ml	6	220	12	
Plazminogen		PLG	játra,eosinof.	200 mg/ml	48 - 60	90	6	
Tkáňový aktivátor plazminogenu		tPA	cév.endotel	0,005 mg/ml	5 min	68	8	
Urokináza		uPA	ledviny	0,008 mg/ml	6 min	54	10	

Krvácivé stavy z destičkových příčin PENIE

trombocytopenie vrozené:

např. May Hegglin

trombocytopenie získané:

zvýšená destrukce

- **alloimunní** – neonatální, potransfúzní purpura
- **autoimunní idiopatické** – ITP
- **sekundární** – alkohol, léky (heparin, sulfonamidy, salicylaty, allopurinol, PNC, ranitidin, gentamycin, vancomycin, digoxin, soli zlata, diazepam, morfin, furosemid, ...) HIV, EBV, CMV, SLE, APS, lymfoproliferace, myastenien

snížená produkce

- leukémie, lymfomy, myelom, karcinomatoza KD
- stp. chemoterapii, aktinoterapii
- po megaloblastová anémie

zvýšená konsumpce

- DIC, TTP, HUS – PROBLEMATICKÉ PŘÍŘAZENÍ... – PATIE X PENIE

zvýšené ztráty

- krvácení

zvýšená sekvestrace

- hypersplenismus

Mikroangioatické HA

- **DIC, TTP, HUS, HELLP sy, eklampsie, MAHA u nádorů**
- Poškození ery ve fibrinové síti malých cév
- Diagnostika: nález schistocytů, pátrání po základním onemocnění
- Léčba příčiny – výměnná plasmazeréza, tranfúze ery, trn

A) TROMBOCYTOPENIE

= krvácení z nedostatečného počtu destiček

- příčina

- nedostatečná **tvorba destiček** - porucha v kostní dřeni
 - (nádory, metabolická onemocnění, virová onemocnění)
- zkrácené **přežívání** destiček
 - přítomností autogenních i alogenních protilátek
 - spotřebování trombocytů u DIC
- zvýšená **ztráta** destiček v krevním oběhu
 - výměnné transfúze
 - mimotělní oběh

vrozené: May-Hegglinův sy

Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP) (morbus Welhofti)

„autoimunitní choroba charakterizovaná persistentní trombocytopenií ($Tr < 150 \times 10^9/l$) v důsledku vazby autoprotilátek na destičkové antigeny způsobujících jejich destrukci v retikuloendotelovém systému a zčásti ve slezině“

- trombopenie bez exogenních faktorů či onemocnění, které by ji mohly vyvolat
 - **akutní forma:** **děti, 2-6 let**, M: F 1:1, často 1-3 týdny po infektu, akutní začátek, odezní do 2-6 týdnů, až 80% spontánních remisí
 - **chronická:** 20-40 let, M:F 1:3, pozvolný začátek, závažná, 5% fatálních hemoragií, spontánní remise do 5%, 35% pacientů je rezistentních

>>patogeneze

- **antitrombocytární protilátky proti jednomu nebo více povrchových GP** (GPIIb-IIIa, GPIb-IX, GPIa-IIa)
- u 50-60% pacientů pozitivní záchyt výrazně zvyšuje dg. jistotu,
- negativita ITP nevylučuje
- inhibice MGK-poesy
- suprese megakaryocyt. maturace
- potenciace intramedulární destrukce
- T lymfocyty mediovaná lýza trombocytů (alternativní mechanismus trombocytární destrukce cytotoxickými T-Ly) (cca 40%)

» **příčina:** rychlý zánik trombocytů v periferním oběhu, který je způsobený **vazbou specifických antitrombocytových protilátek na destičkovou membránu** → **protilátky prokážeme v 60%**

» klinický obraz

- **kožní a slizniční krvácivé projevy** (petechie, sufuse, hematomy, krvácení z dásní, GIT, urogenitálního traktu..)
- CNS hemorrhagie jsou řídke

» laboratorní nález

- ↑ megakaryocyty v kostní dřeni
- **zkrácené přežívání** destiček (značeno izotopy)
- trombocyty $< 10 \times 10^9/l$

» diagnostika

• **ZALOŽENA NA VYLOUČENÍ SEK. PŘÍČINY**

1. Anamnéza....typ, tíže, rozsah, délka krvácen
....vyloučení imunitních i neimunitních mechanismů (potransfusní, virové, systémové choroby, malignity, vrozené, alkohol, léky
....vyloučení aplazie
....vyloučení infiltrace KD
....vyloučení vWF IIB
....lok. příčiny krvácení
2. Fyzikální vyšetření
3. Laboratorní vyšetření
...počet trombocytů
...krevní nátěr (spuriózní trombopenie, leukémie, dysplasie, megaloblast. změny, schistocyty, vrozené trombopenie)
4. Vyšetření kostní dřeni
....>60 let, selhání léčby 1. linie, před SE
5. Antitrombocytární protilátky
... PAIg, MAIPA – nejsou diagnostické
6. Vyšetření přežívání Tr
7. Hladina trombopoetinu
... ???
8. Retikulované trombocyty
9. Infekce Helicobacter pylori

» diferenciální dg

- pseudotrombopenie
- gestační trombopenie
- vrozené trombopenie, trombopatie
- DIC, TTP
- hypersplenismus u splenomegalie
- akutní leukémie, MDS, lymfomy, aplastická anémie, OMR
- sekundární trombopenie - HIV, CMV, EBV, SLE, antifosfolipidový syndrom, myastenia gravis, thymom, onem. štítné žlázy, lymfoproliferace, poléková

» terapie

→ akutní stavy s těžkým krvácením ... **Ig i.v. + transfúze destiček**

→ stavy bez závažného krvácení ... **kortikoidy** (Prednison)

- **Individuální** - klinický status
 - životní styl, zaměstnání
 - tolerance případné léčby
 - preference nemocného
- **riziko hemoragie x infekční komplikace**
 - u nemocných s $Tr > 30 \times 10^9/l$ je dlouhodobá mortalita stejná jako v ostatní populaci
- **Kdy zahajovat terapii?**
 $Tr < 30 \times 10^9/l$ ($20 - 50 \times 10^9/l$), bez symptomů

» terapie I. linie

A) **URGENTNÍ TERAPIE + HOSPITALIZACE**

$Tr < 5 - 10 \times 10^9/l$ nebo významné krvácení

IVIg 1.0 g/kg 2 dny

Methylprednisolone 1.0 g/kg iv 1-3 dny

Anti-D 75 ug/kg iv (alternativa k IVIg, ev. kombinace)

(trombonáplav, antifibrinolytika, rFVIIa)

B) **AMBULANTNÍ TERAPIE**

Prednison 1.0 mg/kg p.o. 3-4 týdny, poté ↓

(Anti-D, IVIg, Dexamethason, HD-MP)

» terapie II. linie, persistentní ITP

-recidiva trombopenie po vysazení kortikoidů u většiny pacientů

- cílem zvýšení a **udržení Tr nad $20 - 30 \times 10^9/l$** a minimalizace NÚ kortikoterapie

- odložení indikace splenektomie za **6 - 12 m** od stanovení dg. (Anti-D dle potřeby, HD-MP, IVIg, ...anti-CD20, danazol)

CHRONICKÁ REFRAKTERNÍ ITP

- selhání léčby 1. a 2. linie nebo vyžadující neúměrně vysoké dávky kortikoidů k udržení bezpečné hladiny Tr
- 11 - 35 % pacientů
- špatná odpověď na další léčbu
- významná **morbidity** (onemocnění i terapie), mortalita 10-16%
- vyloučení akcesorní sleziny (CT, MR, izotopy)
- další léčba individualizovaná

» terapie

- A) **opakování iniciační léčby** (HD-MP, HD- IVIG, Anti-D, po. kortikoidy)
- B) Danazol, Rituximab, Dapson
- C) Cyklofosfamid, Azathioprin, Cyklosporin, Mykofenolát mofetil, Colchicin
- D) HD-Cyklofosfamid, kombinovaná CHT
- E) Protein A imunoabsorpce, INF- α , Campat, Plasmaferézy, Liposomální doxorubicin
- F) Experimentální - PBST, trombopoetiny

další imunitní trombocytopenie

- » lymfoproliferační onemocnění (CLL, lymfomy)
- » autoimunitní onemocnění (SLE)
- » infekční onemocnění (hepatitida, mononukleóza, malárie)
- » po transplantaci kostní dřeně
- » po transfúzi
- » **při Evansově syndromu** (= vzácná kombinace získané AIHA s imunitní trombocytopenií)
- » po léčbě (heparin, sulfonamidy, analgetika)
- » u novorozenců se vyskytují při fetomaternální inkompatibilitě
(u matek s ITP nebo SLE → prostup protilátek → u dítěte trombocytopenie)

B) TROMBOCYTOPATIE

= krvácení z poruchy funkce destiček

- **příčiny:**

- poruchy cytoplazmatických komponent a povrchových membr. receptorů
- poruchy vazby extracelulárních ligandů (fibrinogen, von Willebrandův faktor)

➤ **Trombopatie vrozené PATIE**

- *defekt adheze:*

Bernard-Soulier syndrom, abnormalita GP Ib/IX,
Platelet typ von Willebrand syndrom, abnormalita GP IIb/IX
s vysokou afinitou vWF k tomuto GP vedoucí ke snížení vWF v plasmě

- *porucha aktivace:*

např. abnormality mobilizace Ca iontů

- *porucha sekrece:*

defekt denzních granul, **storage pool disease**,
Heřmanský Pudlak syndrom, Chediak-Higashi syndrom,
Wiskott-Aldrich syndrom

- *porucha agregace:*

Glanzmann thrombastenia

- *porucha prokoagulační aktivity:*

PF3 deficit

➤ **Trombopatie získané ETIO**

- **léky:** ASA, ATB, nitráty, Ca blokátory, některé b-blokátory, tricyklická antidepresiva
- **urémie**
- **myeloproliferace**
- **myelodysplastický syndrom**
- **monoklonální gamapatie**
- **DIC**

• Bernardův-Soulierův syndrom •

- **AR** dědičné onemocnění

» příčina: **defekt membránového 6P-Ib a neschopnost interakce destiček s von Willebrandovým faktorem**

» klinický obraz

- velké destičky
- prodloužená doba krvácivosti
- mírná trombocytopenie

• pseudo-von Willebrandova choroba •

- AD dědičné onemocnění

» klinický obraz

- choroba s mírnými krvácivými projevy
- petechie
- prodloužená doba krvácivosti

• Glanzmanova trombastenie •

= porucha agregace destiček a refrakce koagula

• Storage pool deficiency •

= vzácné vrozené destičkové poruchy

» **příčina**

• **defektní funkce zásobních plazmatických granul** – ty obsahují faktory destiček – fibronektin, β -tromboglobulin, Ca^{2+} , pyrofosfát, ... aj.

» **syndrom Heřmanského-Pudlákův**

- trombocytopenie + albinismus + specifický pigment v RES

» **syndrom Wiskott-Aldrichův**

• další trombocytopatie (získané) •

- u myelodysplastického syndromu

- ledvinová onemocnění

- metabolická onemocnění

- léky ... Aspirin (využití v antiagregační léčbě)

C) MAHA (mikroangiopatická hemolytická anémie)

♦ CHARAKTERISTIKA

- mikroangiopatická hemolytická anémie
- **intravaskulární hemolýza v mikrocirkulaci**

♦ ETIOLOGIE

- u **adenocarcinomu** plic, prsu, žaludku, prsu
- **chemoterapie** - Cisplatina, Bleo
- **septikemie, maligní hypertenze, systémová onemocnění**
- během DIC
- **při TTP/HUS**

♦ PATOGENEZE

- **mechanické poškození erytrocytů v mikrocirkulaci mikrometastázami u ca, depozity fibrinu u DIC, shluky trombocytů u TTP/HUS s jejich fragmentací**

♦ LABORATORNÍ NÁLEZY

- hemolytická anémie, vyšší retikulocyty, schistocyty
- Hb plasmy značně zvýšený, nízký haptoglobin, vyšší LDH, bilirubin
- hemoglobinurie, hemosiderinurie
- koagulace: někdy obraz podobný DIC

♦ PROGNOZA

- nepříznivá, pokud se nepodaří **léčit zákl. příčinu**

♦ TERAPIE

- symptomatická

1) DISEMINOVANÁ INTRAVASKULÁRNÍ KOAGULOPATIE (DIC)

DIC = závažná porucha, při které dochází:

- k významné aktivaci hemostázy s tvorbou nitrocévních mikrotrombů
- ke spotřebě koagulačních faktorů
- k aktivaci sekundární fibrinolýzy – tendence ke krvácení nebo významné krvácení (koagulační faktory již spotřebovány)

• kompenzovaná DIC

- prokoagulační a inhibiční mechanismy jsou v rovnováze
- DIC lze zjistit jen laboratorně

• dekompenzovaná DIC

- **generalizované** krvácení do kůže, ze sliznic a po vpiších
- uzávěr kapilárního řečiště mikrotromby se projevuje cyanózou kůže, gangrénou kůže (končetiny), ↓ diurézy při **uzávěru glomerulu** (až renální insuficience), obraz **ARDS** u plic

» příčina

• aktivace destiček (bakteriální endotoxiny)

- přímá → trombinem
- nepřímá → komplexy antigen + protilátka reagují s endotelem cévy

• uvolnění tkáňového faktoru (= tromboplastin) a aktivace zevního systému koagulace (tromboplastin + f. VIII)

- traumata, operace, cytostatika, ozáření, akutní hemolýza erytrocytů
- rozpad buněk vede k uvolnění tromboplastinu !!

• porušení cévního endotelu = vnitřní systém koagulace

- popáleniny, septické stavy, metabolické poruchy, nádory, dlouhodobá ↓TK

• přímá aktivace koagulačních faktorů

- hadí uštknutí

... toto vše vede **tvorbě trombinu** → přeměňuje se na **fibrinogen a fibrin**

→ fibrin vede k uvolnění **plazminu**

- plazmin + trombin odbourávají fibrin, který není ještě polymerován

X polymerovaný fibrin = destičky → mikrotromby

• antitrombin III váže trombin a koagulační faktory jen do svého vyčerpání

→ pak zase další odbourávání fibrinu → **defibrinace = krev je nesrážlivá**

→ krvácení

» diagnóza

→ kompenzovaná fáze ... srážení

- zdánlivě zvýšená hladina fibrinu
- ↑ aPTT
- trombocytopenie
- **D-dimery**
- ↑ fibrinopeptidu (uvolněním z fibrinogenu)
- někdy klesá antitrombin III

→ dekompenzovaná fáze ... krvácení

- ↓ fibrinogenu pod 1 g/l
- ↑ aPTT
- ↑ tromboplastinový čas
- trombocytopenie
- fragmentované erytrocyty přítomny
- je-li postižena mikrocirkulace ledvin → FDP v moči

» terapie DIC

1) kompenzovaná fáze – dle laboratoře

- známky hyperkoagulace → **antikoagulační léčba – heparin 20 000j. v infúzi, pak s.c.**
- při ↑ aPTT a ↓ f. II, V, VII → **vitamín K**
- **koncentrát antitrombinu III u protražovanější DIC**

2) dekompenzovaná fáze

- rychlá náhrada **faktorů podáním zmražené plazmy**
- **fibrinogen 3-5 g**
- **koncentrát destiček** – při poklesu pod 10 000
- !!! terapie základního onemocnění – ukončit rychle porod, ATB, doplnění plazmatického objemu u krvácení ...

2) TTP trombotická trombocytopenická purpura (dědičná! i získaná), 1924 Moschcowitzová

♦ CHARAKTERISTIKA

- **febrilie, konzumpční trombocytopenie, hemolytická anémie, neurologické příznaky, renální insuficience**
- incidence 3-7/1mil, familiární výskyt - **AR dědičnost**
- věk mezi 30-40 lety, lehce více u žen

♦ PATOGENEZE

- **redukce metalloproteinkinázy** (deficit geneticky podmíněný nebo díky inhibitoru) **VWF-cp** (cleaving protease)
- **unusually large multimers vWF** (ULvWF) vedoucí k adhezi a agregaci trombocytů
- **poškození endotelu** (infekce, vaskulitis,...) agregací trombocytů, hlavně v mikrocirkulaci s konzumpční trombocytopenií a intravaskulární hemolýzou

♦ PATOGENEZE – podpůrné faktory

- **zvýšený calpain** (intracelulární proteáza z poškozeného endotelu a z agregovaných trombocytů, aktivace trombocytů přes GP Ib)
- snížená sekrece prostacyklinu **PGI₂**
- **snížená fibrinolytická aktivita** endotelu
- **protilátky proti endotelu, proti trombocytům**

♦ FORMY

1. Idiopatická
2. Familiární
3. Sekundární – (**infekce, těhotenství, léky, nádory, syst. onemocnění, TKD**)

♦ KLINICKÝ OBRAZ

- dán souborem příznaků → **teplota, MAHA, purpura, neurologické postižení, renální selhání**
- souběžně probíhající patologické stavy (indukující) → infekce (Shigella, E.Coli, Salmonella, Legionella), malignity, chirurgické výkony, AIM, těhotenství, léky (PNC, sulfonamidy, HAK, ticlopidin, CyA)

- ◆ LABORATORNÍ NÁLEZ
 - **trombopenie, anémie, schistocyty, vyšší retikulocyty**
 - v KD norm. buněčnost, zmnožená erytro- a MGK-poeza
 - **koagulace normální nebo abnormální**
 - vyšší bilirubin, LDH, Hb plasmy, nižší haptoglobin
 - vyšší urea, kreatinin
 - hemoglobinurie, proteinurie
 - imunoflowcytometrie: anti CD 41 (GP IIb/IIIa) snížen, anti CD 62 (P selektin, marker aktivace trombocytů) zvýšen
 - **nález ULvWF v akutní fázi, u relapsu**
 - snížení VWF-cp
 - genet. podmíněné formy – mutace genu ADAMTS 13 (9q)
- ◆ DIAGNOZA
 - **klinický obraz a laboratorní nález**
 - **ULvFW - elektroforeza**
 - aktivita VWF-cp
 - histologické vyšetření gingivy, rektální sliznice, KD
- ◆ DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOZA
 - hemolyticko-uremický syndrom
 - diseminovaná intravaskulární koagulace
 - Evansův syndrom (ITP a HA)
 - trombotické mikroangiopatie asociované s infekcí, HIV, tumory, systémovým onemocněním
 - v těhotenství eklampsie, HELLP
 - léky (CyA, pentostatin, gemcitabin, chinidin, ticlopidin)
- ◆ TERAPIE
 - intenzivní péče, profylakticky ATB
 - **ihned infuze MP**
 - **výměnná plasmafereza, 1-1,5 násobek cirk. objemu denně, až do CR, pak MP**
(- antiagregační terapie, LMWH, UFH - kontroverzní názory)
 - ne transfuze SEP !!!
- ◆ TERAPIE REFRAKTERNÍCH ONEMOCNĚNÍ
 - **kortikoidy** ve vysokých dávkách
 - **imunosupresivní léky** (VCR, CFA)
 - **splenektomie**
 - **prostacyklin PG I₂**
 - **HD Ig** - kontroverzní názory, i **CyA**
- ◆ KOMPLETNÍ REMISE
 - **vymizení neurologických příznaků**, ústup febrilií, vzestup trombocytů, pokles LDH, bilirubinu, retikulocytů se vzestupem Hb, normalizace TK
 - po terapii MP - 60%
 - po výměnné plasmafereze - 80%
- ◆ RELAPSY
 - kolem 30%
 - časně (do 1 měsíce) nebo pozdě
 - **pokles aktivity metaloproteinázy - blížící se relaps**
 - mortalita u TTP přes 50%
- ◆ TTP u BMT
 - incidence různá 1-70%
 - častěji po allo než auto BMT
 - vznik časně (do 1 měsíce) s horší prognózou nebo později (do 6 měsíců)
 - patogeneze: viry - CMV, mykoza, conditioning TBI, mismatch HLA, GVHD, léky - CyA

3) HUS (hemolyticko-uremický sy), 1955 Gasserem

- ◆ CHARAKTERISTIKA
 - získané onemocnění
 - **trombocytopenie, anémie s intravaskulární hemolýzou, renální selhání (často s hypertenzí)**
 - nejčastěji u **malých dětí** po virové infekci, **po infekci GIT toxiny E.coli**, u dospělých u **HIV, po léčích**
- ◆ PATOGENEZE
 - **poškození endotelu v ledvinách, kortikální nekroza, lokální konsumpční koagulopatie**
- ◆ KLASIFIKACE
 - Infekční** - Diarrhoea-assoc. HUS (E.Coli, Shigela)
 - Neuraminidase assoc. (Streptococcus pn.)
 - HIV

Neinfekční - Idiopatický, Polékový (CyA, HAK, chinin), Systémové choroby, **Těhotenství, Potransplantační, Nádory,**
Vrozený - abnormality komplementu

- ♦ **LABORATORNÍ NÁLEZY**
 - podobné TTP
 - navíc urémie
 - někdy koagulopatie, obraz DIC
 - **normální metaloproteinkináza**
- ♦ **KLINICKÝ OBRAZ**
 - **prodromální stádium** (bolesti břicha, zvracení, febrilie, hemoragický průjem) -
 - ikterus, hemoglobinurie, oligurie, urémie, hemoragie, hypertenze
- ♦ **PROGNOZA**
 - CR 33%, HN 33%, rozvoj renální insuficience 33%
 - mortalita 5-30%
- ♦ **TERAPIE**
 - symptomatická
 - řešení renální insuficience
 - terapie HN, koagulopatie, dialýza
 - transfuze ERY
 - (- výměnná plasmazeréza - u dospělých jednoznačně, kortikoidy, antiagregační terapie)

4) HELLP SY (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count sy)

- **vzácná varianta pozdní těhotenské gestózy**
- poslední trimestr
- velké riziko pro matku a dítě
- k běžným příznakům pozdní gestózy – **přidruž. změn koagulačních, často s rozvojem DIC (selhání jater, porucha zraku, srdeční selhávání)**
- častěji posihuje **multipary**
- **TK může být normální**
- perinatální letalita je 10 – 60 %, mateřská při int. péči do 5 %

100. KRVÁČIVÉ STAVY Z NEDOSTATKU PLAZMATICKÝCH FAKTORŮ (VROZENÉ A ZÍSKANÉ KOAGULOPATIE)

- koagulopatie jsou krvácivé stavy zapříčiněné poruchou koncentrace nebo funkce koagulačních faktorů
- vrozené i získané deficiency

A) » vrozené koagulopatie «

1) HEMOFILIE

- recesivně dědičné onemocnění
- dva typy:
 - **hemofilie A** → chybí faktor VIII
 - **hemofilie B** → chybí faktor IX
- **přenos vázán na chromozom X → onemocní jen muži kromě velice raritních variant**
- nemoc přenáší ženy, většinou asymptomatické
- všechny dcery hemofilika jsou přenašečky, ale jeho synové onemocnění nemají ani nepřenaší
- asi 30% - de novo mutace

» patogeneze

- při chybění VIII nebo IX **zpomalená tvorba trombinu → krev se sráží pomalu**
- pro tíži onemocnění je rozhodující aktivita příslušného faktoru (je-li ho dost, tak je to na nic, protože je nefunkční!!)
- těžká hemofilie → aktivita f. VIII a IX ... < 1%
- středně těžká hemofilie → aktivita f. VIII a IX ... 1-5 %
- lehká hemofilie → aktivita f. VIII a IX ... > 5%
- subhemofilie: hladina faktoru nad 25%

→ těžká forma

- krvácení po malých úrazech
- **!!spontánní** krvácení do kloubů a svalů (klouby – postupně destrukce chrupavky → bolesti a ↓ pohyblivosti → až ankylóza)
- krvácení ze sliznic
- krvácení při zánětlivém onemocnění
- **!!po úrazech → život ohrožující krvácení**
- ankylóza kloubů (= **hemolytická artropatie**) – kolena, ramena, ...
- **!!krvácení do stěny břišní, třísel → až útlak nervově-cévních svazků hematomy**
- **!!krvácení do GIT, urogenitálního systému, CNS**

→ středně těžká forma

- ke krvácení do kloubů a rozvoji hemofilické artropatie dochází jen u kloubů primárně poškozených (**úraz**)

→ lehká forma

- krvácení jen při větších úrazech

» diagnóza

- anamnéza
- fyzikální vyšetření
- prodloužení aPTT
- stanovit hladiny f. VIII a f. IX (snížené)
- (inhibitory proti f VIII, IX (Bethesda units) – u získaných)
- vyšetřit i vWF
- RTG či MRI kloubů
- serologie - HIV, HCV, HBV, event. PCR techniky
- jaterní testy
- DNA analýza genů pro FVIII a FIX (stanovení přenašečství, prenatální dg.)
- vztah k incidenci inhibitoru

» Dif. dg. prodlouženého aPTT (norma: 30 – 40 s, vnitř. sy)

Provedení směsných testů

- | | |
|--|---|
| 1. vadný odběr | 5. deficit FXII, prekalkrein – nejsou krvácivé komplikace |
| 2. příměs heparinu (prodloužení i TT) | 6. lupus antikoagulans – většinou nekrvácí |
| 3. hemofilie, vWD | 7. specifický inhibitor proti faktoru – krvácivé projevy |
| 4. deficit FXI – krvácivé komplikace (není to hemofilie C...prý) | |

» terapie

→ substituce faktoru

- užíváme koncentráty VIII a IX

→ preventivní podávání

- koncentrát **1x/48 hod**, aby se aktivita faktorů držela **nad 1%**
- hlavně malé děti
- dospělí ve zvláštních situacích (operace, úrazy, stres)

→ domácí léčba

- nemocný si podá základní dávku při prvních příznacích krvácení (bolest)

• **DDAVP = deamino-arginin-vazopresin**

- vede ke krátkodobému ↑ f. VIII na 2-3x
- používá se jen u lehké a střední hemofilie A

» **komplikace:** alergie po transfúzi koncentrátů

ZÍSKANÁ HEMOFILIE

- vytvoří-li se **autoprotilátka proti faktoru VIII nebo faktoru IX**
- **výskyt:** autoimunitní onemocnění
lymfoproliferační onemocnění
u žen po porodu

Terapie inhibitorů

- low responderi – titr do 5 B.U., high responderi nad 10 BU
- *faktory VIII či IX ve vyšších dávkách*
 - navození imunotolerance, imunosupresiva

Krvácení u pacientů s inhibitorem

- by-passové přípravky – FEIBA, rFVII (NovoSeven)
- plasmafereza

2) VON WILLEBRANDOVA CHOROBA

= nedostatek nebo funkční porucha von Willebrandova faktoru

→ dělá **adhezi trombocytů k endotelu**

→ je **nosič pro faktor VIII** (při jeho nedostatku je ↓ i faktor VIII)

- **nejčastější vrozené krvácivé onemocnění** (odhad 1-2 % populace) s nedostatkem nebo funkčním defektem vWF
- **důsledkem je porucha funkce vWF v primární hemostáze (adheze a agregace Tr) i schopnost vázat FVIII**
- nejde o čistou trombopatii ani o koagulopatii
- dědičnost většinou **autosomálně recesivní, někdy dominantní**

» Klasifikace

- typ I: parciální defekt vWF, kvantitativní defekt, AD
- typ II: kvalitativní změny
 - 2A – absence velkých multimerů, ↓ funkce závislé na Tr
 - 2B – zvýšená afinita k destičkovému GPIb
 - 2M – ↓ funkce závislá na Tr bez absence multimerů
 - 2N – výrazně snížená afinita k FVIII
- typ III: úplný nedostatek vWF (hladina pod 1%)

- **AD/AR onemocnění**

» laboratoř

- prodloužená krvácivost, porucha agregace po ristocetinu
- prodloužené aPTT
- trombopenie
- nižší vWF (Ag, aktivita – RiCo), nižší FVIII (sekund.)
- elektroforeza - vyšetření multimerů vWF
- genetické vyšetření

» **klinický obraz**

- závislost na tíži postižení
- krvácení po drobných traumatech, invazivních výkonech
- **typické kožní a slizniční krvácivé projevy** (epistaxe, menoragie, silná menstruace, krvácení z gingiv, hematomy)
- typ III: spontánní krvácivé projevy, blíží se hemofilii
- je-li nedostatek f. VIII → zvýraznění slizničních krvácení + krvácení do svalů a kloubů

» **diagnóza**

- porucha destičkových funkcí (↑ Duke)
- porucha plazmatické koagulace (↑ aPTT)

» **terapie**

- substitute – jen u těžkých forem, po úrazech a při operacích
1. **Desmopressin** – vede k vyplavení FVIII a WF ze zásobních granul
... intravenózně, subkutánně, intranazálně
 2. **Substituční terapie** (u typu III lék volby)
- preparáty s obsahem WF (Haemate P, Immunate, Fanhdi), event. rVIIa
 3. **Antifibrinolytika** - alternativa u pro terapii menších krvácení, samostatně nebo v kombinaci
- PAMBA, K. tranexamová, EACA

Získaná forma vWCH

- příčinou je **snížená syntéza, spotřeba, proteolýza** **vyvázání vWF**
- např. **hypothyreóza, autoimunní choroby, myeloproliferace, lymfoproliferace, Ao stenoza (turbulence a adheze vWF), ateroskleróza: adheze na endotel, léky**

3) DALŠÍ VOROZENÉ DEFICITY FAKTORŮ

- hypofibrinogenémie, AR, 1:1.000.000, stačí hladina 0.7-1.0
- dysfibrinogenémie, AD1:1.000.000
- deficit ostatních koagulačních faktorů
(deficit FVII – prodlužuje PT, plně dostačuje 20% hladina,
deficit FXII – prodlužuje aPTT, nejde o krvácivý stav)

→ nedostatek faktorů 5, 5+8, 7, 10, 11, 13, hypofibrinogenémie

získané deficit faktorů

- interní, infekční onemocnění
- Warfarinizace - FII, FVII, FIX, FX, PC, PS
- inhibitory, specifické, nespecifické, lupus antikoagulans.... viz za B:o)

B) » získané koagulopatie «

= přidružení poruchy koagulačního systému vyvolané základním onemocněním

» **patogeneze:** současná porucha více složek koagulačního systému, fibrinolytického systému a funkce destiček

» **diagnóza:**

- aPTT
- tromboplastinový test
- etanogelifikační test
- stanovení fibrinogenu
- trombocyty
- trombinový test

1) ZÍSKANÉ INHIBITORY

- jsou-li přítomny → **těžká krvácení**, méně často trombózy

» **specifické inhibitory**

- váží se na určitý koagulační faktor
- inhibitory V, VIII, IX, XII a von Willebrandův faktor

» **nespecifické inhibitory**

- reagují s komplexem prostřednictvím **vazby na fosfolipidy**
- klinický obraz vyvolaný těmito inhibitory shrnujeme pod název

antifosfolipidový syndrom

» **patogeneze**

- **protilátka proti fosfolipidu (= antikardiolipinová protilátka)** je zvláštní IgG nebo IgM → reaguje s fosfolipidem v koagulačních testech (např. aPTT) a tím **prodlužuje koagulační časy**
- **výskyt: SLE, chronické záněty, nádory**

» **klinický obraz**

- většina pacientů asymptomatická
- **vzácně krvácení nebo trombózy**
- **samovolné potraty (téměř 100% se SLE)**

» **diagnóza:** ↑↑↑ aPTT

» **terapie**

- Prednison 30-40 mg/den
- Aspirin 80 mg/den
- nízkomolekulární heparin

KUMARINY ... vytěsňují vitamín K (warfarin, pelentan)

HEPARIN ... proti němu antidotum **Protaminsulfát**

2) JATERNÍ CHOROBY A PORUCHY VITAMÍNU K

- většina koagulačních faktorů vzniká v játrech → při poškození jater porucha jejich syntézy → **rozvoj hemoragické diatézy**
- nedostatek vitamínu K:

- **poruchy vstřebávání**
- **nedostatek vitamínu v potravě**
- **střevní poruchy (průjemy)**
- **poruchy odtoku žluči do střeva**
- **předávkování antagonisty vitamínu K (pelentan, warfarin)**

» **klinický obraz**

- **kožní hematomy (cirhotici)**
- **petechie**
- **krvácení do GIT**
- u akutních toxických jaterních a virových zánětů → klesají koncentrace faktorů pod 10% normálních hodnot
- u chronických jaterních onemocnění (cirhóza) → změny v koagulačních faktorech **mírné**, ale v terminálním stavu nemoci výrazné
- při nedostatku vitamínu K jsou krvácení těžká → hlavně GIT a urogenitál

» **diagnóza**

- ↑ aPTT
- ↑ trombinový čas
- **↑ f. VIII a ↑ von Willebrandův faktor + ↓ protrombinového komplexu → jako u jaterních nekróz**

» **terapie**

- mírná krvácení ... plazma
- těžší krvácení ... **koncentráty faktorů + antitrombin III nebo plazma**
- je-li příčinou nedostatek vitamínu K ... vitamín K i.v.

101. FEBRILNÍ NEUTROPENIE A PODPŮRNÁ LÉČBA V HEMATOONKOLOGII

FEBRILNÍ NEUTROPENIE

- stav, kdy u nemocného s počtem neutrofilů **pod $0,5 \times 10^9/l$** naměříme **dvakrát v průběhu 12 hod** vyšší tělesnou teplotu než $38^\circ C$, je obrazem těžké poruchy imunitního systému
- horečka často i s jinými znaky infekce
- často jako komplikace chemoterapie (myelosupresivní)
- nutno nasadit antibiotika – amoxiklav, ciprofloxacin, cefalosporiny, karbapenemy

RF:

- imunosupresiva, cytostatika, radioterapie, autogenní či alogenní transplantaci krvetvorných bb, aplastická anemie, MDS, AL při diagnóze nebo iniciální chemo, AL rezistentní na chemo, poruchy imunity
- věk, orgánové dysfunkce, DM, GvHS
- neutropenie, lymfopenie, monocytopenie,

Mikroorganismy

- 60-70% G+ - Staf aur., epidesmidis, Strept. pneum., pyogenes, Enterococcus faecalis, faecium, Clostridium diff.
- G- 15-30% - Klebsiella, Pseudomonas, Haemophilus inf., Legionella
 - sepsis, septický šok, SIRS (syndrom systémové odpovědi a zánět)
- Candidy (systémová má velmi špatnou prognózu), aspergilus, CMV, Toxoplasma ...

Profylaxe

- hygienická a epi. opatření, izolace nemocných, manipulace s inf. materiálem, profylaktická ATB terapie, vakcinace
- HEPA filtrace vzduchu, ošetření vodních zdrojů (legionela)
- po transplantaci pozor na prach, rekonstrukce, stavby a malování, práci s kompostem
- mytí rukou!

Vyšetření

- A – resp. a GIT trakt, zanícení ČŽK, urogenitální infekce, srdce, plíce, kůže a sliznice ...
- hemokultura ... RTG plic/HRCT plic

Léčba

- empirická ATB léčba – ještě před výsledkem hemokultury, víme, jaké spektrum bakterií se na klinice vyskytuje → protokol na empirickou ATB léčbu
- infuze, růstové f, kyslík, odstranění infikovaného katetru

PODPŮRNÁ LÉČBA

= opatření potlačující příznaky choroby + ↑ efektivitu léčby

– **Souhrn všech preventivních a terapeutických opatření s cílem zabránit vzniku nebo léčit vzniklé komplikace chemoterapie a transplantace krvetvorných buněk**

- | | |
|---|----------------------------------|
| - Analgetická léčba | - Resuscitace a intenzivní péče |
| - Antiemetická léčba | - Transfuzní léčba |
| - Antiinfekční opatření | - Léčba hemoragické diatézy |
| - Nutrice a vnitřní prostředí + venózní přístup | - Psychologická péče |
| - Stomatologická péče | - Prevence dlouhodobých následků |

Cytostatika způsobující zvracení

- Antracykliny
- Cyklofosamid
- 5-fluorouracil
- Mechlorethamin
- Methotrexat
- Cis/carbo-platina

Prevence zvracení v praxi

- proč? negativní vliv na psychiku, minerální rozvrat, ezofagitida
- individuální postup podle rizik P/K, použitých cytostatik a jejich dávek
- vysoké riziko blokátory serotoninu, anxiolytika ...
- Nízké riziko – benzamidy (metoclopramid), fenothiaziny, dexamethason
- Vysoké riziko – blokátory receptorů serotoninu, butyrofenony, kombinace
- + anxiolytika

Nemocní v riziku (obecně)

- Po chemoterapii / auto / alogenní transplantaci krvetvorných buněk pro nádorová onemocnění
- **Vysoké riziko:** akutní leukemie, alloTKB
- **Nížší riziko:** maligní lymfomy, autoTKB, solidní nádory
- Nově: kombinované a vysoce dávkované chemoterapie, více imunosupresivní cytostatika, manipulace se štěpem

Empirická léčba infekcí

- ještě před výsledkem hemokultury, víme, jaké spektrum bakterií se na klinice vyskytuje → protokol na empirickou ATB léčbu
- **Nemocní s nízkým rizikem**
Perorální terapie: fluorochinolon / penicilinové antibiotikum / antimykotikum
- **Nemocní ve vysokém riziku**
Parenterální terapie: cefalosporin / piperacilin-tazobaktam / aminoglykosid / karbapenem
NE vankomycin jako součást empirické terapie

Oddálené komplikace

- Orgánová toxicita, GVHD
- Poruchy růstu
- Endokrinní deficit
- Sexuální problémy, sterilita
- Psychologické problémy
- Pracovní schopnost
- Sekundární malignity
- **KVALITA ŽIVOTA**

» intenzivní

- u pacientů s cytostatiky → po transplantaci
- závisí na ní: **ALL, CLL, pacienti po transplantaci kostní dřeně**
- nejdražší !!

» paliativní

- zaměřena na úlevu od příznaků
 - krevní přípravky
 - krevní deriváty
 - růstové faktory (G-CSF, GM-CSF, EPO)
 - cytostatická antidota
 - antiemetika
 - analgetika
 - antipyretika
 - nutriční podpora
 - rehabilitace

102. ORGANIZACE NEMOCNIČNÍ TRANSFUZNÍ SLUŽBY, AFERÉZY, LÉČBA KREVNÍMI DERIVÁTY

1) žádanka

- anamnéza transfúzí + u žen gynekologická anamnéza
- jméno, příjmení, RČ, pojišťovna ...
- hl. a vedlejší dg, specifikace požadovaného přípravku a množství, datum a hodina požadované transfuze
- uvedení aplikovaných léků, které by mohly mít vliv na průběh testů slučitelnosti (infuze, ATB ...)
- jméno lékaře a podpis

2) čas

- plánovaný požadavek – na následující den
- *statim* – do hodiny
- *u vitální indikace* – okamžitě, v daných předepsaných situacích, vydán bez testů slučitelnosti (univerzální dárce, stejnoskupinová krev, pokud je k dispozici dřívější vyšetření)

3) kontrola údajů a zejména iniciály pacienta

4) po obdržení erymasy

- kontrola expirace
- souhlas čísla na štítku vaku a žádance
- Makroskopická kontrola kvality přípravku (známky hemolýzy, koagula, zkalení neerytrocytárních přípravků, atd.)
- jak zacházet s transfuzním přípravkem:
 - Trombocytární přípravky nesmí být uchovávány v lednici
 - Mražená plazma musí být rozmrazena validovaným rozmražovačem při 37 °C bezprostředně před aplikací
 - Erytrocytární přípravky nesmí být před podáním uloženy při pokojové teplotě na oddělení více než 2 hodiny
 - Granulocytární přípravky se neskladují, aplikovat ihned po dopravení na oddělení
 - CAVE: nikdy neponechávat různé druhy transfuzních přípravků položené na sobě a na místě vysoké teploty (např. sluneční záření atd.)

5) před podáním

- klinické **předtransfúzní vyšetření**
- **krevní tlak + pulz**
- **teplota**
- **vyšetření moči**

6) orientačně zajišťovací zkouška – **bedside test** (jen ABO systém)

- kapka krve bezprostředně odebraná pacientovi pomocí protilátek anti-A, anti-B

7) biologický pokus

- už se nepoužívá, nahrazuje ji pomalá aplikace v úvodu transfuze

8) doba podání – max. 2 hodiny

Aplikace transfuzních přípravků

- Erytrocyty - prvních 15 min, 1-2 ml/min, dále lze 2-6 ml/min, při masivních transfúzích 1TU/5-10 min
- Trombocyty – aplikovat ihned po doručení na oddělení, doba aplikace 15 – 30 min
- Plazma – aplikace ihned po rozmrazení, nejpozději do 30 min. po rozmrazení
- Granulocyty – aplikace 2 hodiny (riziko leukostázy v plicích)
- CAVE! Informovaný souhlas pacienta (zákonného zástupce) – poučení provádí lékař

9) **nenechá se vykapat celý vak**, aby bylo z čeho provést kontrolní potransfúzní pokus v případě nutnosti

10) dokumentace

- záznam o podané transfuzi do denního záznamu pacienta, hodnoty TK, TF, TT před a po transfuzi
- přesná specifikace NÚ

11) **za transfúzi je odpovědný lékař!!!**

POVINNÉ PŘEDTRANSFÚZNÍ VYŠETŘENÍ

- vždy **krevní produkt** vyšetřit na přítomnost protilátek proti → **anti-HCV, anti HIV₁ a anti HIV₂, Treponema pallium, HBsAg**
- shoda **vzorku a žádanky** – bez žádanky se nesmí přijmout!!
- určení krevní skupiny **ABO a Rh**
- screening **nepravidelných protilátek**
 - jiné systémy než **ABO** → v případě positivity nutná identifikace protilátek
 - existuje speciální **registr dárců, kteří mají tyto antigeny negativní**
- zkusit slučitelnost – **křížový pokus**
 - **dělá se jen velký křížový pokus... erytrocyty dárce X sérum příjemce**
 - malý křížový pokus se neprovádí... erytrocyty příjemce X sérum dárce
- **uchování zbytku vzorku po dobu 7 dní !!**

PODEZŘENÍ NA POTRANSFÚZNÍ REAKCI

- 1) zastavit transfúzi → zavolat lékaře!!
- 2) ponechat i.v. vstup
- 3) znovu zkontrolovat dokumentaci a transfúzní přípravek + vyloučit záměnu pacientů
- 4) makroskopická kontrola přípravku
... hemolýza, změna barvy, konzistence, shluky, zákal, plyn, zápach
- 5) statim vyšetření → krev, moč, odběry na bakteriologii, koagulace, biochemie,...
- 6) nahlásit na FTO
- 7) odebrat ihned 2 vzorky a odeslat (10 ml srážlivé a nesrážlivé krve)
- 8) zaslat FTO zbytek transfúzního roztoku + infúzní roztoky podávané v době transfúze
- 9) úmrtí → pitva!! soudní!!

- z krve se připravují transfúzní přípravky a krevní deriváty
 - transfúzní přípravky - léčiva, která jsou kompletně připravována na transfúzním oddělení z plné krve odebrané dárce (1 dárce), nejsou protivirově ošetřeny
 - Krevní deriváty – složky plazmy, které se získávají zpracováním plazmy ve frakcionačních zařízeních, jsou protivirově ošetřené
- dárce je před každým odběrem vyšetřen lékařem, podepisuje souhlas s provedením odběru a prohlášení, jehož obsahem je poučení o průběhu a rizicích odběru
- krev se vyšetřuje na známky infekce HIV, hepatitidy B, C a syfilis
- stanovuje se skupina v ABO a RhD systému
- standardní odběr – 400 – 500 ml, která se centrifugačními postupy zpracovává na transfúzní přípravky aj.
- technika hemaferézy (aferézy) – pomocí separátorů se sbírají zvolené komponenty, které se použijí pro transfuzi
- transfuze se podávají pod dohledem lékaře

Transfúzní přípravky

→ plná krev

erytrocytární přípravky

trombocytární přípravky

čerstvě zmrazená plazma

granulocyty (těžké infekce u pacientů s neutropenií)

leukocyty – monocyty, lymfocyty

Výroba transfúzních přípravků

z plné krve

- Odběr 470 ml krve od dárce do systému vaků
- Stáčení vaků ve vysokoobjemové centrifúze → oddělení vrstvy erytrocytů, buffy-coatu a plazmy
- Odběrová souprava se vloží do speciálních lisů a postupně se přetlačují jednotlivé vrstvy do určených vaků
- Při aferéze se pouze dělí odebrané krevní částice a plazma do vaků (bez centrifugace)

Další zpracování TP

- DELEUKOTIZACE – proces snižování počtu leukocytů v TP pod 1×10^6 v TU
- PROMÝVÁNÍ – 3x promytí fyziologickým roztokem → redukce plazmatických bílkovin v erytrocytárních TU
- OZÁŘENÍ – 25-30 Gy u erytrocytárních přípravků jako prevence GvHD

Deleukotizace

- **In line filtrace:** odběrová souprava se zabudovaným deleukotizačním filtrem - při zpracování vaků se erytrocyty přefiltrují
- **Post storage filtrace:** erytrocyty se přefiltrují do navařeného vaku s filtrem těsně před vydáním na oddělení
- **Bedside filtrace:** transfúzní set se zabudovaným deleukotizačním filtrem přes nějž se aplikuje TP pacientovi – **obsoletní**, bez kontrolovatelného výsledku

Krevní deriváty

- Frakcionace – dělení plazmy speciální metodou na jednotlivé složky
- Vstupní surovina – čerstvě zmrazená plazma
- Výstupní produkt – jednotlivé přípravky
- Testování plazmy – HBsAg, anti HCV, HIV
- Testování výsledného produktu – PCR test na HCV
- Antivirové ošetření – solvent detergent a tepelné ošetření

= hromadně vyráběné léčebné přípravky z plazmy odebrané dárčům (více dárců) na transfúzním oddělení → tato plazma se zpracovává frakcionací v tzv. frakcionačních centrech mimo ČR

- !! menší riziko přenosu inektů proti plazmě
- !! lepší účelná hemoterapie než plazma
- !! dražší než plazma

→ **antitrombin III**
albumin
koncentráty koagulačních faktorů
fibrinogen
imunoglobuliny

- » **transfúzní jednotka (1 TU)**
= množství krevního přípravku od 1 dárce během 1 odběru
- není definována objemově

1) TRANSFÚZNÍ PŘÍPRAVKY (NÚ a komplikace další otázka)

PLNÁ KREV

- produkt pro další zpracování → **do 24 hodin při teplotě do 10°C**
 - získává se odběrem **450 ml krve od dárce** do odběrového setu
 - expirace **35 dní, při teplotě 2- 6°**
 - obvykle se dále zpracovává na koncentrát erytrocytů, plazmu a koncentrát trombocytů
- **indikace plné krve: hypovolémie při šoku nebo velkém krvácení**
(se současným nedostatkem erytrocytů),
při rychlém podání doporučeno použít ohřev krve

ERYTROCYTÁRNÍ PŘÍPRAVKY

- výroba: **centrifugací plné krve** ve velkoobjemové centrifuze → erytrocyty + plazma, nebo technikou hemaferézy
 - expirace 42 dní
 - skladování 2-6 °C
 - formou aferentického odběru na separátoru krevních elementů = tzv. **erythrocytaferéza** → získáme **2 TU od 1 dárce**
 - „**buffy coat**“ = zbytková vrstva **leukocytů a trombocytů** odpovědná za většinu negativních účinků krevního převodu → v zájmu pacienta je tuto vrstvu minimalizovat
- » **EB = erytrocyty bez buffy coatu**
- centrifugací odstranění plazmy + odsátí buffy coatu
 - expirace 21 dní
 - leukocyty < $1,2 \times 10^9/1 \text{ TU}$
- » **EBR = erytrocyty bez buffy coatu resuspendované**
- centrifugací odstranění plazmy a odsátí buffy coatu + v závěru se přidá resuspenzní roztok, který prodlouží expiraci na 42 dní
 - leukocyty < $1,2 \times 10^9/1 \text{ TU}$
- » **ERD = erytrocyty deleukotizované**
- vznik z EBR odstraněním většiny leukocytů pomocí **leukofiltrů**
 - používá se při ↓ výskytu nehemolytických febrilních postransfúzních reakcí, ↓ rizika aloimunizace, ...
- » **EP = erytrocyty promyté**
- vznik z EBR následným promytím izotonickým roztokem
- = suspenze erytrocytů, z níž byl odstraněna většina plazmy, leukocytů, trombocytů
- expirace **24 hodin**
 - indikace: **anémie u hyperviskózního syndromu, PNH, AIHA**
- » **ozařování erytrocytárních přípravků** ... 25-30 Gy → **prevence potransfúzní reakce štěpu proti hostiteli**
- zmražené erytrocyty** – dlouhodobé uchování autologních nebo allogenních erytrocytů pro nemocné s protilátkami proti erytrocytům, přítomnost kryoprotektivní látky

» indikace erytrocytárních přípravků

- anémie provázená **hypoxií, indikace u Hb méně než 70 g/l**
- nutnost **zlepšit rychle krevní obraz před akutní operací**
- těžká **refrakterní** anémie nereagující na jinou terapii
- **akutní ztráta** – známky hypoxie již při Hb 70-90 g/l
- **chronická ztráta** – pacienti se pomalu adaptují → nutno hodnotit individuálně
- **thalasémie, AI hemolytická anémie**

!! 1 TU erymasy zvedne Hb asi o 11 g/l !!

» není indikována

- ke ↑ intravaskulárního objemu, pokud je O₂-přenos dostatečný
- ke zlepšení celkového stavu
- pro zlepšení hojení ran (na to bílkoviny !!)

- anatomicky při poklesu Hb
- jako součást terapie anémie z nedostatku B₁₂, kyseliny listové a Fe
- u anémie reagující na terapii erytropoetinem
- u plánovaných krevních převodů → zajistíme autotrasfúzi

Komplikace podání plné krve a erytrocytů

- **časné z neimunních příčin:**
 - oběhové přetížení při rychle podané transfuzi (až LSS)
 - citrátová toxicita s projevy hypokalcémie a srdeční arytmie
 - změny EKG při hyperkalémii při masivních transfuzích skladované krve
 - hemolytický syndrom
 - horečka, šokový stav – mikrobiální kontaminace
 - srdeční zástava při rychlém podání studené transfuze
- **časné z imunních příčin**
 - časná hemolytická reakce při ABO inkompatibilitě s intravaskulární hemolýzou – horečka, tachykardie, bolesti v bederní krajině, dušnost, neklid, zvracení, průjem, hypotenze, šok, renální selhání
 - febrilní nehemolytická reakce, až těžká anafylaxe
 - TRALI – transfusion related acute lung injury – plicní edém, kvůli protilátkám proti leukocytům
- **pozdní z neimunních příčin**
 - přetížení železem – transfúzní jednotka erytrocytů obsahuje 250mg Fe, kumulace ve tkáních – pigmentace, jaterní selhávání, diabetes, kardiální selhání
 - potransfúzní infekce – hepB a C, HIV, syfilis, CMV, malárie, HTLV
- **pozdní z imunních příčin**
 - pozdní hemolytická potransfúzní reakce se zrychlenou destrukcí transfundovaných erytrocytů v odstupu dnů, nejčastěji v důsledku sekundární imunitní odpovědi, když došlo k vývoji protilátek proti erytrocytům
 - alloimunitizace – protilátky proti leukocytům u opakovaných transfuzí – febrilní nehemolytická reakce
 - potransfúzní GVHD – u imunosuprimovaných, prevence – ozáření přípravků
 - potransfúzní purpura – vznik protilátek proti trombocytům

TROMBOCYTÁRNÍ PŘÍPRAVKY

- buď z plné krve, nebo technikou hemaferézy, kdy se separují trombocyty a zbytek se vrací zpět
- » **plazma bohatá na destičky - obsolentní**
- » **koncentráty z buffycoatu**
 - zpracovává se zbylý buffy coat po oddělení plazmy a erytrocytů
 - *nevýhoda*: k dosažení terapeutického efektu je nutno použít přípravky od **4-6 dárců** ... 1 TU = 4-6 TU
 - *obrovská antigenní zátěž pacienta!!*
 - *výhoda*: nízká cena
- » **trombocytní koncentráty vyrobené na separátoru krevních elementů**
 - 1-2 TU jsou získány **od 1 dárce**
 - obvykle lze získat od jednoho dárce až 3×10^{11}
 - *nevýhoda*: vysoká cena, expirace 5 dnů
 - možné vyrobit i de leukotizovaný přípravek
 - přímo během separace – leukofiltry
 - před vydáním přípravku – nezachytí fragmenty rozpadlých leukocytů → není tak účinná

- indikace trombocyt. přípravků

- **neimunologicky** podmíněné trombocytopenie
 - pokles destiček pod $10 \times 10^9/l$ i když nejsou krvácivé projevy
 - pokles počtu destiček mezi $10-20 \times 10^9/l$ + krvácivé projevy
 - příprava trombopenických pacientů k operaci
- krvácivé projevy při **sepsi, otevřených ranách, operaci, v určité fázi DIC**

Komplikace podání trombocytů

- **časné z neimunních příčin**
 - oběhové přetížení
 - anafylaktoidně-hypotenzní reakce
 - mikrobiální kontaminace
- **časné a pozdní z imunitních příčin**
 - příčinou jsou přimísené leukocyty
 - febrilní nehemolytická potransfúzní reakce
 - alergická a anafylaktoidní reakce – po opakovaných transfuzích, s vytvořenými protilátkami
 - GVHD
 - TRALI

- **potransfúzní infekce**

ČERSTVĚ ZMRAŽENÁ PLAZMA

- **výroba:**
 - získaná centrifugací z plné krve → **šokové zmražení**
 - 1 TU = 240 ml
 - méně kvalitní
 - získaná **plazmaferézou separací na separátoru krevních elementů** → **krvinky se vrací dárci + šokové zmražení**
 - 1 TU = 650-700 ml
 - kvalitnější → slouží i jako hlavní produkt k frakcionaci (krevní deriváty)
- plazma může být také **deleukotizovaná** → výroba z primární deleukotizované krve nebo výrobou na separátoru
- **expirace závisí na teplotě:**
 - -25 °C → **1 rok**
 - -30 °C → **2 roky**
- **karentizace plazmy** → opakovaně **přesetřit virové markery u konkrétního dárce za 3 měsíce po odběru** → plazma může být použita k aplikaci **až po dvojím negativním výsledku !!!**
- Fresh frozen plasma – vzniká při zpracování plné krve s následným šokovým zmrazením během 1 hodiny
 - P – oddělení plazmy po centrifugaci plné krve
 - PD – plazma z plné krve filtrované in line
 - z jednoho odběru 240 ml plazmy
- Source plasma – odebraná aferézou s následným šokovým zmrazením
 - PA – separace od jednoho dárce, získání 650 – 800 ml plazmy
- Jakkoliv získaná plazma se během jedné hodiny zmrazí na -30 °C = šokové zmrazení
- Možnosti dalšího zpracování plazmy:
- - klinické využití po povinné karanténě (po 6 měsících po přesetření dárce na infekční markery)
- frakcionace – plazma je dodávána firmám k výrobě krevních derivátů

- indikace čerstvě zmraž. plazmy

- akutní krvácení
- pacienti s nedostatkem koagulačních faktorů (před operací) nebo u DIC, poruchy metabolismu vitamínu K, ...
- zrušení kumarinového efektu (warfarin)
- defekt přirozených inhibitorů koagulace
- trombotická trombocytopenická purpura a hemolyticko-uremický syndrom
- u masivních transfúzí !!
- nemoc z popálení
- výměnná plazmaferéza

- není indikována

- jako volumoexpander
- korekci hypogamaglobulinémie

GRANULOCYTY

- **vyrábí se z buffy coatu**
- **!! před podáním zkoušky kompatibility pro erytrocyty a lymfocytotoxický test**
- **před odběrem se dárcům podává mobilizační příprava, která podporuje vyplavení leukocytů z kostní dřeně do krve**
- **před podáním ozářit γ-paprsky** → eliminace zoogenních lymfocytů → ↓ rizika reakce štěpu proti hostiteli

- indikace granulocyt. přípr.: život ohrožující infekce u neutropenických pacientů

2) KREVNÍ DERIVÁTY

ANTITROMBIN

- indikace

→ jednoznačná: vrozené defekty antitrombinu **v rizikových situacích**
(úrazy, operace, trombózy, gravidita)

→ stavy s **potvrzeným získaným nedostatkem antitrombinu**

- DIC u sepse
- polytrauma
- popáleniny
- těhotenské komplikace (eklampsie, ...)
- zákroky u osob s trombembolickou anemizací
- transplantace jater

- **mimotělní oběh**

→ sporná: jaterní postižení, nefrotický syndrom,
laboratorní ↓ hladiny antitrombinu

→ vysokodávkovaná léčba antitrombinem u osob v sepsi a septickém šoku

pozn. **DIC**

» **high grade DIC**

= akutní těžký krvácivý stav spojený s **hypofibrinogémií**
(porodníci, chirurgové, traumatologové)

- **podat antitrombin co nejdříve !!!**

- bolus **1500-2500 j**

- dále dle koagulačních testů 500 j po 6 hodinách do normalizace stavu

» **low grade DIC**

= stav spojený s **tvorbou orgánových mikrotrombů**, protože jiná primární příčina
(např. maligní tumory) vyvolává poruchu koagulační rovnováhy → je ↑ prokoagulace

- vytvořené orgánové mikrotromby vedou k obrazu MODS

(proto při nález MODS pátráme po DIC)

→ jak indikovat antitrombin u pacientů rizikových a náchylných k poruše koagulační rovnováhy?

- ne trvale
- předoperační a pooperační substituce antitrombinu

ALBUMIN

» **5% albumin**

- má **stejnou osmolaritu jako plazma**
- 1000 ml zvýší objem plazmy o 500-1200 ml
- neovlivňuje intersticiální a intracelulární fáze

» **20% albumin**

- podané množství se v plazmě **zvýší 4x !!** + současně se sníží intracelulární a intersticiální fáze
- 1g zvýší objem plazmy o 20 ml

» **indikace albuminu**

- šokový stav, seps, toxické procesy
- popáleniny
- léčebná plazmaferéza
- **hypoproteinémie se sníženou schopností příjmu potravy ústy**
- deficit plazmy nebo albuminu před operací, při operaci a po operaci
- jaterní selhání, nefrotický syndrom, ascites, mozkový edém
- **dialyzovaní pacienti**

KONCENTRÁTY KOAGULAČNÍCH FAKTORŮ

Prothrombinový komplex

Koncentrát koagulačních faktorů II, VII, IX, X, příměs AT III, PC, PS

balení: 200 I.U.; 600 I.U.; 1200 I.U.

název: Prothromplex

indikace: profylaxe a léčba u onemocnění provázených nedostatkem koagulačních faktorů (hepatopatie, DIC, nutnost rychlého zrušení antikoagulační léčby...)

» **vrozené koagulopatie**

- hemofilie A + hemofilie B
 - ↑ aPTT
 - krvácivost v normě
- von Willebrandtova choroba
 - ↓ f. VIII → ↑ aPTT
 - patologie destiček → ↑ krvácivost

» **získané koagulopatie**

- **DIC** – hypokoagulační fáze, kdy dochází ke spotřebování koagulačních faktorů
- **hepatopatie**

- **předávkování perorálními antikoagulancii** (warfarin, pelentan)
→ u těchto posledních dvou je vhodnější **plazma** než koncentrát → v ní jsou faktory v aktivní podobě

➤ **Faktor VIII**

Vysoce čištěný koncentrát koagulačního faktoru VIII
balení: 250 I.U.; 500 I.U.; 1000 I.U.

název: Fanhdi

Immunate Stim Plus

indikace: profylaxe a léčba krvácení u hemofilie A

Dávkování: 1 I.U. /kg zvýší hladinu f.VIII o 1,5-2%

Výpočet dávky: požadovaná hodnota x váha

➤ **Faktor IX**

Vysoce čištěný koncentrát koagulačního faktoru IX

balení: 200 I.U.; 600 I.U.; 1200 I.U.

název: Immunine

indikace: profylaxe a léčba krvácení u

hemofilie B

Dávkování: 1 I.U./kg zvýší hladinu f. IX o 0,8%

Výpočet dávky: požadovaná hodnota x váha

➤ **von Willebrandův faktor**

Koncentrát von Willebrandova faktoru

balení: 500 I.U.; 1000 I.U.

název: Haemate P

indikace: von Willebrandova choroba, hemofilie A

➤ **Faktor VIIa**

Rekombinantní aktivovaný faktor VII

balení: 60 kl.U. (1,2 mg)

120 kl.U. (2,4 mg)

240 kl.U. (4,8 mg)

název: NovoSeven

indikace: krvácení u hemofilie s inhibátorem, porucha tvorby trombinu z různých příčin s neztížitelným krvácením

FIBRINOGEN

- **indikace fibrinogenu**

- **hypofibrinogenémie**

dysfibrinogenémie (při krvácivých komplikacích),

vrozená afibrinogenémie

- získaná hypofibrinogenémie v rámci hypokoagulační fáze DIC (při ↓ fibrinogenu pod 1 g/l)

IMUNOGLOBULINY

ind. IG

- **substituce při imunitním deficitu**

- CLL → Ig + ATB u inaktu

- **podávání Ig u autoimunitní idiopatické trombotické purpury**

103. ZÁSADY ÚČELNÉ HEMOTERAPIE, NEPŘÍZNIVÉ ÚČINKY KREVNÍCH PŘEVODŮ

- účelná transfúzní terapie spočívá v cíleném podání pouze té složky krve, které vzhledem ke své diagnóze pacient potřebuje, nikoliv celé jednotky plné krve → smyslem je minimalizovat rizika krevního převodu
- transfúze plné krve dnes jen vzácně, byly nahrazeny podáváním transfúzních přípravků z jednotlivých komponent připravených z krve dárce

!! „každá neindikovaná transfúze je kontraindikovaná“!!

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY KREVNÍCH PŘEVODŮ

- akutní – ihned po podání
- pozdní – dny, měsíce po podání

FEBRILNÍ REAKCE

- **30-120 minut** po začátku převodu
- je vyvolána **protilátkami proti leukocytům, trombocytům a cytokinům** (IL-1, TNFα)
- klinický obraz: zimnice, třesavka, prudký vzestup teploty
- terapie: zastavení transfúze → podání **hydrokortizonu** i.m., dolsin, p.o. antipyretika → ústup do 2 hodin

ALERGICKÁ REAKCE

- vzácná
- vyvolána protilátkami **proti IgA** u příjemce
- klinický obraz: urtika, laryngospasmus, ↓ TK až anafylaxe
- terapie: i.v. **hydrokortizon, antihistaminika, adrenalin, KPR**
- může být předstupněm hemolytické reakce !!

HEMOLYTICKÁ REAKCE

- vzácná, nejobávanější!!
- příčina:
 - **inkompatibilita v ABO**
 - u převodů ery-masy pacientům **s nepravdělnými protilátkami**
 - u pacientů **s autoprotilátkami proti erytrocytům (AIHA)**
- klinický obraz: bolest na prsou, v lumbální krajině, dušnost, nauzea, zvracení, pruritus, zimnice, horečka, ↓ TK, tachykardie, hemoglobinurie → po několika hodinách ikterus, oligurie až anurie až DIC
- terapie - přerušit transfúzi + **monitorace** (TK, pulz, diuréza, elektrolyty, koag. a bioch. parametry)
 - komplexní KPR
 - i.v. kortikoidy
 - antihistaminika
 - udržet diurézu ... 20% manitol, furosemid – snaha udržet 100 ml/hod
 - hydratace
 - monitorujeme CŽT
 - **preventivně podáme 5 000 – 10 000 j. heparinu i.v./ 24 hodin**
 - monitorujeme Quick, aPTT, fibrinogen

NEKARDIÁLNÍ PLICNÍ EDÉM

- protilátky proti leukocytům → **aktivace komplementu**

MĚSTNAVÉ SELHÁNÍ L♥

- objemové přetížení krevního oběhu

PŘI MASIVNÍCH TRANSFÚZÍCH

→ **diluční trombocytopenie**, koagulopatie, poruchy acidobazické rovnováhy, hyperkalémie, hypernatrémie, hyperfosfatémie, hypoproteinémie

SEPSĚ PŘI BAKTERIÁLNÍ KONTAMINACI KREVNÍ KONZERVY

- nejobávanější pseudomonády, xantemonády
- klinický obraz: horečky, septický šok

REAKCE ŠTĚPU PROTI HOSTITELI

POTRANSFÚZNÍ PURPURA → protilátky proti trombocytům

PŘETÍŽENÍ ŽELEZEM → u opakovaných transfúzí (100 a více)

PŘENOS → viru hepatitidy A, B, C, viru HIV, CMV, treponema pallidum, malárie

HEMOSIDERÓZA

- u pacientů s častými transfúzemi
- klinický obraz: ♥ **selhání**
- terapie: chelatace

Účelná hemoterapie v praxi

- **Anemický syndrom** – přítomnost nejméně jednoho z následujících příznaků: **bledé spojivky, únava, bolesti hlavy, malátnost, ospalost, palpitace, dušnost, závratě, kolapsové stavy atd.**
- **Chronická anémie** – anemizace dlouhodobě, dobrá adaptace na nízké hodnoty Hb (i 60 - 70 g/l), nemusí být známky hypoxie
 - individuálně je nutno hodnotit pacienty nad 60 let, s kardiovaskulárním a/nebo respiračním onemocněním (u nich Hb 100 - 110 g/l), děti a novorozence
- **Předoperační příprava** – není nutno docílit „normální“ hodnoty Hb – hladina 100-110g/l nevyžaduje předoperační podání TP
 - operace plic a srdce: nutné přísně individuální hodnocení

Akutní ztráta krve

- do 500ml – většinou není nutná náhrada nebo krystaloidní roztoky
 - 700 – 800ml – krystaloid + koloid (event. expandér) - není-li anemický syndrom
 - nad 800ml – 1 TU Ery + albumin (event. 1 TU plazmy)
 - nad 1000ml – 2 TU Ery + albumin + event. 1 TU plazmy
 - nad 1500ml – 3-5 TU Ery + albumin + 1 TU plazmy
 - nad 2000ml – 5 TU a více + albumin + 2 TU plazmy
- při hrazení ztrát nad 1500ml myslet na diluční trombopenii → podat trombocytární koncentrát

Léčba trombopenií

Za předpokladu normální funkce trombocytů:

- $> 50 \times 10^9 /l$: pokud není plánován invazivní výkon a nejsou přítomny jiné krvácivé projevy by **měla zajistit primární hemostázu**
- $30 - 50 \times 10^9 /l$: nutno podat Tr při operacích, úrazech či jiných krvácivých projevech
- $10 - 30 \times 10^9 /l$: nutno podat Tr – i při absenci spontánních krvácivých projevů, při sepsi, operacích, úrazech, otevřených ranách, v určitých fázích DIC a při invazivních výkonech
- $< 10 \times 10^9 /l$: většinou nutno podat Tr

Cave: vždy nutný individuální přístup

Indikace podání mražené plazmy

- Deficit koagulačních faktorů V a XI
- Hepatopatie – pokud není vhodné podání koncentráту
- DIC
- Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)
- Popáleniny
- Krvácení novorozenců
- Výměnná plazmaferéza

Cave: plazmu nepodávat jen jako volumexpandér nebo při léčbě anémie v kombinaci s Ery

Indikace de leukotizovaných přípravků

- pacienti s opakovanými nehemolytickými reakcemi po transfúzi, při průkazu cytotoxických protilátek → snížení výskytu nehemolytických febrilních reakcí
- pacienti chronicky substituovaní TP (dialyzovaní, hematoonkologičtí), před a po transplantacích → snížení rizika aloimunizace
- imunosuprimovaní pacienti, pacienti po operacích srdce a velkých cév, těhotné ženy, novorozenci a intrauterinní transfúze → snížení rizika přenosu infekce včetně CMV u CMV negativních příjemců
- pacienti ohrožení vznikem ARDS → snížení rizika rozvoje ARDS

Indikace promytých a ozářených TP

- Promyté TP:
 - **deficit IgA**
 - **paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH)**
 - **přecitlivělost na plazmatické bílkoviny**
- Ozářené TP (snížení rizika GvHD):
 - primární a sekundární imunologické defekty
 - nedonošené děti a novorozenci
 - intrauterinní transfúze
 - příbuzenské dárce (transplantace)
 - těžké imunosuprese

104. VYŠETŘOVACÍ POSTUPY V NEFROLOGII

→ slouží ke stanovení dg, aktivity procesu a funkčního stavu ledvin

→ základem anamnéza a fyzikální vyšetření

1) Anamnéza

- subjektivní příznaky – bolesti v bederní krajině, kolikovitě bolesti v oblasti ledvin a močových cest, dysurické potíže až strangurie, změna frekvence a množství moči (polakisurie, nykturie), změna vzhledu moči (hematurie), zápach moči, otoky, nauzea, zvracení (renální nedostatečnost), únava, slabost (anémie)
- objektivně – DM, hypertenze, hematologická onemocnění, imunitně podmíněné nemoci

RA: art. hypertenze, polycystóza, nádory ledvin, urolitiáza, dna, DM, hereditární glom. a tubul. poruchy

OA: časté angíny, spála, chronické hnisavé procesy, systémová onemocnění, metabolické choroby, užívání analgetik, průběh těhotenství, antikoncepce

NO: časový údaj o začátku onemocnění, subj. potíže – febrilní stav, dysurie + jednostranná lumbalgie

2) Fyzikální vyšetření

- může být zcela negativní
- příznaky primárního onemocnění u sekundárního postižení ledvin
- **vzhled kůže**, TK, Tapotement, otoky víček či perimaleolárně, foetor azotemicus, perikardiální třecí šelest, kožní hematomy (pokročilá RI)
- hepatomegalie, splenomegalie, otoky – nefrotický syndrom u amyloidosy
- zvětšená ledvina: cysta, nefróza, tumor
- šelest po stranách pupku: stenóza renální arterie
- aspekce zevního genitálu

3) Laboratorní a pomocná vyšetření moči

- negativní nález nevylučuje renální onemocnění absolutně (např. když proteinurie není stálá)
- moč by se měla vyšetřit **vždy**, nejlépe spontánně = bez cévky
- bakteriurie signifikantní 10^5 i u asymptomatického P/K (z punkce 10^2), 10^3 méně: **kontaminace**
- fyzikálně – barva, zápach, zákal, množství a hustota (min. **1015** pro hodnocení)
- chemicky – reakce moči (pH), vyšetření krve, hnisu, glukózy, bb, acetonu, bilirubinu a dusitanů, dnes hl. dg. proužky – klasicky jen ve sporných případech
- sediment - **kvalitativní** – ery, leu, válce (norm: **ery 0-2, leu 2-4/zorné p.** ~ 12/20 na ml)
- **kvantitativní** – dle Addise (za 24h) ery 1000-2000/m
 - o dle Hamburgera (za 1 min) – norma: leu 2000-4000/m, válce <60/m
- erythrocyturie - vyšetření ve fázovém kontrastu (zástinu) → **80% deformovaných** → glomerulární původ
- proteinurie – nejčastěji průkaz diagnostickými proužky nebo kyselinou sulfosalicylovou
 - dolní mez je u proužků 100 mg/l, u kys. sulfosalicylové 30-50 mg/l
 - podrobnější vyšetření – vylučování bílkovin za 24 hodin
 - ELFO nebo vyšetření proteinů kvantitativně → upřesnění díl dg
 - fyziologické hodnoty – 150 mg bílkovin za 24 hodin – plazmatické proteiny, bílkoviny tvořené v ledvinách a bílkoviny z močových cest, u těhotné do 300mg je normální hodnota
 - albumin, IgG, M, volné lehké řetězce, uromodulin
 - malá 0,5-1,5 g/24h
 - střední 1,5-3,5 g/24h
 - velká nad 3,5 g/24h = nefrotická proteinurie = může vyvolat nefrotický syndrom
 - fyziologická mikroalbuminurie – 10-30 mg/den, lze prokázat okolo 300 mg/den
 - **funkční proteinurie** – u zdravých jedinců zvýšená námaha, stres, ortostatická
 - **prerenální** – do moči se dostávají bílkoviny, jejichž plazmatické koncentrace jsou zvýšeny - lehké řetězce Ig (monoklon. gamapatie), myoglobin (rhabdomyolýza), hemoglobin (akutní hemolýza)
 - **glomerulární**
 - selektivní proteinurie – vylučování dominuje albuminu
 - neselektivní – vylučování albuminu a globulinů
 - tubulární – α 1-mikroglobulin dominuje nad albuminem – TI nefropatie, toxické postižení,
 - postrenální – α 2-mikroglobulin – sekrece bílkovin ve vývodných cestách, zánět, tumor, krvácení
 - indikátorové proteiny – určení, kde je postižení, podle proteinů
 - glomerulární proteinurie – zvýšené vylučování albuminu a globulinu, podmíněné zvýšeným průnikem glomerulární membránou
 - tubulární proteinurie – zvýšené vylučování nízkomolekulárních bílkovin oproti albuminu, které jsou normálně resorbovány v tubulech (α 1-mikroglobulin a β 2-mikroglobulin)
- erythrocyty – hematurie renální, krvácení z močových cest (traumatizace močové sliznice konkrementy, tumory, záněty)
 - k rozlišení vyšetření sedimentu ve fázovém kontrastu – při glomerulární hematurii jsou erythrocyty deformované

- leukocyty – následkem průniku z ledvin nebo močových cest, zánětlivé procesy infekčního původu, nebo imunitně podmíněné. Masivní leukocyturie – pyurie (kalná a zapáchající moč)
- válce – pocházejí s jistotou z ledvin, jsou to odlitky tubulu
 - hyalinní – aglutinovaný protein
 - zrnité
 - tubulární – z tubulárních buněk při jejich poškození
 - erytrocytární
 - leukocytární
 - tukové, oválná tělíska – při lipidurii
- norma – 1-2 erytrocyty a 2-3 leukocyty na zorné pole
- krystaly – kalciumoxalátové, urátové, fosfátové

4) Vyšetření funkce

- orientačně informuje **konc. močoviny a kreatininu v plazmě**
- normální clearance **80-120 ml/min ~ 1,33-2,00 ml/s**
- sérová koncentrace kreatininu
 - o vyšetření plazmatické koncentrace kreatininu
 - o při poklesu GF dochází k vzestupu sérové koncentrace kreatininu (hyperbolická závislost)
 - o horní hranice pro plazmatická kreatinin se pohybuje okolo 100-110 μmol/l
 - o u starších nedochází k vzestupu kreatininu, přestože GF postupně klesá – úbytek svalové hmoty
- vyšetřování glomerulární filtrace
 - o nejpřesnější – izotopové metody či clearance inulinu
 - v běžné praxi – CKD-EPI rovnice – vypočítává laboratoř podle vzorce, sérový kreatinin + korekční parametry podle pohlaví ...
 - o renální clearance kreatininu, dána poměrem mezi močovým vylučováním kreatininu a jeho plazmatickou koncentrací
 - $CL = (U_{kr} \times V) / P_{kr}$
 - kreatinin ale zčásti vylučován i tubulární sekrecí → falešně se zvyšuje, dále i příjmem masa, svalovou hmotou, funkcí jater, léky (amilorid, cefalosporiny)
 - normální CL_{kr} = 2,0 ml/s/1,73m², dolní hranice 1,3
 - sběr moči za 24 hodin pro určení CL_{kr}
 - o pouze glomerulární filtrací je vylučován inulin – lépe vyhovuje tomuto měření
 - o cystatin C – rovnice není ovlivněna kreatininem
 - o **stádia GF** - od 3. stádia brát zřetel na dávkování léků
 - 1. normální nad 1,5 ml/s
 - 2. mírný pokles 1-1,49 ml/s
 - 3. střední pokles 0,5-0,99 ml/s
 - 4. těžký pokles 0,25 – 0,49 ml/s
 - 5. renální selhání pod 0,25 ml/s → dialýza, transplantace ledvin
- z hlediska funkce tubulů se vyšetřuje schopnost koncentrační a acidifikační
- vyšetřování koncentrační schopnosti
 - o některé nemoci můžou postihnout nejdříve funkce tubulární a teprve později i GF
 - o dva způsoby:
 - po déletrvajícím odnětí tekutin (8-10 h) a potravin bohatých na vodu se vytváří moč o vysoké osmotické koncentraci, norma 1032, snižuje se s věkem
 - adiuretinový test – adiuretin je analog antidiuretického hormonu – zvyšuje tubulární resorpci vody. Po nočním odnětí tekutin se do každého nosního průduchu podají dvě kapky adiuretinu a sbírá se moč ve 4-5 jednohodinových intervalech
- vyšetřování acidifikační schopnosti ledvin
 - o projev tubulárních poruch, nebo samostatná onemocnění ledvin
 - o vyšetření pH ranní moči, vyšetřovaný ale nesmí trpět močovou infekcí, pH se musí změřit hned po vymočení
 - o zdravý – pH nepřevyšuje 6, vyšší hodnota je patologická
 - o acidifikační test – krátkodobá zátěž buď NH₄Cl nebo CaCl₂, pH moči pak klesá pod 5,5
- biomarkery akutního renálního poškození
 - o při akutním poškození ledvin je hodnota kreatininu nespolehlivý ukazatel
 - o → včasná dg, predikce vývoje a závažnosti, včasná terapeutická intervence
 - o nejcitlivější je tubulární aparát – NGAL, IL-18, cystatin C, KIM-1 (kidney injury molecule – 1)
- imunologická vyšetření
 - o zánětlivé parametry (FW, CRP, prokalcitonin), Ig, komplement, Clk, kryoglobuliny, ASLO, anti-GBM, ANCA (vaskulitidy - Wegenerova granulomatóza ...), ANA

- možnost posouzení makroskopických anatomických změn ledvin a močových cest
- umožňuje posoudit velikost a tvar, hladkost povrchu, prokázat cysty, solidní útvary, obstrukci v močových cestách, konkrementy, hodnocení cévního zásobení, biopsie pod ULZ kontrolou
- negativní nález není rozhodující

Další vyšetření

- intravenózní urografie – přináší podrobnosti o kalichopánvičkovém systému, aplikace kontrastní látky
- CT – dg. nádorů ledvin a jejich extrarenální propagace, cyst, konkrementů, obstrukcí, kongenitálních anomálií...
- renální arteriografie
- MR angio, spirální CT angio
- radionuklidové metody – dynamická a sekvestrační scintigrafie pomocí ^{99m}Tc-DMSA, která ledvina se jak podílí na celkové clearance
- renální biopsie – glomerulopatie, nefrotický syndrom, nejasná proteinurie nebo hematurie
 - KI – odmítnutí pacientem, hnisavý zánět, pokročilá ren. inssu., nekorigovaná hypertenze, hemoragická diatéza
 - komplikace – krvácení, makroskopická hematurie, teploty
- RTG – zobrazí kontrastní konkrementy
 - vylučovací urografie
 - renální angiografie
 - ascendentní pyelografie – přes močový měchýř

POLYCYSTICKÁ CHOROBA LEDVIN (PCHL)

A) Pchl autosomálně dominantního typu

- nejčastější dědičné onemocnění ledvin (1/500-1000 obyvatel)
- **8 -10% skončí jako chronické selhání ledvin**
- mnohočetné ledvinné cysty, často společně s abnormalitami jater, cév mozku a KVS ústrojí
- mutace genu PKD1 pro polycystin 1 na 16 chromozomu (90%), nebo PKD2 pro polycystin 2 na 4. chromozomu
- patologická změna bazální membrány tubulů vedoucí v průběhu vývoje choroby k cystické dilataci

Klinický obraz

- často a dlouho asymptomatický průběh
- 50% bolesti beder a břicha – akutní: krvácení, infekce cysty nebo obstrukce močových cest koagulem či konkrementem
- chronická bolest při tlaku zvětšených ledvin na okolní orgány
- **přechodná makroskopická hematurie při ruptuře cév ve stěně cysty** (po námaze i v klidu)
- infekce cyst - obraz akutní pyelonefritidy (nutno podat lipofilní chemoterapeutika, která lépe proniknou stěnou cysty – fluorochinolony)
- často urátová urolitiáza
- často arteriální hypertenze
- 50% dospěje do stádia chronického selhání ledvin
- **diuréza a produkce EPO dlouho zachována**
- 50% jaterní cysty, zpravidla asymptomatické
- 10% aneuryzma mozkových tepen, často prolaps mitrální chlopně,
- dilatace aorty

Diagnóza

- pozitivní RA
- ultrasonografie - zvětšení ledvin s mnohočet. cystami **ve dřeni a v kůře + cysty jater** (event. CT a MRI)

Léčba

- symptomatická: **úprava TK, léčba infekce** (chinolony, trimetoprim)
- prostorová nefrektomie, dialýza, transplantace
- (**sirolimus** – selektivní imunosupresivum, antagonist receptoru pro vazopresin?)

B) Pchl autosomálně recesivního typu

- vzácně v dětském věku, hypoplázie plic, biliární dysgeneze selhání ledvin časné po porodu

C) Cystické onemocnění dřene ledvin

- **houbovitá ledvina** - cystická dilatace terminálních úseků sběrných kanálků nepřekračující dřeň
- není genetická vazba
- opakované infekce, urolitiáza, hematurie, nefrokalcinóza papil, CHRI vyjímečná

D) Mnohočetné degenerativní cysty

- není genetická vazba, **max. 5 cyst nad 50 let věku**

POSTIŽENÍ LEDVIN U DĚDIČNÝCH METABOLICKÝCH PORUCH

Cystinóza

- Ar, vzácná
- porucha **transportu cystinu z lysosomů do cytosolu buněk**, jeho akumulace působí **toxicky zvláště na tubulární buňky** (vznik sek. Fanconiho sy)
- dle klin. průběhu 3 formy
 - infantilní – nejtěžší, juvenilní, okulární
- dg - průkaz zvýšeného obsahu cystinu ve vzorcích biologického materiálu i prenatalně
- terapie
 - **pencilamin** – snaha o snížení orgánové depozice, neúspěšná
 - kauzální: **transplantace ledviny** (lysosomální defekt vedoucí k metabolické poruše je lok. v tubulárních bb, proto nedochází k rekurenci)

Primární hyperoxalurie

- vrozené poruchy **metabolismu glycinu** – vyznačují se **recidivující urolitiázou a zvýšenou konc. šťavelanů v plazmě** (u dětí často progredující orgánová oxalóza)
- oxaláty jsou inertní anionty – vznikají endogenně při metabolismu glykoxalátů a kys. askorbové

- sekundární – při zvýšené střevní resorpci oxalátů – u onemocnění ilea
- dg – kromě oxalurie a oxalémie také vyšetřit **aktivitu enzymů glycinového metabolismu v periferních leukocytech**
- prevence – zvýšení příjmu tekutin – na 3 l/den, někdy účinná terapie **pyridoxinem** – u rezistentních – fatální selhání
- dialýza oxaláty odstraňuje nedostatečně
- kauzálně: pouze transplantace jater, které obsahují deficitní enzymy

Fabryho nemoc

- deficit **alfa-galaktosidázy A**
- je to **tezaurismóza s X-linked dědičností**
- CHSL + současné komplikace kožní, oční, neurologické, kardiovaskulární
- multisystémové onemocnění vyznačující se výrazným a potencionálně destruuujícím postižením ledvin, srdce a periferního nervstva
- proteinurie mírná až střední, občas mikroskopická hematurie
- později rozvoj sekundární hypertenze a chronické renální nedostatečnosti
- terapie: rekombinantní alfa-galaktosidáza

Von Gierkova choroba

- deficit **glukóza-6-fosfatázy**
- **Ar glykogenóza** s renálním postižením a dysfunkcí **proximálního tubulu** (Fanconi sy)
- progredující fokálně-segmentální nefroskleróza s vývojem selhání ledvin

Familiární deficit LCAT (lecitin:cholesterolacyltransferáza)

- vzácné Ar
- poškoz. glomerulárních kapilár s proteinurií a vývojem CHSL

DĚDIČNÁ ONEMOCNĚNÍ S GLOMERULÁRNÍM POSTIŽENÍM

Alportův syndrom

- kombinace **hereditární glomerulonefritidy s hematurií a percepční poruchou sluchu**
- X-linked, také Ar
- klinika
 - **hematurie – již před 5. rokem**, makroskopická v 50 %
 - později i proteinurie, někdy až nefrotická – spolu s hypertenzí je nepříznivým prognostickým faktorem
 - **CHSL – mezi 10 – 30 lety života**
 - změny čočky a sítnice, percepční poruchy sluchu
- dif dg
 - benigní familiární hematurie
- terapie
 - symptomatická, dialyzační

Syndrom nehet-patela

- **dědičná osteonychodysplazie**
- AD
- **dysplazie nehtů, hypoplazie česky, glomerulopatie**
- proteinurie, hematurie
- u 1/3 vede k CHSL

Vrozený nefrotický syndrom

- **těžká albuminurie, hypoalbuminémie s otoky – již při narození**
- nejčastěji finského typu
- mutace genu pro protein nefrin – je mezi výběžky podocytů

106. NEFROTICKÝ SYNDROM

Charakteristika:

- soubor příznaků vznikajících v důsledku masivní proteinurie (>3,5 g/ 24hodin), s hypoproteinémií, hypalbuminémií, hyperlipidémií a periferními otoky

Etiologie:

- **primární nemoci ledvin** – lipoidní nefróza (minimal change disease), fokálně segmentální skleróza a hyalinóza glomerulů, idiopatická membranózní GN
- **systémová onemocnění** – diabetes melitus (diabetická nefropatie), lupus erythematosus, amyloidóza ledvin, karcinomy, Hodgkinova nemoc, některé léky (těžké kovy, NSAID, ...).

Patofyziologie:

- příčinou nefrotického syndromu je **výrazně zvýšená propustnost glomerulární kapilární stěny pro makromolekuly**

Edémy:

- někdy může jít **jen o nevelké otoky dolních končetin**, v místech řídkého intersticiálního vaziva (víčka), jindy může být přítomna **celková anasarka a sekvestrace tekutin v serózních dutinách** (zejména pleurální výpotek a ascites)
- i u nemocných bez výraznějších periferních otoků často dochází **během několika týdnů** v důsledku retence tekutin k váhovému přírůstku několika (až několika desítek) kilogramů
- jejich příčinou je **nízký onkotický tlak** (ten je způsoben ztrátou proteinů poškozenou bazální membránou glomerulů), ale hlavně **retence natria (mechanismus jeho retence není zcela jasný – renin a aldosteron?)**
- některé nálezy ale hypovolemickou teorii nepodporují – nález zvýšeného plazmatického volumu a krevního tlaku, renin a aldosteron kolísají bez závislosti na volumu
- nové teorie – retence sodíku a vody způsobené poškozením ledvin glomerulonefritidou

Terapie

- základem je **dieta** s nízkým obsahem sodíku do 50 mmol/den
- **diuretika, nejčastěji furosemid**
- ostatní diuretika se používají pouze **v kombinaci s furosemidem a pouze tehdy, pokud otok nereaguje na monoterapii furosemidem** (hydrochlorthiazid, alprazolam, spironolacton)

Klinický obraz

- dominují otoky

Laboratorní vyšetření

- velká proteinurie > 50 mg/kg hmotnosti
- hypoproteinemie, hypoalbuminemie, hyperlipidemia (hypercholesterolemia a hypertriglycerolemie)

KOMPLIKACE

1. Infekce

- defektní imunitní odpověď
- **primární peritonitis** – vyskytuje se u pacientů do 20-ti let věku, nejčastějším agens je **Str. pneumoniae**
- **celulitis** – vyskytuje se u pacientů s masivními otoky, většinou jako následek drobného poranění kůže, nejčastějšími agens je **β-hemolitický streptokok**
- **další infekce** – infekce močových cest, různé virové infekce
- vyšší náchylnost k infekcím u nefrotických pacient je dána: **nízké hladiny IgG, abnormality komplementu, snížená funkce bílých krvinek**
- častěji u dětských pacientů
- riziko narůstá s délkou trvání nefrotického stavu
- musí být včas zahájena adekvátní terapie, např. kombinace cefalosporinů s aminoglykosidy

2. Abnormality v koagulaci

- jsou dány jednak **samotným nefrotickým syndromem** (ovlivňuje funkci koagulačních fa, regulačních fa srážení, destiček, i endoteliálních bb) a jednak **i léky**, které jsou při jeho léčbě používány (**kortikosteroidy-ovlivnění faVIII a prothrombinu**, a diuretika-ovlivnění viskozity krve)
- nejčastějším projevem je **hluboká žilní trombóza dolní končetiny** a s ní související **plicní embolie**
- dále je pak relativně častá i trombóza vena renalis (ta je i dosti specifická) – náhle vzniklá bolest v boku někdy s hematurií, zvětšením ledviny a zhoršením renální funkce
- ostatní komplikace (jako arteriální trombózy) související s ovlivněním koagulace jsou mnohem vzácnější
- častěji u dospělých pacientů
- terapie
 - preventivně časná mobilizace, prevence dehydratace, prevence infekcí
 - po proběhlé trombóze pak i dlouhodobá antikoagulační léčba (warfarin)

3. Dyslipidémie

- je charakterizována **celkovým zvýšením hladiny celkového cholesterolu, LDL a VLDL triglyceridů, a Apo a, a zachovalou či sníženou hladinou HDL**

- patofyziologie je velice kompletní, a dá se říci že je ovlivněna většina kroků jak syntézy, tak i odbourávání lipoproteinů
- zjednodušeně se lipoproteinů tvoří víc, a míň se odbourávají
- hladina **HDL je snížena**, protože díky své molekulové hmotnosti prochází poškozenou glomerulární membránou, a protože je **snížena aktivita LCAT** (lecitin cholesterol acyltransferaza potřebná k maturaci HDL, a k odstraňování cholesterolu z krve)
- výsledkem je **urychlený průběh aterosklerotických změn** a tím i větší riziko nemocí s tímto přímo souvisejícími (např. infarkt myokardu)
- terapie
 - lze léčit klasicky statiny, fibráty, či deriváty kyseliny nikotinové

4. **Akutní renální selhání:**

- tato komplikace se vyskytuje hlavně u pacientů starších a není příliš častá
- je ale velmi závažná (18% mortalita)

5. **Chronické renální selhání:**

- **každá dlouhodobá proteinurie vede k zhoršování ledvinných fci**
- u nefrotického syndromu je proteinurie masivní, a tak se pacient dostane do tohoto stádia **velmi rychle (3-5 let)**
- svojí roli v patogenezi CRF (chronic renal failure) hrají jak **proteiny** (přímý mechanický efekt, chemotaktický efekt pro monocyty), **lipidy i poruchy koagulace** (hyperfibrinogemie)

6. **Proteinová malnutrice**

- celkové množství intravaskulárního albuminu je sníženo asi na polovinu
- doporučeno lehce zvýšit příjem proteinů

Diagnostika:

- vychází z předchozího: **proteinurie** (bez ní není dg nefrotického syndromu možná, může být selektivní i neselektivní), **hypoproteinemie, hypoalbuminemie, dyslipidemie, snížená glomerulární filtrace či mikrohematurie** (pro obě platí ne vždy, záleží na onemocnění)
- často je pro konečnou diagnózu **třeba renální biopsie**

Terapie:

- záleží na primární příčině, kterou je nefrotický syndrom vyvolán (např. **imunosupresiva pro glomerulonefritidy**, ap.)
- u všech pacientů je nutné **udržovat tlak krve na nižší úrovni než u normální populace: ACEI a ARA II** (obě jsou indikovány i pro proteinurii), **Ca antagonisté, beta blokatory, atd.**
- při CRF zahájit **podpůrnou léčbu** (vit D, erythropoetin, kalcium, alkalizace), případně **včas zahájit přípravu na dialýzu** (očkování proti HBV, založení arteriovenózní spojky nebo peritoneálního katetru, aj.).

Prognóza:

- riziko CRF je u pacientů s nefrotickým syndromem refrakterním na léčbu obvykle **vysoké** (např. u fokálně segmentální glomerulosklerózy vyvine terminální selhání ledvin do 10 let cca 50% nemocných, u nemocných s diabetickou nefropatií a nefrotickým syndromem vyvine selhání ledvin **do 10 let více než polovina nemocných**)
- nefrotická proteinurie je známkou **špatné prognózy i u některých dalších glomerulopatií** (např. IgA nefropatie nebo Alportova syndromu)
- kromě toho jsou nemocní s nefrotickým syndromem ohrožováni na životě **trombotickými a infekčními komplikacemi**, nemocní s nefrotickým syndromem refrakterním na léčbu mohou být ohroženi **akcelerovanou aterosklerózou** a jejími komplikacemi (např. akutním infarktem myokardu)

107. AKUTNÍ GLOMERULONEFRITIDA A RYCHLE PROGREDUJÍCÍ GLOMERULONEFRITIDY

- nemoci glomerulů se označují glomerulopatie, glomerulonefritidy jsou glomerulopatie vznikající zpravidla v důsledku aktivace imunitních mechanismů, někdy se zánětlivými změnami v glomerulech

- glomerulopatie dělíme na primární s izolovaným postižením ledvin a sekundární, kde postižení ledvin je jen jedním z projevů systémového onemocnění
- glomerulonefritidy dělíme na **akutní** (náhlý začátek, rozvoj renální insuficience během několika dní, úprava renálních funkcí během týdnů, akutní zánětlivé změny postihující hlavně glomerulus), **rychle progredující** (během několika týdnů vedou k progredující ztrátě funkce ledvin, terapií lze renální funkce obnovit nebo alespoň stabilizovat) a **chronické** (progrese do chronického selhání ledvin)
- jiné dělení:
 - neproliferativní – buněčnost glomerulů není zvýšena - nefrotický syndrom, membranózní nefropatie, fokálně-segmentální glomeruloskleróza
 - proliferativní – zvýšené množství buněk v glomerulech
 - endokapilární (mezangiální buňky) nebo extrakapilární proliferace (srpky)

A) AKUTNÍ ENDOKAPILÁRNÍ GLOMERULONEFRITIDA (ANG)

- AGN je vymezena především **klinicky podle nápadných příznaků, typického průběhu a tendence k rychlé úpravě poruch a vyhojení**
- Zlepšení sociálních a hygienických podmínek a široké používání antibiotik vedly v rozvinutých zemích k **výraznému snížení incidence akutní GN**
- V rozvojových zemích jde však stále o nejčastější GN

Definice

- Akutní GN je charakterizována **akutními zánětlivými změnami, které postihují především glomerulus**
- Z klinického hlediska se projeví **náhle vzniklou glomerulární hematurií, proteinurií, mohou být přítomny edémy, hypertenze, oligurie a porucha funkce ledvin**
- Údaje o výskytu v Evropě kolísají okolo 10-20 případů/100 000 obyvatel

Patogeneza

- Akutní poststreptokoková glomerulonefritida je považována za typické **imunokomplexové onemocnění**
- Antigeny mikroorganismů vyvolávají protilátkovou odpověď s tvorbou imunokomplexů, které se následně deponují v glomerulární kapilární stěně
- Nově se přisuzuje také významná role proteinům „nefritogenních“ kmenů streptokoků – **neuraminidáze, DNA-áze, streptokináze**, atd.
- CIK byly prokázány u 60-70% nemocných s akutní poststreptokokovou GN
- Imunokomplexy mohou vznikat také in situ reakcí protilátky s deponovaným endostreptosinem
- U ostatních AGN není mechanismus vzniku imunokomplexů úplně objasněn

Infekční agens spojená s AGN

- Bakteriální infekce**
 - Streptokoky skupiny A (β -hemolytické streptokoky)**
 - Diplococcus pneumoniae*
 - Staphylococcus aureus*
 - Staphylococcus epidermidis*
 - Treponema pallidum*
 - Leptospira*, *Salmonella*
- Virové infekce**
 - Hepatitida B, Rubeolla, Varicella
 - CMV, Enteroviry
- Parazitární infekce**
 - Plasmodium malariae*, *falciparum*
 - Toxoplasmoza, Filarióza, Schistosomiáza, Trypanosomiáza
- Rickettsiové infekce**
- Mykotické infekce**

Klinický obraz AGN

- Streptokoková infekce** – tonsily, nosohltan, kůže (impetigo)
- Latentní perioda** (1-2 týdny, průměrně 12 dnů po tonzilitidě)
- Akutní GN**
 - Asymptomatický průběh (4-5x častější)** - mikroskopická hematurie a malá proteinurie
 - Symptomatický průběh**
 - Příznaky renální:**
 - ✓ nefritický syndrom:
 - makroskopická hematurie (1/3 nemocných) – coke colored urine**
 - mikroskopická hematurie (2/3 nemocných)**
 - proteinurie (obvykle 2-3 g/24 hod.)**

- ✓ nefrotický syndrom (5% nemocných)
- ✓ akutní selhání ledvin (2% nemocných)
- Příznaky extrarenální
 - ✓ slabost, malátnost, otoky (víčka, obličej, DKK, v 5% anasarka), art. hypertenze (bolesti hlavy, dušnost, srdeční selhávání), tupé bolesti v bedrech, subfebrilie

Laboratorní nálezy u AGN (1)

■ Biochemické vyšetření

- vyšetření moče a močového sedimentu
 - hematurie:
 - vyšetření ery ve fázovém kontrastu – pro glomerulární hematurii svědší dysmorfní ery nad 80%, akantocyty nad 5%, erytrocytární válce
 - hodnocení pomocí indikátorových proteinů – limitováno přítomností albuminu v moči alespoň 100mg/l
 - postrenální α_2 , renální glomerulární, renální TI α_1 -mikroglobulin
 - při nižší albuminurii je možné použít albuminový index u glomerulárního typu hematurie je nad 0,59
- proteinurie/24 hod.
- urea, kreatinin, glomerulární filtrace (charakteristický průběh GF u AGN)
- mineralogram, celk. bílkovina, albumin, cholesterol, TG, ostatní vyš.
- Astrup

■ Hematologické vyšetření

- **anemie** (retence tekutin)
- **leukocytóza** (1/3 nemocných)

■ Imunologické vyšetření

- **sedimentace erytrocytů, CRP, ASLO** (nárůst za 10-14 dnů, vrchol za 4 týdny, normalizace v průběhu 1-6 měsíců)
- **C₃ komplement** (snížen u 90-100% nemocných, normalizace za 6-8 týdnů u 94% nemocných)
- Vzestup **anti-hyaluronidázy a anti DNA-ázy** (průkaz DNA-ázy je pravděpodobně nejcitlivějším markerem kontaktu se streptokokem)!!!!

■ Kultivační vyšetření - výtěr hrdla, stěry z tonzil, stěry z kůže

Histologický obraz AGN

- Endokapilárně proliferativní GN s proliferací mezangiálních i endoteliálních bb. a exudací neutrofilů, T lymfocytů a monocytů. Imunofluorescenčně lze prokázat **depozita C₃, IgG a C5b-C9**. **Depozita imunokomplexů** (ELMI vyš.) lokalizovaná subepiteliálně (humps), subendoteliálně i intramembranózně.
- U typické AGN není biopsie nutná a obvykle se **neprovádí**.

Indikace k biopsii ledvin u AGN

- **Atypický klinický obraz** (anurie, NS, ASL)
- **Atypické imunologické ukazatele** (normální hodnoty C₃, nízké hodnoty C₃ přetrvávající déle než 2 měsíce – cave MPGN, LN, endokarditis, skrytá seps)
- **Makroskopická hematurie trvající déle než 3 týdny**
- **Proteinurie persistující déle než 6 měsíců**
- **Izolovaná mikroskopická hematurie může persistovat déle než 1 roka není indikací k biopsii**

Léčba AGN

- Klid na lůžku
- **Antibiotika dle citlivosti (PNC)**. Možno podávat perorálně, dříve doporučovaná pendeponizace se dnes již neprovádí
- Symptomatická léčba (antihypertenzíva, diuretika, kardiotonika)
- u otoků – restrikce sodíku a tekutin, diuretika
- **Steroidy a cytostatika nejsou indikovány**
- Pokud se objeví závažná porucha renálních funkcí, postupuje se jako u ASL

Prognóza AGN

- Časná mortalita je nižší než 1%
- Obvyklé je **vyhojení a úprava GF do 2-3 týdnů**
- Přechod do chronicity - děti 1-5%
 - **dospělí 10-20%** (většinou jde jen o klinicky asymptomatický nález hematurie a proteinurie se stabilizovanou GF)
- V každém případě by měl být nemocný, který prodělal AGN dispenzarizován v NP

B) RYCHLE PROGREDUJÍCÍ GLOMERULONEFRITIDY

- Jde o heterogenní skupinu chorob, které mají charakteristický histologický obraz a nejsou-li včas rozpoznány a adekvátně léčeny obvykle rychle (týdny až měsíce) progredují do terminálního selhání ledvin.
- postižení většiny glomerulů srpkami

Incidence - 2-5% biopsovaných nemocných

Při podezření na RPGN je biopsie ledvin indikována okamžitě.!!!

Patogeneze – základním předpokladem vzniku srpků je vytvoření defektů v glomerulární bazální membráně a bazální membráně Bowmanova pouzdra, kterými pronikají z cév buňky i proteiny

Klinický obraz RPGN

- únava, slabost, subfebrilie, bolesti v bedrech, **makroskopická hematurie**, oligoanurie, otoky, kašel, dušnost
- **postižení horních dýchacích cest**: epistaxe, chronická rýma, recidivující sinusitidy
- **postižení dolních dýchacích cest**: bolesti na hrudi, hemoptýza, na rtg noduly, infiltráty, motýlovitá zastínění, granulomy
- postižení GIT: průjemy, bolesti břicha, **krvácení do GIT**
- **oční** postižení: konjunktivitis, episkleritis, neuropatie optiku
- **srdeční** postižení: **perikarditida, dilatační kardiomyopatie, arytmie**
- postižení **periferních nervů**: parézy, křeče, bolesti DKK
- artralgie, myalgie, purpura

Laboratorní a pomocná vyšetření

- urea, kreatinin, GF, mineralogram, Astrup, ostatní biochem. vyšetření, KO (anemie, leukocytóza), **vyšší FW, vyšší CRP, hematurie, proteinurie, hypergamaglobulinémie, protilátky proti BM, ANCA (c-ANCA – proti proteináze 3, p-ANCA – proti myeloperoxidáze)**
- sonografie ledvin, rtg S+P, EKG, echokardiografie, EMG, gastrokopie, ORL a oční vyšetření

Morfologický obraz RPGN

- Ledviny jsou obvykle **zvětšené**
- **Více než 70% glomerulů je postiženo extrakapilární proliferací s tvorbou srpků** (zprvu epiteliální, později vazivové). Na jejich tvorbě se podílí **proliferace epiteliálních buněk**, monocyty (makrofágy) a aktivace koagulace s tvorbou fibrinu. Velmi rychle dochází k tvorbě **kolagenu** (okluzivní srpky, obsolescence glomerulů)
- Proliferace, nekrózy a jizvení glomerulárního trsu (obraz fokálně segmentální nekrózy)
- **Intersticiální infiltrát** (neutrofily, T lymfocyty, monocyty)
- **Intersticiální fibróza a atrofie tubulů**

Klasifikace

- Základní dělení RPGN je založeno na imunofluorescenčním vyšetření ledviny a na sérologickém vyšetření....

Imunopatologická klasifikace RPGN

1. Antirenální RPGN s protilátkami proti bazální membráně glomerulů (10-20% všech RPGN)

- RPGN bez plicní hemoragie
- RPGN s plicní hemoragií (Goodpastureův syndrom)
- RPGN komplikující transplantaci ledviny u nemocných s Alportovým syndromem

2. Imunokomplexové RPGN s granulárními depozity (20-40% všech RPGN)

- RPGN u preexistující primární glomerulopatie (IgA nefropatie, proliferativní GN, membranózní GN)
- RPGN u systémových chorob (Lupus, esenciální kryoglobulinémie)
- RPGN u infekčních onemocnění (infekční endokarditida, viscerální abscesy)

3. RPGN s žádnými nebo minimálními imunodepozity – pauciimunní (40-60% všech RPGN)

- ani cirkulující Ig, ani ANCA protilátky

Spojené s průkazem ANCA

- mikroskopická polyarteritis nodosa (p-ANCA)
- Wegenerova granulomatóza (c-ANCA) = granulomatosa s polyangiitidou
- Church-Straussův syndrom = eosinofilní granulomatosa s polyangiitidou

Bez průkazu ANCA

Wegenerova granulomatóza

- Systémové onemocnění charakterizované **nekrózami, tvorbou granulomů a vaskulitidou horních a dolních dýchacích cest, nekrotizující glomerulonefritidou se srpkami a možným postižením řady dalších orgánů.**
- Postižení HDC nekrotizujícími granulomy → **epistaxe, chron. rýma, chron. sinusitida až destrukce nosních chrupavek**

- Plicní postižení se projevuje **kašlem, bolestmi na hrudníku, hemoptýzou**. Rentgenologicky lze prokázat **různě velké granulomy** (až 10 cm), krvácení do plic se projevuje typickým **motýlovitým zastřením**
- Pacienti mívají často nespecifické příznaky systémového onemocnění, tj. teploty, artralgie, myalgie, únavu atd.
- Postižení ledvin je časté a během několika týdnů vede k selhání ledvin vyžadující **hemodialyzační léčbu**
- K méně častým projevům patří oční postižení, srdeční postižení a postižení GIT s krvácením do trávicího ústrojí
- Je o systémovou vaskulitidu a postižen může být jakýkoli orgán, kde jsou cévy

Mikroskopická polyangiitida (polyarteritida)

- **dominuje poškození ledvin, mikroskopická hematurie, proteinurie a různý stupeň renální insuficience s tendencí k rychlé progresi do terminálního selhání**
- Průběh je **méně akutní** než u Wegenerovy granulomatózy, postižení plic je vzácné, sklon k relapsům je malý
- dále se může vyskytnout **purpura, myalgie, artralgie, periferní neuropatie nebo krvácení do trávicího ústrojí**

TERAPIE RPGN:

Indukční léčba RPGN

Cíl: - zastavit imunopatologický proces vedoucí k tvorbě srpků

- *potlačit akutní zánět v glomerulech*
- *omezit nebo zabránit jizvení glomerulů*

- Vysoké dávky **kortikosteroidů**, event. pulzy metylprednisolonu
- **Cyklofosfamid** perorálně nebo pulzně (nejlepší)
- **Plazmaferézy** (3 l plazmy denně, případně ob den, až tři týdny podle klinického vývoje nebo titru protilátek)
- U nemocných rezistentních na CFA (10%) vysoké dávky **imunoglobulinů** (2g/kg hmotnosti)
- Nové terapeutické postupy
 - **protilátky proti α -TNF (infliximab) nebo protilátky proti antigenu CD 20 (rituximab)**

Udržovací léčba RPGN

Cíl: zabránit relapsu onemocnění a stabilizovat GF

- Nízké dávky kortikosteroidů
- Další léčba **dle typu RPGN**, zejména s přihlédnutím k různému riziku relapsů (CFA, Imuran, CyA, kotrimoxazol)
- Léčba se **řídí klinickým stavem, laboratorními nálezy a opakovaným sledováním** cirkulujících protilátek proti GBM, případně titru ANCA (vzestup titru ANCA předchází u většiny nemocných o více než měsíc rozvoj klinických známek relapsu)

Antirenální glomerulonefritida

Goodpastureův syndrom – RPGN a krvácení do plic

Goodpastureova nemoc – anti GBM nefritida s plicním krvácením

Pulmorenální syndrom – jakékoli součas. závažné poškození ledvin a plic

Krvácení do plic se objevuje asi u **2/3 nemocných s antirenální glomerulonefritidou**. Hemoptýza může být minimální nebo masivní a není v přímém vztahu k rozsahu plicního krvácení. Je často předcházena **prohlubující se dušností**. Fyzikální nález na plicích může být normální nebo minimální. Důležité je opakované rtg vyšetření plic (symetrické postižení středních plicních polí noduly až splývajícími rozsáhlými infiltráty). **Postižení plic špatně koreluje s titrem protilátek proti bazální membráně glomerulů**, což je způsobeno zejména rozdíly v dostupnosti antigenu pro cirkulující autoprotilátky (alveolární endotelie nejsou fenestrovány).

Diferenciální diagnostika pulmo-renálního syndromu

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Wegenerova granulomatóza • Mikroskopická polyarteritida • Polyarteritis nodosa • Imunokomplexová RPGN • Goodpastureův syndrom • Schoenleinova-Henochova purpura • Smíšená kryoglobulinémie • Hypersenzitivní angitida | <ul style="list-style-type: none"> • Poléková reakce (např. Penicilamin) • Bakteriální endokarditida postihující pravé srdce • Systémový lupus erythematoses • Legionářská nemoc • Kongestivní srdeční selhání s urémií • Trombóza renální žíly s plicní embolizací • Sarkoidóza |
|--|---|

Diagnostika antirenální RPGN

- **Průkaz cirkulujících protilátek proti GBM**
- Protilátky proti GBM jsou většinou třídy IgG1 nebo IgG4 a reagují s tzv. **Goodpastureovým antigenem**, který je lokalizován do C-terminální nekolagenní globulární domény molekuly $\alpha 3$ řetězce kolagenu IV.
- Imunofluorescenční průkaz fixace protilátek ke GBM

Goodpasturova nemoc

Goodpastureův antigen je přítomen:

- **glomerulární bazální membrána**

- tubulární bazální membrána
- bazální membrána Bowmanova pouzdra
- alveolární bazální membrána
- bazální membrána rohovky, retiny, kochleárního aparátu, chorioidálního plexu a některých endokrinních orgánů

V diagnostice Goodpastureova sy (nemoci) nemůže plicní biopsie nahradit biopsii ledviny.

Prognóza neléčených nemocných je velmi špatná (roční úmrtnost 77-96%).

Léčba – kombinace plazmaferéz a podávání *kortikosteroidů a cyklofosfamidů*

Relapsy Goodpastureovy nemoci nejsou časté

Rekurence Goodpastureovy nemoci po transplantaci je vzácná (nutno však dodržet interval 6 měs. po vymizení protilátek proti GBM).

108. CHRONICKÉ GLOMERULONEFRITIDY

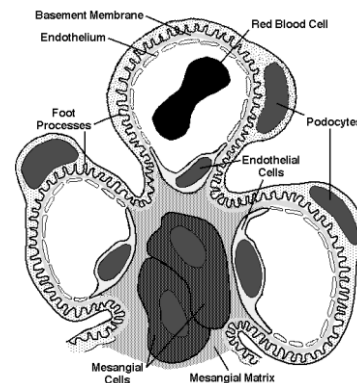
Chronické glomerulonefritidy (CHGN)

■ Neproliferativní CHGN

- idiopatický nefrotický syndrom
- nefrotický sy s minimálními změnami 4)
- fokálně segmentální glomeruloskleróza 5)
- membranózní nefropatie 2)
- lupoidní nefritida typ V

■ Proliferativní CHGN

- mesangioproliferativní CHGN
 - IgA nefropatie 1)
 - Henoch-Schoenleinova purpura
 - lupoidní nefritida typ II
- membranoproliferativní CHGN 3)
 - MPGN typ I, II, III
 - lupoidní nefritida typ III a IV



Klinické projevy glomerulonefritid

- Asymptomatický průběh
- Náhodný nález v moči
- Nefrotický syndrom
- Změny vzhledu a množství moče
- Renální nedostatečnost
- Arteriální hypertenze
- Otoky
- Dušnost
- Poruchy zraku
- Kožní purpura
- Recidivující sinusitida
- Hemoptýza
- Těžká periferní neuropatie
- Trofické defekty na končetinách
- Bolesti kloubů, motýlovitý exantém, polyserositida

Močové syndromy u chronických glomerulopatií

1. **Malá izolovaná proteinurie**
 - ortostatická proteinurie
2. **Izolovaná mírná erytrocyturie**
 - IgA nefropatie
 - vaskulitidy
3. **Masivní izolovaná selektivní proteinurie**
 - nefrotický syndrom s minimálními změnami
4. **Převládající (makroskopická) hematurie**
 - IgA nefropatie
5. **Převládající (neselektivní) proteinurie**
 - nefropatie tenkých membrán (Alportův syndrom)
 - fokálně segmentální glomeruloskleróza
 - membranózní nefropatie
 - lupoidní nefritida (III. – V. dle WHO)
6. **Proporcionální proteinurie a erytrocyturie**
 - membranoproliferativní glomerulonefritida

Nejčastější glomerulopatie

- IgA nefropatie
- Membranózní nefropatie
- Membranoproliferativní glomerulonefritida
- Minimální změny glomerulů
- Fokálně segmentální glomeruloskleróza

1) IgA nefropatie (Bergerova choroba)

- Primární IgAN je nejčastější chronickou glomerulonefritidou v rozvinutých zemích (30%)
- epizody makroskopické hematurie vázané na infekci nebo trvalá mikroskopická hematurie s přítomností depozit IgA v glomerulech

Patogeneza

- není plně objasněna
- Zvýšení produkce IgA1, porucha glykosylace IgA1
- Nadměrná tvorba **cirkulujících imunitních komplexů**, které se ukládají v glomerulech a způsobují zánět. Podstatou tvorby těchto komplexů je pravděpodobně odchylná skladba cukerných řetězců Ig A1

Histologický obraz IgAN

- **Světelná mikroskopie** - mezangioproliferativní GN
- **Imunofluorescence** - přítomnost **difúzních mezangiálních depozit IgA** v glomerulech, někdy i v kapilární stěně subendoteliálně
- **ELMI** - **proliferace mezangiálních buněk**, mezangiální paramezangiální depozita, ztenčení, rozštěpení nebo duplikace BM

Klinické projevy IgAN

- Epizody **makroskopické hematurie vázané na infekci („synfaryngická“ hematurie) – v mezidobí mikroskopická**
- Asymptomatická mikroskopická hematurie persistující nebo intermitentní
- Izolovaná proteinurie
- Nefrotický syndrom
- Arteriální hypertenze
- Porucha funkce ledvin
- Chronické selhání ledvin

Průběh

Vysoce variabilní. Renální fce se progresivně zhoršují u 40% nemocných, asi polovina z nich dospěje v průběhu 20 let do CHSL.

Podezření na IgA nefropatii

- Mladší pacient s trvalou nebo přechodnou mikroskopickou erytrocyturií, případně spolu s nízkou proteinurií do 1 g/24 hod.
- Jsou-li přítomny navíc ataky synfaryngicky vázané makroskopické hematurie je dg. IgAN téměř jistá
- Dg. IgAN podporuje zvýšená hladiny IgA v séru
- Konečná dg musí být podložena **imunofluorescenčním průkazem glomerulárních uloženin IgA**
- **Biopsie ledviny není nutná u každé erytrocyturie.** Dříve než uvažujeme o jejím provedení **vyloučíme rodinný výskyt erytrocyturie** (nefropatie kolagenu IV typu - Alportův sy, syndrom tenkých membrán)

Prognosticky nepříznivé faktory IgAN

- | | |
|--|--------------------------|
| • Snížená funkce ledvin v době biopsie | • Intersticiální fibróza |
| • Proteinurie > 2 g/den | • Vaskulární skleróza |
| • Arteriální hypertenze | • Glomeruloskleróza |
| • Mužské pohlaví | • Přítomnost srpků |
| • Vyšší věk | |

Sekundární IgA nefropatie

- Chronické jaterní choroby
- Neoplastické procesy
- Crohnova choroba, Idiopatická proktokolitída
- Ankylozující spondylitída
- Mycosis fungoides, Sprue, Dermatitis herpetiformis, Psoriasis vulgaris
- HIV infekce

Léčba IgA nefropatie

- **Normalizace TK** (ACEi, při jejich nesnášenlivost blokátory rezeptoru 1 pro angiotenzin II)
- **Léčba hyperlipoproteinémie**
- **Eradikace ložisek fokální infekce**
- Fish oil - zásah do metabolismu arachidonové kyseliny, inhibice tvorby jejích prozánětlivých metabolitů, naopak se tvoří protizánětlivý tromboxan A3, leukotrien B5 a prostaglandin I3
- imunosuprese indikována jen u pacientů s rizikem vývoje terminálního selhání ledvin
- Kortikosteroidy a cytostatika
- Cyklosporin A

2) Membranózní nefropatie (MN) – neproliferativní CHGN

- charakterizována nefrotickým syndromem s histologickým nálezem difúzního ztlustění glomerulární kapilární stěny z důvodu depozic imunokomplexů mezi epitelové buňky a bazální membránu (subepiteliální imunodepozita)
- **Nejčastější příčina nefrotického syndromu u dospělých (20-40%)**

Patogeneza

- zřejmě hrají klíčovou roli protilátky proti povrchovým antigenům podocytů

Histologický obraz MN

Stadium I: Normální světelná mikroskopie, EM prokáže **subepiteliálně lokalizovaná depozita**
 Stadium II: **Vícečetná a větší depozita**, mezi která bazální membrána proniká výběžky („spikes“)
 Stadium III: **Bazální membrána se ztlusťuje** a imunodepozita jsou do ní postupně inkorporována
 Stadium IV: **Dekompozice imunodepozit** a ztráta pravidelné struktury glomerulární BM, ztratí schopnost nepropouštět bílkovinu selektivně = neselektivní proteinurie

Klinické projevy MN

- | | |
|--|--|
| • Nefrotický syndrom (80%) = proteinurie nad 3g/den | • Asymptomatická proteinurie < 3,5 g/24 hod. (20%) |
|--|--|

- Arteriální hypertenze (20-40%)
- Mikroskopická hematurie (25%)
- Porucha funkce ledvin (5-10%)

Průběh MN

- MN má velmi různý vývoj a různou prognózu

- Spontánní kompletní remise (30%)
- Spontánní parciální remise (25%)
- **Persistentní nefrotický syndrom** se stabilizovanou nebo velmi pomalu klesající GF (20%)
- Progrese do chron. selhání ledvin (25%)

Prognosticky nepříznivé faktory MN

- Mužské pohlaví
- Proteinurie > 10g/24 hod.
- Arteriální hypertenze
- Porucha funkce ledvin
- Tubulointersticiální **fibróza**
- Stadium IV. histologické klasifikace

Terapie MN

- Symptomatická léčba **NS (ACE inhibitory, statiny, antiagregancia)**
- Kombinovaná léčba **steroidy a cytostatiky**
- **Cyklosporin A**
- **Mykofenolát mofetil**
- Léčba základního onemocnění u sekundárních MN

Sekundární membranózní nefropatie (20-25%)

- **Léky** - Penicilamine, soli zlata, kaptopril, nesteroid. antirevmatika
- **Nádory** - Bronchogenní ca, kolorektální ca, ca žaludku, leukemie, lymfomy (zvláště NHL)
- **Infekce** - Hepatitis B, lepra, malárie, syfilis, schistosomiáza
- **Systémová onemocnění** - SLE, sarkoidóza, dermatitis herpetiformis, pemfigoid
- **Diabetes mellitus**
- **Potransplantační de novo MN**

3) Membranoproliferativní glomerulonefritida (MPGN) – proliferativní CHGN

- nefrotický syndrom a histologicky zmnožení mezangia a jeho periferní expanze do stěny glomerulárních kapilár

Patogeneza MPGN

- etiologie neznámá
- Sérum nemocných s MPGN obsahuje **C3 nefritický faktor (IgG protilátka)**, který vede k **permanentní aktivaci faktoru C3 alternativní cestou**.
- **Dlouhodobá hypokomplementémie (pokles C3)**
- Zvýšená hladina CIK u 50% nemocných
- Zvýšená aktivita trombocytů

Histologické typy MPGN

Typ I Výrazná **proliferace mezangiálních buněk**, zmnožení mezangiální matrix, periferní expanze mezangia mezi endoteliem a GBM (obraz double-contour). Imunodepozita v mezangiu a subendoteliálně

Typ II Hromadění amorfního elektrondenzního materiálu v lamina densa bazální membrány (**nemoc denzních depozit**)

Typ III Morfologická varianta se znaky MPGN I. typu a membranózní nefropatie

Klinické projevy MPGN

- **Asymptomatická proteinurie a hematurie**
- **Intermitentní makroskopická hematurie**
- Akutní nefritický syndrom
- Nefrotický syndrom (40-60% nemocných)
- Arteriální hypertenze
- Chronická renální insuficience
- Chronické selhání ledvin

Prognóza

Velmi špatná – CHSL do 10 let u 50% nemocných do 20 let u 90% nemocných

Terapie MPGN

- **Léčba arteriální hypertenze**
- Antiagregancia, antikoagulancia
- Steroidy
- Alkylační látky, antimetabolity

- Cyklosporin A

- Léčba základního onemocnění

Sekundární formy MPGN

- Autoimunní choroby - SLE
- Infekční onemocnění - *Lepra, malárie, filarióza, schistosomiáza, bakt. endokarditída, abdominální abscesy*
- Nádorová onemocnění - Leukemie, lymfomy, karcinomy
- Chronické jaterní choroby - Chronická aktivní hepatitis (B, C), jaterní cirhóza
- Různé - Downův syndrom, sarkoidóza

4) Nemoc minimálních změn (lipoidní nefróza, NS s minimálními změnami glomerulů, idiopatický nefrotický syndrom) – neproliferativní CHGN

- Klinický obraz - **Nefrotický syndrom**
- Histologický obraz
 - Světelná mikroskopie - normální morfologie glomerulů
 - Imunofluorescence - obvykle negativní nález
 - ELMI - **difuzní splynutí pedicel podocytů**

Klinické projevy lipoidní nefrózy

- Manifestaci NS často **předchází infekce**, zejména HCD
- Otoky DKK, otok obličeje a tváře, pleurální výpotek, perikardiální výpotek, ascites, anasarka
- Zvýšený TK (15-30% nemocných)
- Komplikace NS
 - Infekční
 - Tromboembolické (5-10%)
 - Zvýšené riziko rozvoje aterosklerózy
 - Ztráty vazebných proteinů
 - Proteinová malnutrice

Laboratorní projevy lipoidní nefrózy

- **Nefrotická proteinurie (u dospělých >3.5g/den, u dětí > 50 mg/kg/den)**
- Lipidurie, hyalinní válce
- Mikroskopická hematurie nebývá přítomna
- Hypoproteinémie, hypoalbuminémie
- Hyperlipidémie (↑ cholesterol, méně často ↑ TG, ↑ VLDL a LDL, ↓ HDL)
- Hypokalcémie (ztráty vitamin D bp)
- Anémie (ztráty transferinu)
- **Pokles antitrombinu III, trombocytémie, vyšší hodnoty fibrinogenu, vyšší koncentrac von Willebrandova faktoru, faktoru V a VII, zvýšená viskozita krve**

Terapie lipoidní nefrózy

- Dobrá odezva na **léčbu kortikosteroidy** - (Prednison 60 mg/m²/den 4-6 týdnů, poté 40 mg/m²/den 4-6 týdnů)
- Výsledky léčby jsou lepší u dětí než u dospělých - (25% dospělých nedosáhne po 4 měsících léčby remisi)
- Časté relapsy (30-50%)
- U často relabujících nemocných **cyklofosamid (2 mg/kg/den)** nebo **Cyklosporin a (5 mg/kg/den)** po dobu 6-12 M s postupným snižováním dávek
- **Minimální změny glomerulů neprogredují do CHSL**
- Asi 2% nemocných je refrakterních ke všem způsobům léčby

Nemoci spojené s NS a minimálními změnami glomerulů

- Mezangiálně proliferativní GN
- Ig M nefropatie
- C1q nefropatie

5) Fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSGS) – neproliferativní CHGN

1. Primární forma – u malé části pacientů prokázána mutace genů pro některé proteiny podocytů – ovlivnění propustnosti membrány

- u zbytku se předpokládá poškození podocytů imunitními mechanismy
- nefrotický syndrom s různě rychlým rozvojem
- projevy:
 - neselektivní proteinurie, hypoalbuminémie a hypercholesterolemie
 - retence tekutin, ascites, pleurální a perikardiální výpotek
 - hypertenze

- histologicky – jizvení části některých glomerulů
- terapie – imunosuprese – glukokortikoidy, cyklosporin, cyklofosfamid
- prognóza – terminální selhání ledvin do 10 let až u 50% pacientů
- Zvláštnosti geneticky podmíněných forem FSGS:
 - genetický podklad je možno prokázat metodami molekulární genetiky
 - indikace imunosupresiv je sporná
 - riziko rekurence FSGS *po transplantaci ledviny je malé*

2. Sekundární formy – vyvolána známou příčinou – genetické příčiny, poškození podocytů viry či léky, hemodynamické příčiny, malignity, hypertenzní nefroskleróza

- nefropatie asociovaná s HIV – masivní proteinurie, mikrohematurie, rychlý rozvoj terminálního selhání ledvin
- heroinová nefropatie- progreduje rychle během měsíců do terminálního selhání ledvin
- hemodynamické – při hyperperfúzi
- u morbidní obezity

3. Vývoj FSGS z nefropatie minimálních změn v důsledku dlouhotrvající velké proteinurie

Klinický obraz FSGS

- Neselektivní proteinurie
- **Nefrotický syndrom**
- **Mikroskopická hematurie (30%)**
- Makroskopická hematurie (1-2%)
- Tubulární poruchy u nemocných s přítomnými tubulointersticiálními změnami (nejčastěji Fanconiho syndrom)
- ***Snížení GF, chronická renální insuficience a selhání ledvin***

Histologický obraz FSGS

- ***Sklerotizace některých segmentů glomerulů*** (segmentální typ postižení). Stěna některých kapilárních kliček se svrašťuje a kapiláry kolabují
- Postiženy jsou jen některé glomeruly (***fokální typ postižení***)
- Ložiska ***tubulární atrofie a intersticiální fibrózy***
- Imunofluorescenční vyšetření obvykle ***neprokáže žádná depozita!!!***
- Alterace podocytů v ELMI obraze

Léčba FSGS

1. **Kortikosteroidy – 2 mg/kg/ ob den** (dosažení remise ve 30-50%)
2. **Kortikosteroidy + CFA, Kortikosteroidy + CyA** (dosažení remise **v 50-70%**)
3. **Nové léčebné možnosti** (MMF-CellCept, FK 506-Prograf, Sirolimus-Rapam.)

Prognóza

CHSL se vyvíjí do 5 let asi u 50% kortikoresistentních nemocných

Steroidy v léčbě glomerulopatií

1. **Kortikosensitivita**
2. **Kortikosensitivita s častými relapsy**
(více než 2 relapsy/6 měsíců nebo 3 relapsy/rok)
3. **Kortikodependence**
relapsy alespoň 2 x po sobě do 14 dnů po vysazení KS nebo snížení jejich dávky
4. **Kortikoresistence**

109. SEKUNDÁRNÍ GLOMERULOPATIE (DIABETICKÁ NEFROPATIE, AMYLOIDÓZA LEDVIN, POSTIŽENÍ LEDVIN U SYSTÉMOVÝCH CHOROB POJIVA)

1) Diabetická nefropatie (sy Kimmelstiel-Wilsonův)

- DN je častou komplikací diabetu 1. a 2. typu a je nejčastější příčinou chronického selhání ledvin. Navíc DN přispívá ke vzniku, progresi a stupni rozvinutí dalších komplikací diabetu, zejména kardiovaskulárních a významným způsobem tak modifikuje další průběh života a prognózu nemocných
- jedna z nejzávažnějších mikroangiopatických komplikací cukrovky

Definice DN

- ▶ chronické progredující onemocnění ledvin charakterizované proteinurií, hypertenzí a postupným poklesem renálních funkcí. Je důsledkem mikrovaskulárního postižení ledvin a společně s diabetickou retinopatií a nefropatií je jedním z projevů generalizované mikroangiopatie

Patogenetické mechanismy DN

- hyperglykémie ovlivňuje prostřednictvím neenzymové glykace strukturu a funkci proteinů bazální membrány glomerulů i mezangiální matrix s typickým ztlustěním bazálních membrán, také vede ke zvýšení průtoku plazmy glomeruly se zvýšeným tlakem v glomerulárních kapilárách a hyperfiltrací, mikroalbuminurií a následnou glomerulosklerózou
 - ▶ **Faktory metabolické**
 - glykosylační produkty
 - polyolová cesta
 - hexosaminová cesta
 - alterace struktury a funkce glykosaminů
 - ▶ **Hemodynamické faktory** - *disproporční aferentní vasodilatace, zvýšení GF a glomerulárního tlaku*

Faktory genetické povahy

- ▶ **Diabetická renální hypertrofie**
 - zvýšená aktivita růstových faktorů a cytokinů
 - poruchy buněčného cyklu
- ▶ **Poruchy buněčné signalizace**
- ▶ **Systém renin-angiotenzin**
- ▶ **Oxidativní stres**
- ▶ **Endoteliální dysfunkce**

Klinická stadia DN

- ▶ Stadium 1 (hyperfiltračně-hypertrofické)
- ▶ Stadium 2 (latentní)
- ▶ Stadium 3 (incipientní DN)
- ▶ Stadium 4 (manifestní DN)
- ▶ Stadium 5 (chronické selhání ledvin)

Stadium 1 (hypertroficko hyperfiltrační)

- Zvýšení glomerulární filtrace **o 20-40%**
- Zvýšení průtoku plazmy ledvinami
- Těsná metabolická kontrola vede k normalizaci uvedených abnormalit
- **Hypertrofie glomerulů, dilatace kapilárních klíčků, hypertroficko-hyperplastické změny tubulů**
- **Zvětšení objemu ledviny** prokazatelné např. sonografickým vyšetřením
- krevní tlak je normální

Stadium 2 (latentní) – odhalitelné mikroskopicky

- Může **přetrvávat** zvýšení glomerulární filtrace
- Vylučování albuminu je v mezích normy a **nejsou přítomny ani jiné klinicky detekovatelné abnormality**
- **Krevní tlak je v normě**
- Renální biopsie **odhalí ztlustování bazálních membrán**, počínající expanzi mezangia a zmnožení extracelulární matrix
- Histologické změny se vyvíjejí po 2-4 letech trvání diabetu

Stadium 3 (incipientní DN) = albuminurie

- Vyvíjí se u **nemocných po 6-15 let trvání diabetu**
- Toto stadium je charakt. **abnormálním vylučováním albuminu, tzv. mikroalbuminurií (MAU 30-300 mg/24 hod.)**
- U nemocných s DM 2. typu má MAU **vyšší prediktivní hodnotu pro KV mortalitu než pro vývoj manifestní DN**
- **Přetrvává zvýšení GF a nefromegalie**
- Při persistující MAU GF klesá k normě a postupně se snižuje až k subnormálním hodnotám
- Dochází ke **vzestupu TK**
Vylučování albuminu močí

- ▶ **Normoalbuminurie** < 20 µg/min.
< 30 µg/24 hod.
- ▶ **Mikroalbuminurie**
 - Přechodná 20-70 µg/min.
30-100 mg/24 hod.
 - Trvalá 70-200 µg/min.
100-300 mg/24 hod.
- ▶ **Manifestní proteinurie** >200 µg/min.
>300 mg/24 hod

Albuminurie (nemá se říkat mikroalbuminurie)

- AU se vyskytuje u 20% diabetiků 1. typu a u 38% diabetiků 2. typu
- DM1 s AU mají vyšší prevalenci dalších mikrovaskulárních komplikací, např. proliferativní retinopatie a slepoty nebo periferní neuropatie
- U DM2 má vyšší prediktivní hodnotu pro kardiovaskulární morbiditu a mortalitu než pro vývoj manifestní DN
- U pacientů s diabetem 1. typu s AU je riziko vývoje manifestní DN vyšší než u albuminurických diabetiků 2. typu (50% vs. cca 20-40%)

Stadium 4 (manifestní DN) = proteinurie

- Proteinurie **vyšší než 500 mg/24 hod.**
- V této fázi narůstá proteinurie o 15-40% ročně, často se manifestuje nefrotický syndrom
- Většina nemocných má **art. hypertenzi**
- **Cílové hodnoty TK < 125/75 torr**
- Dochází k poklesu GF rychlostí cca 0,17 ml/s/rok

Léčba ve fázi manifestní DN

- Co nejlepší metabolická kompenzace
- Antihypertenzní léčba - TK < 130/80 mm Hg
- **Duální blokáda RAS-kombinace ACEI a ARB.**
- **Titrace dávky se řídí změnou TK a vlivem na proteinurii.**
- **Proteinurie je ukazatelem adekvátnosti nefroprotektivní léčby**
- **Hypolipidemická léčba**
- Omezení příjmu bílkovin
- Omezení příjmu soli

Algoritmus vyšetření při manifestní diabetické nefropatii

- Proteinurie 24/ hod
- Moč sediment
- Kultivace moče
- Kreatinin, urea, KM
- Glomerulární filtrace
- Cholesterol, HDL, TG
- Oční pozadí
- Krevní tlak
- EKG

Stadium 5 (chronické selhání ledvin)

- Vyvíjí se v průměru **za 7 let po objevení se proteinurie**
- Vyžaduje **zařazení do dialyzačně transplantačního programu**
- Nemocní jsou zatíženi vysokým kardiovaskulárním rizikem a dalšími orgánovými komplikacemi DM

Specifika klinického obrazu selhání ledvin u diabetiků

- Obvykle polymorbidní nemocný s pokročilými mikro - a makrovaskulárními komplikacemi diabetu
- **Akcelerovaný průběh kardiovaskulárních komplikací u diabetiků 2. typu**
- **Periferní diabetická neuropatie je akcelerována uremickým postižením nervů** (parestezie, křeče, ztráta citlivosti zejména akrálních partií DKK)
- Zhoršení projevů pokročilé autonomní neuropatie (těžká hypertenze kombinovaná s ortostatickou hypotenzí, gastroparéza, porucha střevní peristaltiky, tichá ischemie myokardu, paréza močového měchýře, erektilní dysfunkce)
- Zhoršení syndromu diabetické nohy (neuropatické, ischemické i smíšené etiologie)
- Tendence k závažnější anemii ve srovnání s nediabetiky se srovnatelnou GF

Akutní zhoršení doposud stabilizované CHRI u DN

- **Podání nefrotoxické medikace (ATB, NSA ...)**
- Kontrastová nefropatie (koronarografie, angiografie tepen DKK)
- Koronární angioplastika
- Aortokoronární bypass
- Srdeční selhání

Základ. principy prevence a léčby DN

- Usilovat o **dobrou metab. kompenzaci diabetu**

- Při negat. nálezu bílkoviny v moči pravidelně sledovat mikroalbuminurii
- Sledovat TK a trvale jej udržovat v norm. mezích
- Důsledně léčit přidružené močové infekce
- **Příjem bílkovin nezvyšovat** nad 1 g/kg hmotnosti, při CHRI 0,6 g/kg těl. hmotnosti
- Včas zajišťovat náhradu funkce ledvin u pacientů s CHRI dispenzarizací v predialyzační poradně
- Optimální metodou léčby CHSL pro většinu diabetiků je **transplantace ledviny**

Prevence DN

- Prevence vývoje mikroalbuminurie
- Největší význam má **dobrá metabolická kontrola diabetu**
- Prevence progresu mikroalbuminurie do manifestní proteinurie
- **Největší význam má dobrá kontrola TK a včasné zahájení léčby inhibitory ACE**

Náhrada funkce ledvin u DN

- **Extrakorporální hemodialýza**
- **Peritoneální dialýza (CAPD, APD)**
- **Transplantační léčba**
 - preemptivní transplantace ze žijícího dárce
 - preemptivní transplantace z kadaverózního dárce
 - transplantace kadaverózní ledviny
 - kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu
- Často je přítomna **hyperkalémie** z důvodu hyporeninového hypoaldosteronismu a metabolické acidózy
- **Nutnost snižovat dávky inzulinu s postupným zánikem funkčního parenchymu ledvin**
- Dodržovat kontraindikace perorálních antidiabetik z důvodu prodloužené doby jejich eliminace a vysokému riziku závažných a protrahovaných hypoglykemií
- Včasné zajištění přípravných opatření pro dialyzační léčbu (**kreatinin <400 μmol/l**)
- Typ dialyzační léčby si vybírá pacient po poradně se svým nefrologem
- Vytvoření AV fistule je často obtížné (ateroskleróza, mediokalcinóza)
- Doba potřebná k dostatečnému rozvinutí AV fistule je u diabetiků obvykle delší než u ostatních jedinců (**6-8 týdnů**)
- Očkování proti hepatitidě B
- V rámci klesající funkce ledvin dochází k urychlení progresu aterosklerózy, neuropatie a retinopatie
- Včasné zahájení náhrady funkce ledvin
- Kvalita života dialyzovaných diabetiků je výrazně nižší než nediabetiků

Přežívání nemocných v PDL

- Přežití pacientů s diabetickou nefropatií v dialyzačním léčení je cca o 50% horší než u nemocných s jinými příčinami CHSL
- 5 let přežívá 62% dialyzovaných nediabetiků, ale jen 30,2% dialyzovaných diabetiků

Praktická doporučení (NKF-K/DOQI)

- ▶ Založení A-V fistule
 $GF\ 25\ ml/min/1.73\ m^2 = 0.42\ ml/s/1.73\ m^2$
 (Výpočet GF podle Cockrofta a Gaulta)
- ▶ Zahájení PDL

Klinické známky

Nauzea, zvracení, uremická perikarditída, pleuritída, enteritída, převodnění, hypertenze nereagující na antihypertenzíva, malnutrice

Laboratorní ukazatele - $GF\ 10\ ml/min/1.73m^2 = 0.17ml/s/1.73m^2$

Nefropatie nediabetické etiologie u diabetiků (zejména 2. typu)

- Ischemická choroba ledvin
- Cévní onemocnění ledvin:
 - ▶ Ateroembolická choroba ledvin
 - bolest v bederní krajině, vzestup KT, oligurie, rychle progredující renální insuficience LAB – leukocyturie, eozinofilie, proteinurie, ↓ hladiny komplementu
 - ▶ Stenóza renální arterie – hemodynamicky významná je pod 70% průměru
 - → renovaskulární HN (u P/K se vzestupem kreatininu, s HN a edémem lic...? přenáška, ischemická nefropatie, akcelerace KV onemocnění

- hemodynamicky významná vede v důsledku ischemie parenchymu ledvin ke glomeruloskleróze a IS fibróza
- přítomnost aterosklerózy i v jiných lokalizacích
- LAB: hyperlipidémie, snížená fce ledvin, proteinuri 1-3g/den, malá erytrocyturie
- vyš. – sono, scintigrafie, CT-angio
- léčba – indikace k revaskularizaci, jinak farmakoterapie
- ▶ Infarkt ledviny – embolizace z FiS, z IM, z vegetací z infekční endokarditidy, trombóza na aterosklerotické lézi ...
 - nauzea, zvracení, bolest v lumbální krajině, teplota, akutní zvýšení TK
 - dif dg: urolitiáza, ak. pyeonefritida, ak. uzávěr mezenterálních cév, ak. cholecystitida, pankreatitida
- Hypertenzní nefroskleróza (= nefroangioskleróza ?)
 - ▶ musí být průkazný důkaz, že předcházela HN
 - ▶ zmnožení kolagenu intraluminálně intraarteriálně, zvýšení periferní cévní rezistence
- Nekróza renální papily
- Infekce močových cest (chronická TIN)
- Membranózní nefropatie

Klinický obraz typický pro DN → Renální biopsie není indikována

- Dlouhodobá anamnéza diabetu
- Přítomnost **diabetické retinopatie**
- V anamnéze dlouhodobý výskyt MAU pozvolna přecházející v narůstající proteinurii
- Nefrotická proteinurie předchází vývoji renální insuficience
- Nepřítomnost mikroskopické hematurie

Indikace k renální biopsii u diabetika

- Rychlý rozvoj proteinurie
- Snížování GF neodpovídající průběhu diabetu
- Přítomnost CHRI bez proteinurie nebo bez diabetické retinopatie
- Přítomnost glomerulární erytrocyturie
- Nepoměr mezi velikostí ledvina a klinicko-laboratorním nálezem
- Krátká anamnéza diabetu
- **Není přítomna diabetická retinopatie**

2) Postižení ledvin u systémových chorob

Sklerodermie - systémová skleróza

- **postižení ledvin je nejčastější příčina úmrtí**
- fibrinoidní přeměna interlobulárních renálních tepen
- s ischemizací ledvin pozvolná CHRI
- proteinurie, maligní hypertenze rychlý rozvoj CHRI
- **sklerodermická renální krize** (mikroangiopatická hemolytická anémie)

Léčba - ACE inhibitory, hemodialýza

Sjögrenův syndrom

- **10% postižení ledvin**
- interst. nefritis, lymfoplazmocytární infiltráty, RTA, porucha koncentrační schopnosti, nefrogenní diabetes insipidus
- imunokomplexová glomerulonefritida

Esenciální smíšená kryoglobulinémie

- obvykle **při monoklonálním IgG vs. polyklon. IgG** (smíšená KG, typ II)
- postižení ledvin **pozdní**, předcházejí základní projevy
- **proteinurie, hematurie, hypertenze, CHRI (jen 20%)**
- membranoproliferativní GN + **kryoglobulinové tromby** v glomerulárních kapilárách "kryoglobulinemická GN"

Léčba - pulzy steroidů, CFA, plazmaferéza

Sarkoidóza

- granulomatózní nefritida

- 15 - 40%, sarkoidní granulomy ... CHRI
- hyperkalcémie, hyperkalciurie, pokles koncent. schopnosti, event. nefrokalcinóza, nefrolitiáza
- glomerulopatie - membranózní nefropatie s NS

Léčba - kortikosteroidy

SLE

- **40-70% nemocných, při dg. 1/4 nemocných**
- **proteinurie, hematurie, nefrotický sy, pokles GF ... CHRI**
- proměnlivý obraz v důsledku léčby SLE

- WHO klasifikace "lupus nefritidy":

I - normální nález

II - mezangiální glf(20%)

III - fokální proliferativní glf (30%)

IV - difúzní proliferativní glf (40%)

V - membranózní glf (15%)

- typ IV a V nepříznivá prognóza
- agresivní léčba (typ III-V) - **komb. imunosupresivní léčba**

(CFA event. azathioprin či CS-A s kortikosteroidy), transplantace

Postižení ledvin u SLE

- V době diagnózy SLE je přítomen patologický nález v moči nebo snížení funkce ledvin u 30-50% pacientů
- V průběhu onemocnění se vyvine postižení ledvin u **60%** dospělých a 80% dětí
- Terminální selhání ledvin se vyvine u **10 až 15% nemocných s lupusovou nefritidou**
- Pacienti se SLE **představují asi 1-2% nemocných léčených náhradou funkce ledvin**

Klinický obraz lupusové nefritidy

◆ Proteinurie	100%	◆ Makroskopická hematurie	1%
◆ Nefrotický syndrom	45-65%	◆ Arteriální hypertenze	15-50%
◆ Mikroskopická hematurie	80%	◆ Snížená funkce ledvin	40-80%

Klinický průběh lupusové nefritidy je velmi proměnlivý a je navíc významně modifikován kortikoidní a cytostatickou léčbou

Laboratorní nález u lupusové nefritidy

- Protilátky proti dvouvláknové DNA (anti ds-DNA)
- Protilátky proti Sm antigenu
- Antifosfolipidové protilátky (lupus antikoagulans)

Typy nálezů v renální biopsii u SLE

- ◆ Typ I - Minimální mezangiální SLE nefritida (5%)
- ◆ Typ II - Mezangiálně proliferativní SLE nefritida (20%)
- ◆ Typ III - Fokálně proliferativní glomerulonefritida (20%)
- ◆ Typ IV - Difúzně proliferativní glomerulonefritida (40%)
- ◆ Typ V - Membranózní glomerulonefritida (15%)
- ◆ Typ VI - Pokročilá sklerozující SLE nefritida, Membranoproliferativní lupus nefritida

Léčba lupusové nefritidy

- **Kortikosteroidy** (1 mg/kg/den nebo pulzně 3 x 500 mg i.v.)
- **Cyclophosphamid** (1-3 mg/kg/den nebo pulzně 0,75-1 g/m² 1 x měsíčně)
- **Cyclosporin A** (2x100 mg/den)
- **Azathioprin** (2 mg/kg/den)
- **Mycophenolát mofetil** (2x1 g/den)
- **Intravenózní imunoglobulíny** (0,4 mg/kg/den po dobu 5 dnů)
- **Rituximab** (protilátka proti antigenu CD 20)

3) Amyloidóza ledvin

- ledviny jsou velmi často postižené u obou typů amyloidózy (AL i AA)
- AL je jedním z možných postižení ledvin u nemocných s mnohočetným myelomem – myelomová ledvina = obstrukce tubulů precipitovaným paraproteinem
- klinický obraz – plně rozvinutý nefrotický syndrom a jeho komplikace, někdy se známkami postižení dalších orgánů amyloidem
 - postupně se rozvíjí renální insuficience až terminální selhání ledvin
- laboratoř – proteinurie, hypoalbuminémie u AL + paraprotein a zvýšené CRP u AA
- terapie – snížení produkce bílkovinných prekurzorů amyloidu
 - ovlivnění komplikací nefrotického syndromu

110. INFEKCE MOČOVÝCH CEST A AKUTNÍ INTERSTICIÁLNÍ NEFRITIDA (AKUTNÍ PYELONEFRITIDA)

Infekce močových cest

- usídlení a rozmnožování bakterií v močovém ústrojí
- **(bakteriurie)** s případnými klinickými projevy
- častý výskyt - navzdory relativní uzavřenosti močového ústrojí
- předpokladem - **porucha integrity močového systému**
- původem
 - endogenní mikroorganismy (fekální flóra)
 - exogenní (instrumentální dg. a terapeutické výkony)
- ženy postiženy častěji než muži

Etiologie

- **zdravé ženy - G - (80% E. coli)** event. **G + (Staph. Saprophyticus, Streptokoky)**
- **nozokomiální** infekce (imunodeficiency) i málo virulentní mikroby (Haemophilus sp., Acinetobacter sp., plísně, kvasinky)
- **katetr G -** (Pseudomonas Proteus, Klebsiella, Serratia) i **G + (Staph. aureus)**
- **pohlavně přenosné** - chlamydie, herpes. viry, trichomonas

Patogeneze

- většinou **ascendentní průnik z močového měchýře**
 - vzácněji hematogenně (+ lymfogenně)
 - **ženy** - krátká uretra a bakteriální osídlení introut. a periuretr. oblasti (periuretrální kolonizace) - často vazba na pohlavní styk
 - **muži** - častěji **vrozené abnormality** močových cest a hypertrofie prostaty
1. **infekce močového měchýře** - akutní cystitis nebo asymptomatická bakteriurie
 2. **akutní pyelonefritida** - vezikoureterální reflux, gravidita, imunita, vysoká virulence mikroorganismů
 3. **uroseps**

Dispoziční faktory - anatomické a funkční překážky

- vezikoureterální reflux
- hypertrofie prostaty
- konkrementy
- neurogení měchýř
- DM - úměrně glykorusii
- **gravidita - stáza moči** zvětšenou dělohou + hormon. vlivy

Laboratorní vyšetření

- Průkaz bakteriurie - **střední proud moči**
- **Signifikanční bakteriurie** (SB) (odlišení od kontaminace) - **10^5 bakterií/1 ml čerstvé moče** - stanovení citlivosti na ATB a chemoterapeutika
- **Symptomatická IMC: SB + leukocyturie**
 - **leukocyturie bez bakteriurie**
 - M. tuberculosis
 - analgetická nefropatie
 - metabolické intersticiální nefritidy
- **Pyurie > 10 leukocytů/mm³**

Zobrazovací metody

- **Detekce obstrukce**
 - **ultrasonografie** - konkrementy, cysty, dilatace moč. cest
 - **nativní radiogram** - rtg kontrastní konkrementy
 - CT, MRI, IVU morfol. změny, u opakovaných IMC
 - **mikční cystografie** - vezikoureterální reflux
 - cystoskopie
 - u recidivujících **IMC a negat. IVU**
 - recid. dysurie a negat. bakteriurie
- urodynamické vyšetření - porucha vyprazdňování močového měchýře

Klinická závažnost

"Nekomplikovaná" IMC

- anatom. a funkčně neporušené vývod. moč. cesty
- nevede k závažnějšímu poškození ledvin
- asymptomatická - bez léčby **obvykle spontánní vymizení**

"Komplikovaná" IMC

- **riziko postihu ledvin**
- litiáza, obstrukce, vazikoureter. reflux
- hy. prostaty, permanentní moč. katetr, DM, abusus analgetik, imunosuprese,
- asymptomatická - nebezpečí PN, nutná léčba (např. v graviditě)

Rekurence infekce:

- relaps (stejný agens)
- reinfekce (jiný agens)

Klinické obrazy

Infekce dolních močových cest (cystitis, urethritis)

- **Asymptomatická bakteriurie**
 - velmi častá, **80% E coli**
 - dysurie, polakisurie, pocit neúplného vymočení, bolesti nad symfýzou, event. i hematurie
 - vazba na sexuální aktivitu
 - spontánní ústup - rekurence při komplikujících faktorech
- **Uretrální syndrom**
 - **opakované dysurie bez bakteriurie**, event. chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoea, H. simplex
 - vaginitis → kandida, trichomonas → dysurie
- **Dráždivý měchýř**
 - polakisurie neurovegetativní povahy v postmenopauze
- **Akutní prostatitis**
 - dysurie + palpační nález
 - chronická bakteriální prostatitis - recid. IMC + krev ve spermatu

Infekce horních močových cest - obvykle součást PN

Terapie IMC

- **Nekomplikovaná (první) IMC**
 - chemoterapeutika: **Biseptol, Nitrofurantoin, aminopeniciliny** (+ inhibitor betalaktamáz), **fluorochinolony**, 3-5 dnů + 2 l tekutin, po 7-10 dnech od ukončení léčby kultivace a vyšetření moče
- **Komplikovaná (rekurentní) IMC**
 - Cefuroxim-axetil** (Zinnat)
 - Ampicilin + aminoglykosid**
 - Vankomycin + aminoglykosid**
 - **ureaplasma** - **Doxycyklin, Sumamed**
 - **rekurence** - **profylaktická dlouhodobá** (týdny - měsíce) léčba nízkými dávkami chemoterapeutik/noc
 - imunizace proti uropatogenům
- **Nosokomiální uroinfekce**
 - Ampicilin + Aminoglykosid**
 - Cefalosporiny 2.-3. generace**

Vzácnější infekce ledvin a močových cest

- **TBC**
 - vzácné - hematogenní diseminace mykobakterií z plic
 - **granulomy kůry ledvin, kaseózní ložiska vývod. cest**
 - **výsledná fibrotizace** - funkce event. i obstrukce
 - teploty, dysurie, polakisurie, makroskopická hematurie, renální kolika
 - při odchodu kaseózních hmot
 - **"sterilní" pyurie**
 - pestré změny při IVU (striktura ureterů, dilatace pánvičky,
 - **"vyžráání od molů"**, kalcifikace ledvin)
 - kultivace M. tuberculosis (**IOx!**) event. PCR v moči
 - **antituberkulotika, steroidy, chirurg. řešení**
- **PARAZITÁRNÍ POSTIŽENÍ**
 - **schistosomóza** (bilharzióza), Schistosoma haematobium (Afrika, Asie) – kontaminovaná voda
 - cílovým orgánem **mezenterické žíly, perivezikální žilní plexus, močový měchýř, uretery ... terminální hematurie**
 - **pyrazinochinoliny**
- **MYKÓZY**
 - Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis
 - u imunosuprimovaných - **urogenitální diseminace** (abscesy a granulomy ledvin)
 - kandidóza, kryptokokóza, aspergilóza, mukormykóza - při imunosupresi
 - **celková a lokální antimykotická léčba** (flukonazol, amfotericin B, flucytosin ...)

AKUTNÍ TIN (ATIN)

- 10% akutní bakteriální (akutní pyelonefritida – Campylobacter, EC, salmonela, legionela, strept., staf., CMV, virus E-B, HIV,), 75% hypersenzitivní (na léky – ATB ampicilin, cef., , PPI, NSAID), parainfekční, 10-15% u systémových chorob (SLE, sarkoidóza), neoplastických stavů (paraneoplasticky u MM, Hodgkini), u chronické aktivní hepatitidy, prim. biliární cirhózy ...
- imunologicky podmíněná alergická rce na antigenní podnět (lék, infekční)
- endogenní nefritogenní antigen nebo exogenní zpracovaný tubulárními bb
- klinika: akutní pokles renálních funkcí, cefalea, zvracení, únava, bolesti zad a břicha, artralgie,
 - typická triáda: teplota + makulopap exantém + eozinofilie - u 10% (jednotlivě u 15-25%) a to hl. u polékové IN (ATB)
 - polyurie, nykturie, glykosurie, renální tubulární acidóza
- LAB: ↑ kreatininu, urei, mírná proteinurie 1 g/den tubulárního charakteru, sterilní leukocyturie, hematurie, ↓ GF
- dg – jasnou dg vyneše biopsie, kde je ale prokazatelný důkaz podání léku a následného poškození ledvin, nemusí se dělat
- terapie – kortikoidy? někdy pomůžou – indikace tam, kde eliminace léku ani konzervativní léčba nejsou úspěšné
 - vysazení léku jako příčiny, léčba systémového onem., hydratace, korekce elektrolytů,

I. Akutní (bakteriální) IN - Akutní pyelonefritida

Častý výskyt

- v dětství při vezikoutererálním refluxu
- v dospělosti při obstrukci vývodných cest
 - tumor prostaty, močového měchýře nebo ureteru
 - urolitiáza
 - dysfunkce moč. měchýře při paraplegii
 - gravidita (obstrukce + hormon. změny)
 - DM
 - hematogenní rozsev (bakter. endokarditis)

Histologie

rozsev abscesů na povrchu či uvnitř (kůra i dřev) ledviny, akutní zánětlivé změny tubulů a intersticia (granulocytární infiltráty, edém, poškození bb)

Klinický obraz

- dysurie, polakisurie
- bolesti v bedrech a suprapubicky
- vysoké teploty s třesavkou, cephalea
- event. oligurie - anurie
- palpační bolestivost v kostovertebrálním úhlu, suprapubicky, v ureterálních bodech

Laboratorní obraz

- pyurie + bakteriurie
- FW, CRP, neutrofilní leukocytóza v KO
- ultrasonografie, CT, MRI - občas zvětšení ledvin, fokální změna echogenity - přítomnost abscesů
- IVU - zvětšení ledvin, horší zobrazení nefrografické fáze a zpomalené vylučování KL
- **Galiový scan** - ložiskově vychytávání radiofarmaka
- Imunoscintigrafie - detekce zánětlivých - abscedujících ložisek

Léčba akutní pyelonefritidy

- klid na lůžku
- hospitalizace po dobu akutních klinických příznaků

Analgetická léčba

- spasmolytika (Spasmocystenal, Buscopan, No-Spa)
- spasmo-analgetika (Spasmoveralgin Neo, Algifen ...)

Dietní opatření

- dostatečná diuréza (- 2l/den), příjem tekutin p.o. i.v.
- snížení hypertonicity prostředí u AP
- není-li hypertenze či otoky, nesnižujeme příjem soli
- omezení proteinů není indikováno

Medikamentózní léčba po odběru kultivace

- vhodné chemoterapeutikum či ATB nejprve empiricky, pak dle mikrobiolog. vyšetření
- **90% infekcí G-**
- dostatečná razance léčby - v úvahu stav renální funkce
- odstranit - potlačit predisponující faktory

APN "nekomplikovaná"

- 10-14 denní antibakteriální terapie
- lehčí formy p.o., těžší i.v. ATB jako u uroinfekce

APN "těžká nebo komplikovaná"

- **baktericidní** ATB, někdy > 2 týdenní léčba

- **cefalosporiny 3. generace i.v.** (tikarcilin s K.klavulanovou)
- **fluorochinolony i.v. + aminoglykosidy**
- **ampicilin se sulbaktamem (Unasyn) + gentamycin**
- **ureidopeniciliny** (azlocilin tj. Securopen) + **gentamycin**

"Zajišťovací léčba" APN

- **kotrimoxazol** 2x2 2x1 tabl.
- **nitrofurantoin** 3x1 tabl.
- 2-3 měsíce od skončení základní léčby kontinuální, poté intermitentní chemoterapie

Kritérium vyléčení

- **3x negativní bakteriologie po 6-12 měsících bez léčby**

II. **ATIN - Akutní abakteriální IN (AAIN)**

Relativně vzácné

- nejčastěji hypersenzitivita na léky
- parainfekční projev v rámci systémových infekcí
- systémové choroby a neoplázie

Klinický obraz

- příznaky základního onemocnění resp. kožní polékový exantém
- pokles diurézy s akutní renální insuficiencí
- v moči: proteinurie, Le a Ery (včetně válců) event. makroskop. hematurie
- eosinofilie a eosinofilurie (občasně)
- ultrazvuk vyšší echogenita kůry (Le - infiltrace)

Histologie

- **mononukleární infiltrát v intersticiu** (Ly, Ma-Mo), edém event. i fibrotizace, tubulitis, ischemické zrněny glomerulů
- poléková hypersenzitivní reakce - obrovskobuněčné granulomy s epiteloidními bb.
- T-Ly (CD3, CD4 a CD8), depozice IgG a C3 podél bas. membrány tubulů, Ag bas.membrány, granulární depozita IK
- úprava - vymizení infiltrátů event. fibróza intersticia

III. **Akutní TIN při polékové hypersenzitivní (alergické) reakci**

- po dnech – týdnech po podání léku, bez vztahu k dávce
- **β-laktamová ATB a nesteroidní antirevmatika, sulfonamidy, cimetidin, alopurinol**
- febrilie, kožní exantém, artralgie, eosinofilie, eosinofilurie, event. postih jater
- dg: biopsie ledvin

Léčba

- vysazení vyvolávajícího medikamentu
- glukokortikoidy u závažných forem

IV. **ATIN parainfekční**

- přímý průnik do tkáně nebo reakce na systémovou infekci
- **seps** (E. coli, Proteius, Staph. aureus...)
- predispozice: věk, DM, imunosuprese, NSA
- viry, mykoplazmata, spirochety
- **Leptospira icterohemor.** (2/3 parainfekčních typů) - hepatorenální syndrom, hemorag. diatéza a meningeální dráždění
- Hantavirus - hemoragická horečka s renálním syndromem spolu nebo obě samostatně, hlodavci

V. **ATIN u systémových chorob**

- **SLE** (obvykle ale glomerulopatie), TIN s ren. selháním
- Sjögrenův sy
- Sarkoidóza – hyperkalcemie, hyperkalciurie → postižení TI (chronický průběh); méně často akutní TIN s granulomy (těžší průběh), postižení plic, lymfatických uzlin, terapie kortikoidy

VI. **ATIN paraneoplastická**

- MM, M. Hodgkin

VII. **ATIN u chronické aktivní hepatitidy, prim. biliární cirhózy, rejekce transplantátu, idiopatická ...**

111. CHRONICKÉ TUBULOINTERSTICIÁLNÍ NEFRITIDY A NEMOCI TUBULŮ

TIN – tubulointersticiální nefritidy

- zánětlivá onemocnění postihující primárně tubuly a renální intersticiu
- TIN: akutní a chronické
- bakteriální a abakteriální
- Původní souhrnný název "**pyelonefritida**" dnes slouží k označení pouze IN se zřetelným podílem infekce
- u CHTIN - někdy obtížné odlišení, zdali chronický bakteriální zánět vznikl jako primární či sekundární

Klasifikace CHTIN

CHRONICKÉ TIN (CHTIN)

- **chronická bakteriální IN**
- **analgetická nefropatie**
- CHTIN při otravě těžkými kovy
- CHTIN při otravě litiem
- balkánská nefropatie
- CHTIN při metabolických poruchách
- CHTIN postiradiační

1) Chronická pyelonefritida (chron. bakteriální intersticiální nefritida)

- CHTIN s **fokální destrukcí parenchymu, intersticiální fibrózou, částečným zánikem i glomerulů a bez trvale pozitivní bakteriologické kultivace**
- Primární PN velmi vzácně, většinou druhotně (obstrukce...), bakteriální příčina nemůže být vyloučena ani při opakovaně negativních mikrobiologických nálezech v moči

Klinický obraz

- **proměnlivý - i roky asymptomatické**
- epizody rekurence akutního zánětu
- arteriální hypertenze
- eradikace infekce **nemožná** při urolitiáze či dalších anatomických predispon. faktorech a DM časté relapsy
- postupné narůstání projevů renální insuficience

Morfologie

- sklerotizace, jizvení, kulatobuněčný infiltrát, svrštění destrukce parenchymu
- nakonec **včetně sklerózy glomerulů a dilatace kalichů**

Diagnóza – radiologická

- vyloučit "predisponující faktory"
- ultrasonografie: **asymetrické fokální či difúzní svrštění, kyjovité kalichy, nerovné okraje ledvin**
- (CT, MRI, IVU)

Léčba

- **tekutiny (> 2 l/den)**, klidový režim, maximální osobní hygiena, mikce po koitu, antiseptický krém na perineum
- ATB, zprvu i.v., přejít na p.o., dlouhodobá léčba **intermitentně nebo kontinuálně**
- dávkování **dle tíže a stavu renálních funkcí, 2 týdny, střídát chemoterapeutika a ATB**
- po zvládnutí infekce **několikaměsíční zajišťovací léčbu malými** dávkami chemoterapeutik (Furantoin, chinoliny, kotrimoxazol i při negativním mikrobiolog. vyšetření)
- vyloučení obstrukce perkutánní nefrostomie
- perorální imunoterapie (Uro-vaxom)
- akutní exacerbace se léčí jako akutní pyelonefritida

2) Vezikoureterální reflux (VUR) a refluxová nefropatie

Primární VUR

- vrozené zkrácení submukózní části ureteru
- mikční regurgitace moče do ureteru - poškození ledvin
- refluxová nefropatie, sekundární infekce
- **sekundární fokálně segmentální glomeruloskleróza** (nefrotická proteinurie)
- **M:Ž / 5:1**

Sekundární VUR

- pooperační a pozánětlivá etiologie
- **závažný VUR + infekce** chronická renální insuficience
- průkaz VUR: mikční cystoradiografie

Důsledky VUR:

- **recidivující infekce moč. cest, hypertenze, CHRI**
- **antirefluxní chirurg. zásah**

diagnostika – mikční cystoradiografie – umožní posoudit stupeň VUR

Terapie – u 40% spontánní vymizení do dvou let věku dítěte

- terapie močových infekcí a arteriální hypertenze

3) Analgetická nefropatie

- CHTIN **s tendencí k fibróze a atrofii ledvin, nekróza papil ...CHRI**
- několikaletý abusus
 - fenacetinu resp. i **paracetamolu**
 - APC medikace (k. acetylosalicylová, paracetamol, kofein)
- monokomponentní analgetika - omezeně nefrotoxická, většinou jde o kombinace
- poškození kapilárního řečiště ve dřeni
- porucha perfúze tubulointersticia
- **nekróza renální papily s precipitací Ca**
 - nekrotická papila se může uvolnit - renální kolika, hematurie, obstrukce
 - pravidelně i infekce močových cest
 - arteriální hypertenze
 - kortikální atrofie ... CHRI
- **uroepitelové karcinomy!!!** a hypemefrom
- 3-4 % populace - **ženy** středního věku

analgetický syndrom:

emoční labilita, depresivita, kephalea, vertebrog. alg. sy... ..peptické léze, chron. pankreatitida, anémie, kardiovaskul. komplikace, **hyperpigmentace kůže**

diagnóza

- anamnéza
- CHTIN s nekrózou papily a kalcifikací
- "asymptomatická" CHRI
- **metabolity analgetik v moči a v krvi**
- biopsie je málo přínosná

Léčba

- **zástava abúzu** analgetik a NSA - zpomalení procesu?
- dostatek tekutin (prevence nekrózy papil)
- léčba jako u chronické pyelonefritidy

CHTIN jiné etiologie...

1) CHTIN při otravě těžkými kovy

- Pb, Hg, As, uran a kadmium
- profesionální intoxikace - **akutní tubulární nekróza CHTIN CHRI**
- dg. s pomocí radiologické fluorescence nebo neutronové aktivační analýzy (např. kosti u "plumbismu")

Olovo - olovnaté barvy **prox. tubulus** ~ Fanconiho sy. ~ chronická akumulace ~ CHTIN + hypertenze + dna, dg. "plumbismu" ~ ALA - dehydrogenáza, S-Pb a mobilizační testy (EDTA)

Kadmium ~ **tubul. postih**, sekund. Fanconiho sy, lithiáza při hyperkalciurii, osteomalacie, S-kadmia a U-kadmia

Rtuť ~ akutní tubul. nekróza ~ CHTI; léčba: dimerkaptopropranol

Lithium ~ v psychiatrii ~ **akutní tubul. nekróza** při snížené renální funkci event. i CHTIN, monitorování **S-lithia**

- **Hyperurikémie** ~ akutní selhání ledvin při ukládání k. močové v tubulech a vývod. moč. cestách (urikémie, dehydratace, koncentrovaná moč a pH moče)
- **Hyperkalcémie** - prim. hyperparathyreóza, neoplastická, intoxikace vit. D, sarkoidóza, depozice Ca-soli v intersticiu ~ interstic. fibróza

2) Postiradiační nefritida

- poškození cév a renálního intersticia ionizujícím zářením (TKD, celotělová aktinoterapie) expozice ledvin **20-30 Gy** během < 5 týdnů
- s několikaměsíční latencí - CHIN ~ CHRI
- ochrana ledvin před radioterapií

Nemoci tubulů

1) Fanconiho syndrom

- **generalizovaná porucha transportních mechanismů v proximálním tubulu** – charakterizovaná aminoacidurií, tubulární proteinurií, renální glykosurií, hyperfosfaturií, hyperurikosurií a proximální renální tubulární acidózou

Klinický obraz

- **důsledky acidózy a hypofosfatémie**
 - poruchy kostního metabolismu (rachitis, osteomalacie, osteoporóza, poruchy růstu)
- orotostatická hypotenze (ztráty Na močí)
- sekundární hyperaldosteronismus – zvýšené ztráty kalia močí
- může být primární nebo projevem postižení proximálního tubulu u systémových chorob (Wilsonova choroba, myelom)

Diagnóza

- ionty v krvi, moči
- vyšetření ABR
- renální glykosurie, aminoacidurie

Terapie

- léčba primárního onemocnění
- symptomatická terapie poruch metabolismu iontů a ABR

Existují také **izolované defekty transportů** – renální glykosurie – **DM** (přechodná je v graviditě); může být postiženo vyluč. AMK nebo skupin AMK – **cystinurie** – Ar (defekt membránového transportu dibazických kyselin) – cystinová litiáza; hyperfosfaturie – **poruchy růstu a rachitida**

2) Renální tubulární acidóza

- ledviny se podílejí na udržování ABR zpětnou resorpcí profiltrovaného hydrogenuhličitanu v proximálním tubulu a sekrecí vodíkových iontů v distálním nefronu
- vzniká při **poruše zpětné resorbce hydrogenuhličitanů v proximálním tubulu a sekrece H⁺ v distálním nefronu** – primárně jde o **ztrátu hydrogenuhličitanů** (u vrozené i získané formy) – je provázána:
 - **hyperchloremická metabolická acidóza** obvykle s vysokým pH moče a nízkým pH krve; hydrogenuhličitan s sebou do moči ztrhává Na⁺ - volumová deplece stimuluje RAA – následná hypokalemie
 - porucha a/ zpětné resorbce bikarbonátu

1. proximální (dříve II.) typ RTA - porucha zpětné resorbce hydrogenuhličitanů v prox. tubulu

- masivní vylučování hydrogenuhličitanu po normalizaci pH krve
- je snížen močový práh pro hydrogenuhličitan a zvýšena jeho exkreční frakce
- mutace genů pro Na⁺/H⁺ nebo NaHCO₃ kotransportér

2. distální (I.) typ RTA – porucha sekrece H⁺ v distálním nefronu

- metabolická acidóza s vysokým pH moči (větší než 6)
- dominují obvykle příznaky z hypokalemie (svalová slabost), **hyperkalciurie** s nefrokalcinózou a urolitiázou, poruchy kostního metabolismu – rachitida, osteomalacie

3. smíšená RTA

- kombinace proximální a distální RTA

4. hyperkalemická RTA

- hypoaldosteronismus

diferenciálně diagnostická vyšetření:

- spontánní acidifikace
- pH moče po zátěži NH₄Cl
- zátěžový test s Na₂SO₄
- alkalizační test s NaHCO₃
- titrace moči s NaHCO₃
- stanovení frakční exkrece bikarbonátů

Terapie

- **alkalizace**
- u prox. – vysoké dávky **hydrogenuhličitanu** s hydrochlorthiazidem – prohloubením volumového deficitu stimuluje resorpci hydrogenuhličitanu
- dist. – podávání **kalciumcitrátu**

3) Bartterův sy

- vrozené onemocnění
- **abnormality 3 různých transportních systémů – Na⁺/K⁺/Cl⁻ kotransportér, K⁺/Cl⁻ kanál**

Klinika, dg

- **těžká hypokalemie, alkalóza, zvýšená plazmatická reninová aktivita**, hyperaldosteronismus, **hyperkalciurie**, normální krevní tlak, zvýšená exkrece PGE₂ močí, porucha růstu
- **hypokalemická alkalóza** – také při opakovaném zvracení nebo abúzem laxativ nebo diuretik – pseudo-Bartterův sy

Terapie

- symptomatická – zaměřená na úpravu deplece K⁺

4) Gitelmanův sy

- varianta Bartterova sy – mutace Na⁺/Cl⁻ kotransportér v dist. stočeném kanálku ledvin
- **hypokalemická alkalóza**
- na rozdíl od Bartterova sy **je exkrece kalcia snížena**

5) Nefrogenní diabetes insipidus

- vrozené vzácné, X vázané
- **neodpovídavost tubulů na antidiuretický hormon** (buď mutace genu pro vasopresinový receptor nebo genu pro vodní kanál akvaporin 2)

Klinika, dg

- polyurie, hypernatrémie, hypertermie, ment. retardace
- **krátký konc. pokus adiuretinem**

Terapie

- dostatečná hydratace
- omezení Na, hydrochlorthiazid

Získaný je mnohem častější – při iontových poruchách nebo léčích - lithium

112. UROLITIÁZA

- **přítomnost konkrementů v dutém systému ledvin (nefrolithiáza) nebo v močových cestách = ureterolithiáza, cystolithiáza, uretrolithiáza**
- multifaktoriální onemocnění

- symptom nebo následek celkového onem. látkové výměny, infekce močových cest, anatomických a funkčních odchylek
- po 1. epizodě časté recidivy

Etiologie:

- 1) **Idiopatická**
 - jen přítomnost RF – dieta, příjem tekutin, horké proozy, familiární zátěž
- 2) **Symptomatická**
 - metabolické poruchy – hyperparat., cystinurie, RTA, prim. hyperoxalurie, hyperurikemie
 - komplikace močové infekce – urolytické kmeny Klebsiela, Proteus, Pseudomonas, Mycoplasma, Stapf.
 - z lokálních příčin – cizí těleso v močových cestách, vrozené či získané anomálie močových cest

Patogeneze

- RF:
 - **vnější** – podnebí a geografické podmínky (teplota, vlhkost, dostatek pitné vody), životospráva (tekutiny, příjem makronutrientů, vlákniny), zaměstnání a životní úroveň (fyzická práce, horké proozy, sociální skupina)
 - **vnitřní** – pohlaví a věk (↑ u mužů, růst s věkem), dědičnost a rodinný výskyt
- výsledek **kombinace hypersaturace moči kamenotvornými látkami**, usnadnění jejich tvorby a **nedostatek inhibitorů lithogeneze** (např. citrát, Mg, pyrofosfát, některé glykoproteiny)
- → **teorie vzniku konkrementů** = supersaturace, nukleace homogenní/heterogenní/fixovaná/mikrolity, nárůst a agregace
- kauzální faktory:
 - **nízká diuréza (přesycení moči lirogenními lýtami), vysoká exkrece Ca^{2+} , urátů či oxalátů, abnormální pH moči, nedostatek inhibitorů (citrát, Mg, sulfáty, močové proteiny), cizí tělesa v močových cestách, obstrukce, přítomná "jádra"- usnadňuje precipitaci**

Klinika:

- asymptomatické, nebo trauma sliznic → **mikro i makro hematurie**
- pasáž konkrementů močovými cestami – **renální kolika** = intenzivní přerušovaná bolest v boku s iradiací do třísla
- častá příčina **obstrukce** → následná infekce až urosesps, při bilaterálním postižení až renální insuficience

Dg.:

- pozitivní RA, nízký příjem tekutin, dietní návyky, léky
- vyšetření moči - hematurie
- zobrazovací metody
 - **rtg kontrastní konkrementy (85%)** – obsahují Ca (2/3)– Ca-oxalát, Ca-fosfát, Ca-hydrogen fosfát, Ca-karbonát neobsahující Ca – manganium-amonium fosfát (struvit), cystinové
 - **rtg nekontrastní** – urátové, xantinové
 - **UZ-kameny a dilatace v pánvičce**
 - **CT**
 - **statická a dynamická scintigrafie** pro posouzení funkce
- Analýza a identifikace krystalů
 - IČ spektroskopie, RTG difrakce, polarizační mikroskopie, elektronová mikroskopie
- vyš. odpadů Ca^{2+} , Mg, P, oxalátů, urátů, citrátů, cystinu...
- ph vyšetření čerstvé moči, kulturační vyš.
- vyloučit
 - **prim. hyperparathyroidismus** (je zde hyper Ca^{2+} , hyperkalciurie, hyperfosfaturie event. hypofosfatémie)
 - **dist. renální tub. acidóza**
- nález močové inf.
- vysoké pH moči a odlitkové kameny-struvitové
- (infekční) konkrementy

Metabolické odchylky:

- nejčastěji: **hyperkalciurie** (většinou s normokalcémií)
 - **absorpční** – zvýšená resorpce Ca^{2+} ze střeva
 - **renální**-porucha zpětné resorpce Ca^{2+} v tubulech (méně často)-není ovlivněna dietními faktory, tedy příjmem Ca^{2+}
- **hypocitraturie** - při chron. průjmech, thiazid.diur., dist.tub.ren.acidóza.
- **hyperurikosurie** - disponující f. kalciové litiázy
- **hyperoxalurie** - u 15% pac.,
 - primární – vzácné vrozené onemocnění metabolismu glycinu
 - sekund - u pacientů s poruchou střevní resorpce tuků (biliární obstrukce, chronická pankreatitida, m.Crohn..) – volné MK ve střevě vyvazují Ca^{2+} , které normálně tvoří komplex s oxaláty; volné oxaláty tedy do střeva, vstřebávány

- dále při **zvýšeném přívodu vit C, oxalátů, deficit pyridoxinu, otrava etylénglykolem**
- **struvovité kameny** - NH_3MgPO_4 (fosforečnan hořečnatomonný) precipituje v moči při vysokém pH
 - vyvolají ho některé bakterie (Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, event. E. coli) - tyto ureázou štěpí ureu za vzniku NH_3
- **urátové kameny** – často u pacientů s malou diurézou, nízké pH, event. hyperurikosurie - vzácná
 - hyperurikosurie u myeloproliferativních onemocnění, poruchy metabolismu purinů, chemoterapie
- **cystinové kameny** - u pacientů s cystinurií (vrozené metabolické onemocnění)

oxalátové konkrementy (60-70%)

idiopatická hyperkalciurie, primární hyperparatyreóza, hypocitraturie, hyperoxalurie, hyperurikosurie

urátové (20%)

kyselina močová – pH menší než 5,9

fosfátové (5%)

smíšené (15%)

cystinové (1%)

xantinové

Terapie:

- sanací kamene léčba nekončí, nutná následná konzervativní opatření k úpravě metabolických poruch a rizikových faktorů – metafylaxe (= prevence recidiv - recidivy při metafylaxi 10-15%, bez ní 70%)
 - metafylaxe:
 - nespecifická – příjem tekutin, dietní režim (omezení alkoholu, živočišných bílkovin, solení, zvýšit příjem vlákniny)
 - specifická vychází ze složení kamene:
 - kys. močová – omezení purinů (vnitřnosti, maso, luštěniny, alkohol), alkalizace, alopurinol
 - cystin – penicilamin, kys. askorbová, alkalizace
 - Ca-oxalát a Ca-fosfát – dle metabol. vyšetření
 - struvit a Ca-karbonát = infekční konkrementy
- akutní renální kolika:
 - analgetika, spasmolytika (Algifen, procainum), antiedematika (kortikoidy ...), u dehydratovaného pacienta tekutiny i i.v., event. hospitalizace, jsou-li velké bolesti a zvracení
 - kameny do 4mm obvykle spontánní odchod, nad 8 mm vzácně - extrakorporální litotrypse rázovou vlnou (PEK), uretroskopie, cystoskopie
- chronická terapie:
 - pacienti by měli mít diurézu aspoň 2 l/den
 - metabolické vyšetření u pacientů s recidivující lithiázou a dětí
- **thiazidy** - snižují kalciurii i renální exkreci oxalátů
- **Allopurinol** - hyperurikosurie
- **draselná sůl citrátu** - hypocitraturie
- dlouhodobá **ATB terapie u struvitových konkrementů, event. litotrypse a chir. ter.**
- **cystinová l.** - diuréza aspoň 4l /den, alkalizace moči – až 25g hydrogenuhličnatu denně, omezení Met v potravě, **penicilamin** - **vyvazuje cystin**

113. NÁDORY LEDVIN A VÝVODNÝCH MOČOVÝCH CEST

- primární, sekundární (šíření z okolí per continuitatem nebo krevní cestou)
- Dříve bolest v mesogastriu a lumbální krajině - napínání pouzdra, hmatný tu, makro hematurie
- v současnosti často zachyceny ještě v asymptomatickém stádiu
- často náhodný nález, nebo při dif. dg mikroskopické hematurie

- 2/3 renálních expanzí jsou cysty – jen USG kontroly
- při nejasných nálezech, nebo solidních útvech – CT, MR

BENIGNÍ

- vzácné
- **angiomyolipom, hamartom** (při tuberózní skleróze), **fibrom, hemangiom, leiomyom**
- eventuálně **adenomy do 3.cm**
- **onkocytom** (varianta adenomu **z vmezeř.bb.sběr.kanálek** – ovšem nejistá biologická povaha – doporučována nefrektomie)

KARCINOM LEDVINY (Grawitzův tumor)

- více muži, po 50.r.
- rizikové faktory: kouření, obezita, hypertenze, expozice Cd, vrozené cysty
- genetické faktory – delece na 3. chromozomu
- **adenocarcinom z bb.prox.tubulu**, asi 3% všech malignit (často u pacientů s morbus von Hippel-Lindau, podkovovitá ledvina, AD polycystické ledviny)

Klinika:

- často asymptomatický, 60%=náhodný SONO nález
- dále: bolest, hmatný tu, hematurie
- často paraneoplastické projevy - teploty, anémie, polyglobulie - tedy zvýšené FW, HPT (renin), hyperCa²⁺
- jaterní dysfunkce (i bez klinických meta)
- meta: plíce, kosti, mozek, játra

Prognóza:

- dle rozsahu
- klasif: TNM, **dle Flockse-I-IVb.** 5 let po rad.nefrektomii 50-70% pac. s T1-T2(ohr. na parenchym)

Dg.:

- UZ, IVU, CT včetně kontrastu, MRI, radionuklidová scinti s ^{99m}Tc, DMSA (dimerkaptosukcinát), eventuálně AG, aspirační cytologie
- někdy definitivní dg až při operaci

Terapie:

- primárně chirurgická – radikální nefrektomie
- imunomodulační léčba – INF alfa, v kombinaci s rekombinantním IL-2 (Proleukin), antiangiogenní léčba – monoklonální protilátka proti VEGF (bevacizumab – Avastin); u meta – inhibitory tyrosinkináz – sorafenib (Nexavar) a sunitinib (Sutent)
- u metastazujícího onemocnění – inhibitory tyrosinkináz – sorafenib, sunitinib
- hmatný tu zpravidla inoperabilní

Meta jiných tu do ledvin:

- časté, ale často klinicky němé
- nejčastěji: Ca plic, žaludku, prsu
- lokální propagace colorektální Ca
- Ca pankreatu
- infiltrace ledvin u lymfomů

Děti a adolescenti:

- Wilmsův tu=nefroblastom
 - vrchol ve 3.-4-r., z části AD dědič.
 - známy 2 geny pro WT
 - KLI: často hmatný abd.tu, BB, nechutenství, zvracení, horečka, H-U
 - TER: chir-rozšíř. nefrektomie, CHTER, RTER, resekce solitár.meta
 - Prog:5-leté přež.-90%.

Další mlg tu: sarkomy-vzácně, embryonál. teratom

NÁDORY VÝVODNÝCH CEST MOČOVÝCH

- Nejčastěji se nádory vývodných cest vyskytují v močovém měchýři
- Převážně se jedná o **epitelové nádory vycházející z urotelu**
- Typické pro tyto nádory jsou mnohočetný výskyt (současně i následně) a časté recidivy
- Současná verze **WHO klasifikace** dělí uroteliální nádory na dvě skupiny: neinvazivní uroteliální nádory a invazivní uroteliální karcinom.

Mezi neinvazivní uroteliální nádory se řadí:

- **uroteliální papilom**, vzácný nádor s jemnými papilami krytými mnohvrstevným urotelem, který není možno cytologicky i architektonicky odlišit od normálního urotelu.
- **papilární uroteliální neoplázie nízkého maligního potenciálu** s jemnými papilami krytými hyperplastickým urotelem s minimálními cytologickými atypii.
- **papilární uroteliální karcinom, low grade** má papily kryté pravidelně uspořádaným urotelem s dobře patrnými mírnými nepravidelnostmi v architektuře a cytologii.
- **papilární uroteliální karcinom, high grade** je nádor s větvenými splývajícími papilami, nápadnými nepravidelnostmi architektury, s výraznou jadernou i buněčnou pleomorfii, s četnými mitózami.
- **carcinoma in situ** je plošný neinvazivní nádor s buňkami s cytologickými znaky malignity, odpovídajícími vzhledu high grade karcinomu. 1/3 těchto nádorů přechází v invazivní uroteliální karcinom.

Většina pracovišť používá pro grading papilárních a invazivních uroteliálních lézí starší **klasifikaci dle Ashe** (grade I-IV). Tato klasifikace pohlíží na všechny papilární uroteliální léze jako na karcinomy.

Invazivní uroteliální karcinom se šíří lokálně invazí do stěny močového měchýře (prognosticky důležitá je hloubka invaze), do prostaty, dělohy nebo pochvy, do stěny malé pánve a břišní stěny. Nádor metastazuje do pánevních lymfatických uzlin, do jater a skeletu.

Projevy: hematurie, nechutenství, hubnutí, teploty, anémie

DG – UZ, IVU (vylučovací urografie), CT, MR

Léčba – transuretrální resekce (endoskopicky), radikální cystektomie s derivací moči, paliativní chirurgické postupy. Radioterapie. Chemoterapie – metotrexát + vinblastin + doxorubicin + cisplatina. Imunoterapie – interferon α

114. LEDVINY A HYPERTENZE

- ledviny přispívají k dlouhodobé regulaci krevního tlaku jak exkreční funkcí (vylučování Na a vody), tak svou endokrinní funkcí – produkce reninu (vazokonstrikční) i vazodilatačních látek (prostaglandiny, kalikrein-kininový systém..)
- ledviny se můžou podílet na esenciální hypertenzi tím, že nejsou schopny při opakovaném působení vazokonstrikčních faktorů adekvátně snížit intravaskulární objem
- vzestup tlaku zvyšuje perfuzi ledvin a ledviny mechanismem tlakové natriurézy zvyšují vylučování sodíku a vody a tím se normalizuje krevní tlak
- pouze malá část hypertoniků (4%) má primární renální onemocnění
- naopak při chorobách ledvin je sekundární hypertenze častá, ta pak přispívá k progresi CHRI
- cílový krevní tlak je u pacientů s renálním onemocněním nižší než u běžné populace

A) Hypertenzní nefropatie (nefroskleróza)

- hypertrofie lamina media renálních arteriol v důsledku zmnožení kolagenu → arteriolární lumen se zužuje, periferní cévní rezistence se zvyšuje
- diagnostika – dlouhotrvající HT, snížená GF, proteinurie pod 1g/24h, při UZ mírně zmenšené ledviny

Benigní nefroskleróza

- 15 % léčených hypertoniků
- klinicky se může projevovat poruchou koncentračních schopností ledvin s nykturií, hyperurikémií, mikroalbuminurií nebo malou proteinurií
- ledviny jsou zmenšené
- hypertenzní změny na tepnách, hyalinóza af. a., FSGS, atrofie tubulů, fibróza IST
- patogeneze
 - **hypertenzi indukovaná konstrikce aferentních arteriol a následná ischemie ledvin**
 - riziko vývoje CHRI – ale je relativně nízké
- dg
 - proteinurie u pacienta s esenciální hypertenzí
 - vyloučit ischemickou nefropatii
- terapie
 - zvýšení pohybové aktivity, restrikce bílkovin na 0,8 g/kg, omezení spotřeby NaCl
 - korekce hypertenze ACEi
 - léčba nefrotické proteinurie ACEi + sartany, léčba hyperlipidémie (statiny), hyperurikémie (inhibitory xantinoxidázy), ovlivnění hyperhomocytseimie (kys. listová)

Maligní nefroskleróza

- 1% hypertoniků
- patogeneze
 - **selhání renální autoregulace při těžké hypertenzi** s hypertenzním poškozením glomerulů a renálního intersticia
- klinika
 - extrarenální projevy MH – bolesti hlavy, poruchy vědomí, poruchy vizu, dušnost až plicní edém
 - větší proteinurie
 - erytrocyturie
 - hyalinní a erytrocytární válce v moči
 - rychlý pokles GF
 - zvýš. plazm. reninová aktivita, plazmatický aldosteron – hypoklémie
 - fibrinoidní nekróza aferentní arterioly
- terapie
 - hospitalizace
 - antihypertenziva i.v.
 - někdy přechodná dialýza
 - část nemocných může pogredovat i do terminálního selhání – ačkoli mají dobrý monitorovaný tlak

B) Renovaskulární hypertenze

- má hypertenzní a ischemickou složku
- etiologie, patogeneze
 - **fibromuskulární dysplazie** – nejčastěji u mladých žen
 - **aterosklerotická stenóza**
 - **stenóza renální tepny vyvolaná aterosklerózou je příčinou asi 60 – 97%** všech lézí vedoucích k ischemii ledvin – **ischemická nefropatie** – může vést až k term. selhání (je to 15 – 16 % z term. selhání)
 - lepší název by byl aterosklerotická nefropatie
 - často skleróza pocházející z aorty – u odstupů renálek
- klinika
 - může být mírná hypertenze
 - náhlé zhoršení a výrazné kolísání KT
 - změny na očním pozadí
 - recidivy plicního edému
- dg
 - USG, Doppler, spirální CT angio, MR angio, scinti
- terapie
 - revaskularizace chirurgicky nebo angioplastikou
 - zpomalit progresi
 - hypolipidemická léčba

C) Renální parenchymatózní hypertenze

- **u nemocných s chronickou glomerulonefritidou**
- IgA nefropatie, FSGS, membranózní nefropatie, membranoproliferativní GN
- nízký výskyt u těžkých a rychle progredujících glomerulonefritid
- TIN – 1/3
- polycystózy – 75 % případů
- renální selhání – terminální 85%
- unilaterální renoparenchymatózní onemocnění – u mladých, dětí, aktivace RAAs
- terapie
 - antihypertenziva – ACEi, sartany
 - do 125/75

D) Hypertenze a progresi CHRI

- rychlost progresi koreluje s proteinurií
- chronické nefropatie – do 130/80
- u proteinurie – do 125/75
- **ACEi – zpomalují progresi CHRI u pac. s diabetickou nefropatií ve fázi MAU i manifestní proteinurie a také u pac. s nediabetickým postihem ledvin**

115. AKUTNÍ SELHÁNÍ LEDVIN

ASL je náhly, často reverzibilní pokles vylučovací a metabolické funkce ledvin, který je ve své těžší formě spojen s výrazným poklesem diurézy (oligoanurická forma ASL)

- podle velikosti diurézy rozlišujeme oligurické a neoligurické ASL

Oligurie = diuréza < 300 ml/den

Anurie = diuréza < 100 ml/den

Neoligoanurické ASL je spojeno s těžkým poklesem renálních funkcí, avšak diuréza je zachována v důsledku reziduální funkce v zachovalých okřscích renální tkáně

3. stádia selhání ledvin:

I. stadium

zvýšení kreatininu o 50% nebo o 30 $\mu\text{mol/l}$

a/nebo pokles diurézy < 0.5 ml/kg/hod po dobu > 6 hodin

II. stadium

zvýšení kreatininu o 100%

a/nebo pokles diurézy < 0.5 ml/kg/hod po dobu > 12 hodin

III. stadium

zvýšení kreatininu o 200% nebo kreatininémie > 350 $\mu\text{mol/l}$

a/nebo pokles diurézy < 0.5 ml/kg/hod po dobu > 24 hodin nebo anurie > 12 hodin

- biomarkery – Kim-1, cystatin C, IL-18

Klasifikace ASL

- RIFLE

- **R** – risk
- **I** – injury
- **F** – failure
- **L** – loss of kidney function
- **E** – end stage kidney disease

Rizikové faktory pro vznik akutního selhání ledvin

- | | |
|------------------------|---|
| - Sepsa | - Léčba aminoglykosidovými antibiotiky |
| - Hypovolemie | - Léčba cytostatiky |
| - Akutní pankreatitida | - Umělá ventilace při respiračním selhání |
| - Rhabdomyolýza | - I.v. podání kontrastních látek |
| - Hemolýza | - Diabetes mellitus |
| - Jaterní insuficience | - Paraproteinémie |

Patofyziologické faktory ASL

- **Pokles průtoku krve kortikální vrstvou ledviny**
- Změna permeability glomerulární bazální membrány
- Tubulární reflux filtrátu
- Obstrukce tubulů

Příčiny ASL

- **Prerenální** (renální hypoperfúze) – nejč.
- **Renální** (primární poškození ledvinného parenchymu) – nejméně časté, ale má nejhorší prognózu
- **Postrenální** (urologické, při obstrukci močových cest) – prognóza záleží na délce trvání obstrukce

ASL prerenální etiologie

- hypoperfúze ledvin s výraznou redukcí funkčního průtoku nezbytného k zajištění vyloučení katabolitů
- nutriční část není postižena
- funkční postižení s možností reparace stavu po obnovení adekvátního krevního průtoku
- přetrvávání ischemie nakonec vede k poškození renálního parenchymu a vzniku akutní tubulární nekrózy
- Příčiny:
 - **Snížení efektivního intravaskulárního objemu**

Objemová deplece

- krevní ztráty
- GIT ztráty (zvracení, průjmy, sondy, drény)
- renální ztráty (diuretika, polyurické stavy)
- ztráty rannými plochami/kůží (popáleniny, pocení)

Objemová redistribuce

- přesun tekutin do třetího prostoru (pankreatitida, ascites, peritonitida, nefrotický syndrom)
- periferní vasodilatace (seps, antihypertenziva)
- snížení srdečního výdeje – městnání, kardiomyopatie, IM, tamponáda
- porucha intarenální hemodynamiky – NSAID, ACEI
- renovaskulární obstrukce – atero., trombóza, vaskulitida, zevní komprese
- projevy – známky deplece extracelulární tekutiny – žízeň, ortostatická hypotenze, tachykardie, suché sliznice, snížený kožní turgor...
- DG – močový sediment je chudý (acelulární), mohou být přítomny krystaly
- dif dg prerenální a renální
 - spec hm. nad 1020 x 1010
 - FENa (frakční exkrece Na) pod 1 x nad 3

ASL z primárně renálních příčin

- důsledek přímého poškození parenchymu ledvin, nejčastěji ischemické nebo toxické poškození, které vede k nekróze tubulárních buněk → akutní tubulární nekróza
- příčiny:
 - z tubulárních příčin
 - akutní tubulární nekróza – 60% všech ASL
 - ischemie, septický stav, nefrotoxicita (ATB, cytostatika, těžké kovy, radiokontrastní látky, rhabdomyolýza), v rámci těhotenství a porodu
 - tubulární obstrukce – akutní urátová nefropatie, depozice proteinů
 - na podkladě intersticiálního poškození
 - poléková akutní IS nefritida - ATB, diuretika, antiflogistika, postižení IS u hemoblastóz a systémových chorob (SLE, myelo- a lymfoproliferativní choroby), akutní IS infekční nefritidy
 - v důsledku glomerulární a vaskulární léze
 - ischemické ASL – hypovolemická šok, protražovaná hypotenze, neustupuje po odstranění vyvolávající příčiny (na rozdíl od prerenálního ASL)
 - Akutní poststreptokoková GN, ostatní akutní postinfekční GN
 - Rychle progredující GN
 - Primární systémové vaskulitidy, primární chronické glomerulopatie
 - Sekundární chronické glomerulopatie
 - Maligní hypertenze (primární a sekundární)
- projevy – podobné prerenálnímu ASL
- terapie – korekce hypovolemie (+mannitol)
 - léčba hyperkalémie (např. urgentní hemodialýza)
 - dietoterapie – zábrana rozvoji katabolismu a ketoacidózy
 - parenterální výživa do ČŽ
 - dialýza

ASL z postrenálních příčin

- příčiny:
 - **Konkrementy** (cave solitární ledvina)
 - **Prostata** (hypertrofie, tumor, zánět, litiáza)
 - **Tumory** (pánvička, ureter, měchýř, útlak z okolí)
 - **Nekróza papily** (analgetika, urátová nefropatie, diabetes)
 - **Ligatura močovodu** (gynekologická a chirurgická kompl.)
 - **Retroperitoneální hematoma** (trauma, operace)
 - **Urologické vyšetření** (edém sliznic, kontrastní látka)
 - **Retroperitoneální fibróza**
 - **Velká krevní koagula a nekrotické tkáně** (biopsie, operace, nekrózy)
 - **Lymfokéla** (operace, transplantace)
 - **Atonie a ruptura močového měchýře**
- jedna ledvina je schopna zajistit veškeré funkce, proto se předpokládá postižení obou ledvin, nebo jedné solitární ledviny

Nefropatie vyvolaná myoglobinurií

Etiologie

- Požití většího množství etylalkoholu
- Podchlazení
- Tlakové nekrózy kosterního svalstva
- Traumatické poškození kosterního svalstva
- Léky (statiny) a toxiny
- Metabolické myopatie
- Extrémní tělesná námaha
- Infekce (včetně HIV)
- Kóma, imobilizace

Patogeneza

- **Pokles renální perfuze při poklesu intravazálního objemu, který vede k aktivaci renin-angiotenzinového systému**
- K renální vazokonstrikci přispívá také **vazba vazodilataci působícího NO na myoglobin**
- Tvorba **odlitků** v ledvinových tubulech
- **Toxický vliv hemové složky** na ledvinové tubuly v důsledku poškození lipidových struktur buněčné membrány lipoperoxidací

Diagnostika rhabdomyolýzy

- **Klinický obraz:** Ztuhlé a bolestivé svaly, otok svalů, svalová slabost
- **Laboratorní nálezy:** **↑ myoglobin, myoglobinurie** (při pH moče < 5.6 se myoglobin mění na toxický hematin), ↑ urea, ↑ kreatinin, ↑ CPK, ↑ LDH, hyperkalémie, hypokalcémie, hyperfosfatémie
- **EMG** (svalová léze)
- **Histologické vyšetření svalu**

Léčebná opatření

- Infuze krystaloidů s cílem **udržovat diurézu nad 300 ml/hod**. Není-li diuretická odpověď podává se **Furosemid** ve vysokých dávkách
- Alkalizace moči **infuzemi hydrokarbonátu** sodného („bikarbonátová diuréza“ má ochranný vliv především při tubulárních lézích v důsledku rhabdomyolýzy nebo hemolýzy)
- Léčba hyperkalémie
- Hemoeliminační léčba
- Parenterální nebo enterální výživa
- Prevence a léčba komplikujících infekcí

Kontrastní látkou indukovaná nefropatie

Definice

- **Akutní zhoršení renální funkce** kvalifikované buď absolutním zvýšením hladiny kreatininu v séru **o více než 44.2 μmol/l**, nebo relativním zvýšením o více než 25% nad hodnotu před podáním kontrastní látky
- **Akutní vzestup kreatininu v séru během 24-48 hodin, s maximem po 3-5 dnech po podání kontrastní látky**
- Vyloučení jiných příčin renálního selhání
- Vzhledem k rozvoji cévní chirurgie a intervenční kardiologie případů kontrastové nefropatie přibývá

Patogeneza

- **Intrarenální vasokonstrikce vedoucí k ischemii dřevných struktur**
- **Přímá toxicita** kontrastní látky na buňky proximálního tubulu
- Intratubulární obstrukce
- Poškození tkáně volnými kyslíkovými radikály
- Indukce apoptózy
- Po podání ionických radikontrastních látek dochází ke krátkodobé (minuty) vazodilataci, která je následována silnou, několik hodin trvající vazokonstrikcí s prolongovaným snížením krevního průtoku a glomerulární filtrace
- Hlavním místem poškození renální tkáně je **zevní zóna dřene**, jde tedy o **nefrotoxickou akutní tubulární nekrózu**

Rizikové faktory kontrastové nefropatie

Rizikové faktory ze strany pacienta

- Věk (< 70 let)
- **Pohlaví (ženy)**
- Preexistující renální onemocnění (**nejzávažnější rizikový faktor**)
- Diabetes mellitus (**zvýšení rizika 2 x**)
- Snížená ejekční frakce
- Riziková medikace
- Nízká hladina albuminu a natria v séru
- Mnohočetný myelom

Rizikové faktory ze strany kontrastní látky

- Osmolalita
1.G. = vysokoosmolální (1 500 -1 800 mOsm/kg)

2.G.= nízkosmolální (780 mOsm/kg)

3.G = izosmolální

- Neionizované KL mají menší toxicitu než ionizované
- Dávka KL (za bezpečnou se považuje **dávka do 70 ml**, dávka nad 5 ml/kg je považována za rizikovou)

Preventivní a léčebná opatření

- Nepatří-li pacient do rizikové skupiny, **není třeba** provádět žádná specifická opatření
- Korekce všech ovlivnitelných rizikových faktorů
- Dostatečná hydratace a úprava případné intravazální hypovolémie
- Úprava medikace před podáním radiokontrastní látky (**cave léky, které omezují krevní průtok ledvinami - NSA, aminoglykosidy, ACE-inhibitory**)
- Preference neionických látek s nízkou osmolalitou
- Podání N-acetylcysteinu před aplikací radiokontrastní látky

N - acetylcestein (NAC)

- Antioxidační látka, která **ovlivňuje intracelulární mechanismy buněčného stresu a zvyšuje tvorbu NO (vasodilatační efekt)**
- Snižuje apoptózu a nekrózu tubulárních buněk
- Indikace NAC v nefrologii: **Prevence rentgen kontrastní nefropatie**, intoxikace paracetamolem, prevence ischemicko-reperfúzního poškození
- Dávkování: 600-1 200 mg i.v. nebo per os před rtg vyšetřením

Eliminační metody

- Hemodialýza je považována za **neúčinnou**
(Patogeneticky nejdůležitější jsou změny hemodynamiky, které nastupují bezprostředně po podání kontrastní látky, a proto není následné provedení HD s cílem odstranění kontrastní látky z krevního kompartmentu účinné)
- **Profylaktická hemofiltrace** snižuje riziko rozvoje kontrastové nefropatie zejména u nemocných s preexistující CHRI a u kardiaků ohrožených vznikem plicního edému.
- Provedení hemofiltrace odstraňuje KL, vede k optimalizaci hydratace a ke stabilizaci cirkulace

Vyšetřovací postup u ASL

- **Anamnéza**
operace, trauma, gravidita, šok, toxické látky, transfuze krve, aplikace kontrastní látky, nefrotoxické léky atd.
- **Fyzikální vyšetření**
P, TK, hydratace, vyšetření per rectum
- **Laboratorní vyšetření**
Na, K, Ca, P, urea, kreatinin, osmolalita, glykémie, Astrup, KO, spec. hmotnost moče, Na v moči/24 hod., U_{kr}/P_{kr} , FE_{Na}
- **Rozbor moče**
diuréza, moč chemicky + sediment, K, Na, urea, kreatinin, osmolalita
- **Centrální žilní tlak** – posouzení hydratace pacienta, HDŽ a DDŽ katetr jugulárnou, femorálkou ...
- **Sonografie ledvin**
- **Hospitalizace na JIP**
močový katetr, bilanční monitorování

Fáze ASL

1. Fáze iniciálního poškození = insult

2. Fáze časně diurézy (diuréza přesahuje 300 ml/den, nízká úroveň GF, vysoká hladina dusíkatých katabolitů)

3. Fáze pozdní diurézy (polyurie, pokles hladiny dusíkatých katabolitů, postupná normalizace GF)

4. Fáze reparace (normalizace glomerulární a následně i tubulární funkce - **porucha koncen. schopnosti přetrvává 3-12 měsíců**)

Komplikace ASL

1. Orgánové komplikace

- **postižení gastrointestinálního traktu** - stresový ulcus, erozivní gastritida, enteroragie
- **uremická perikarditida** - příznak nedostatečné léčby, nebezpečí rychlého vzniku hemoragického exudátu, s rizikem tamponády, nezbytné jsou pravidelné echokardiografické kontroly
- **hematologické komplikace** - anémie (hemodiluce, hemolýza, krvácení), trombocytopenie, trombocytopenie, poruchy koagulačních faktorů (seps, léky, toxiny, DIC)
- **neurologické poruchy** - letargie, somnolence, zvýšená dráždivost, zmatenost, křeče

2. Metabolické komplikace

3. Infekční komplikace

Léčebné postupy při ASL

- **Zvládnutí život ohrožujících stavů a komplikací ASL**
- Odstranění vyvolávající příčiny ASL a zvládnutí komplikací
- Konzervativní léčba, tekutiny dle bilance a CVT, Dopamin (2-4 µg/kg/min.), Furosemid (max dávka 1 g/den, oto-nefrotoxicita)
- Úprava poruch iontového hospodářství
- Zajištění potřeby živin a energie
 - o Energie 167 – 209 kJ/kg/den (40-50 kcal)
 - o Bílkoviny 0,8 – 1,2 g/kg/den
 - o Cukry 6 – 8 g glukózy/kg/den
 - o Tuky 1 g tuku/kg/den
- **Substitute stopových prvků a vitaminů** jen při dlouhodobé parent. výživě (výživa parenterální, enterální a perorální)
- Léčba komplikací ASL
- Dialyzační techniky (CAVH, CVVH, hemodialýza, hemofiltrace, peritoneální dialýza)

Indikace k dialýze u ASL

- **Klinicky vyjádřená uremie (zvracení, průjem, krvácivé komplikace)**
- Hyperhydratace
- Oligoanurie > 3 dny
- Těžká metabolická acidóza
- Hyperkalémie > 6 mmol/l
- Urea > 35 mmol/l
- Kreatinin > 600 µmol/l
- Hyperkalcémie > 4,5 mmol/l
- Hyperurikémie > 1000 µmol/l

Prognostické faktory ASL

- Etiologie ASL
- Stupeň poškození ledvin (oligurie, kreatinin, frekvence dialýz)
- Počet a stupeň současně postižených orgánů
- Věk
- Preexistující choroby (diabetes, ICHS, jaterní leze)
- Komplikace
 - **infekční** (septikémie, plicní infekce, uroinfekce)
 - **metabolické** (katabolismus, dehydratace, iontový rozvrat)
 - **orgánové** (kardiorespirační selhání, GIT komplikace, poruchy CNS, pankreatitida, popáleniny)

116. CHRONICKÉ SELHÁNÍ LEDVIN

Chronické selhání ledvin (CHSL) - Základní pojmy

1. Snížená funkce ledvin (GF 25-75% norm. hodnot)

2. Chronická renální insuficience (GF 20-25% norm. hodnot)

Dochází k výrazným změnám ve složení ECT a ke změnám v metabolicko-endokrinní funkci ledvin. Změny jsou **vystupňovány při zátěži** organismu (trauma, operace, infekce, dehydratace atd.)

3. Chronické selhání ledvin (GF nižší než 20% norm. hodnot)

Funkce ledvin je snížena tak, že **nejdou schopny udržet normální složení vnitřního prostředí ani za bazálních podmínek**, speciálních dietních a medikamentózních opatření a vyrovnané metabolické situace organismu

4. Uremický syndrom

Soubor klinických příznaků které **mohou, ale nemusejí provázet CHSL** (nauzea, zvracení, krvavé průjmy, polyneuropatie, perikarditida, poruchy vědomí atd.)

Stádia chronických chorob ledvin (NKF - K/DOQI 2002)

1.	Poškození ledvin s normální nebo zvýšenou GF	<u>GF > 1,5 ml/s</u>
2.	Poškození ledvin s mírným poklesem GF	GF 1 -1,5 ml/s
3.	Střední pokles GF	GF 0,5 -1 ml/s
4.	Těžký pokles GF (predialyzační stádium)	GF 0,25 - 0,5 ml/s
5.	Renální selhání	GF < 0,25 ml/s

Kalkulace GF pomocí predikčních formulí

Formule Cockrofta a Gaulta, MDRD formule, Nankivellova formule

Jednoduché hodnocení renální funkce pomocí S_{kr}

- Lehký stupeň CHRI - S_{kr} 150-250 $\mu\text{mol/l}$
- Těžký stupeň CHRI - S_{kr} 250-400 $\mu\text{mol/l}$
- Chronické selhání ledvin - S_{kr} > 400 $\mu\text{mol/l}$

Epidemiologie CHSL

- V současné době žije v ČR asi **7- 8 tisíc nemocných** s CHSL vyžadujících některou z metod náhrady funkce ledvin
- Tito nemocní představují asi 0.07-0.08 % celkové populace ČR
- Náklady na léčbu těchto nemocných jsou velmi vysoké a dosahují asi 1-2% všech nákladů vynaložených na zdravotní péči

Příčiny chronického selhání ledvin

- Diabetická nefropatie
- Ischemická choroba ledvin
- Primární a sekundární glomerulopatie
- Chronické tubulointersticiální nefritidy
- Polycystická choroba ledvin
- Myelomová ledvina
- Hereditární nefritidy
- Vaskulární nefroskleróza
- Ostatní nefropatie

RF

- diabetes, arteriální hypertenze, KV choroby, kouření obezita, hyperlipidemie, ...

Faktory progresu chronických onemocnění ledvin

- **Zánik nefronů** podmíněný základním patologickým procesem.
- Zánik nefronů podmíněný sekundární arteriální hypertenzí.
- **Při určitém poklesu počtu nefronů podmíněném základním onemocněním dochází k progresi CHRI nezávisle na primárním patologickém procesu.**

Po zániku významného množství nefronů dochází v reziduálních nefronech k **funkčním a morfologickým změnám**. Tyto změny jsou zpočátku pozitivní a umožňují zvýšení výkonu zbytkových nefronů. V reziduálních nefronech dochází k **převažující dilataci aferentní arterioly** s intraglomerulární hypertenzí, průtok plazmy a glomerulární filtrace v jednotlivém nefronu se zvyšuje. Zbytkové glomeruly **hypertrofují** (aktivace růstových faktorů – PDGF, IL-1, AG-II, TGFB, TNF). Tubulární buňky reziduálních nefronů jsou vystaveny **větší metabolické zátěži** (funkční adaptace reziduálních nefronů). Zvýšená zátěž zbytkových nefronů **postupně vede ke zmnžení mezangiální matrix**, rozvoji **intersticiální fibrózy** (ET-1) a **výsledkem je nakonec další redukce počtu fungujících nefronů v důsledku glomerulární sklerózy**.

Funkční adaptace reziduálních nefronů

Adaptační změny reziduálních nefronů umožňují zachování vnitřního prostředí při značném snížení GF. Dochází ke **změnám intenzity tubulárních transportních procesů**, které umožňují zejména udržení vyrovnaného sodíkového, draslíkového a vodního metabolismu. Tyto změny spočívají ve **snížení tubulární resorpce**, resp. ve **zvýšení tubulární sekrece řady látek**. Intenzitu tubulárních transportních procesů lze klinicky zjišťovat měřením **frakčních exkrecí (FE)** sledované látky. Hodnota FE_x udává, jaká část z profiltrovaného množství látky x je vyloučena do definitivní moči.

Výpočet frakční exkrece

$$FE_x = \frac{U_x / P_x}{U_{Kr} / P_{Kr}}$$

Maximální hodnoty FE některých látek:

FE_{Na}	25 – 30 %	(norma 0,4 – 1,25 %)
FE_K	150 – 200 %	(norma 4 – 19 %)
FE_{osm}	30 – 35 %	(norma do 3,5 %)
FE_{H_2O}	30 – 35 %	
FE_{urea}	90 – 100 %	

Poruchy metabolismu bílkovin a aminokyselin

- Nižší přívod bílkovin potravou (malnutrice)
- Snížení tvorby bílkovin ve svalech (rezervoár AK)
- **Lepší využití aminokyselin** (zvýšená aktivita proteosyntetických enzymů v játrech a snížená aktivita enzymů ureového cyklu)
- Vysoká **reutilizace dusíku močoviny** (30-40%)
- **Zvýšené vylučování močoviny extrarenálními cestami** (stolicí a kůží)
- Snížení extracelulárních i celkových zásob albuminu
- Změny intracelulárních hladin AK ve tkáních i v plazmě

Poruchy metabolismu sacharidů

- **Zvýšení glykemie na lačno** (30 % nemocných)
- Porucha glukózové tolerance při oGTT (60% nemocných)
- **Zvýšení hladiny inzulinu v důsledku periferní tkáňové rezistence** (postreceptorový defekt)
- Sekrece inzulinu je navíc stimulována zvýšenou sérovou koncentrací kalia (inzulin zvyšuje vstup kalia do buněk)
- Blokáda glykolýzy
- Inhibice utilizace glukózy

Poruchy metabolismu lipidů

- **Hyperlipoproteinémie** se vyskytuje při poklesu GF pod 1 ml/s až u 70% nemocných
- Patogeneza této sekundární hyperlipoproteinémie je komplexní povahy (porušené odbourávání, zvýšená tvorba)
- Hodnoty celkového cholesterolu jsou většinou v normě nebo jsou lehce zvýšeny
- Hodnoty **VLDL a LDL jsou zvýšeny, hodnoty HDL sníženy**
- Hodnoty celkových triacylglycerolů jsou zvýšeny
- Celkový apo - A a celkový apo - C jsou sníženy
- Celkový apo - B a celkový apo - E jsou zvýšeny

Poruchy acidobazické rovnováhy (metabolická acidóza)

- **Retence fosfátů a sulfátů** v důsledku poklesu GF
- **Porucha syntézy amoniaku** v tubulárních buňkách
- **Kompenzační mechanismy (sekrece H^+ v reziduálních nefronech a zvýšení nabídky fosfátů do tubulárního lumen)** obvykle postačují k udržení ABR do poklesu GF na 0,24 – 0,33 ml/s.
- **Metab. acidóza** ($BE > -5$ mmol/l) zvyšuje intenzitu katabolických procesů a urychluje rozvoj **renální osteopatie**.

Klinické projevy CHRI a CHSL

- asymptomatický průběh, náhodné zjištění
- art. hypertenze (bolesti hlavy, zrakové obtíže)
- otoky, dušnost (hypervolémie, metab. acidóza, anemie)
- únava (anemie ← nedostatek erytropoetinu, hemodialýza, deficit železa, infekce, záněty, ...)
- polyurie, polydypsie
- krvácivost (epistaxe, snadná tvorba modřin, krvácení z dásní)
- GIT příznaky (anorexie, nauzea, zvracení, průjem, pankreatitida, krvácení do GIT)
- uremická perikarditida
- zvýšený sklon k infekcím
- uremická encefalopatie (poruchy koncentrace, nespavost, apatie, neklid, tremor)

- periferní neuropatie (paresthesie v končetinách, parézy, atrofie svalů, myoklonus)
- autonomní neuropatie (posturální hypotenze, poruchy vyprazdňování žaludku, nemá ischemie myokardu)
- poruchy štítné žlázy – kce anorganického jodu se v plazmě zvyšuje podle snižování GF
- endokrinní poruchy – snížené odbourávání inzulínu, akumulace serotoninu, zvýšená hladina prolaktinu, pokles estrogen...
- MBD-CKD – minerálová a kostní nemoc při chronickém selhání ledvin
 - snížení vylučování P ledvinami v důsledku poklesu GF → stimulace příštítných tělísek,
 - abnormální metabolismus Ca, P, parathormonu, vitamínu D
→ renální osteopatie + změny KV systému a cévní kalcifikace
 - **kostně cévní nemoc** – vznik arteriálních kalcifikací je aktivní proces podobný formování kosti → **Extraoseální kalcifikace** – ve stěnách cév, periartikulárně, v kůži a podkoží, spojivky, rohovka (syndrom červených očí), viscerální kalcifikace (chlopně, plíce atd.), chondrokalcinóza
 - renální osteopatie (svědění kůže, bolesti kostí, kloubů a svalů, kachní chůze, ruptury šlach, viscerální a extraviscerální kalcifikace)

Terapie renální osteopatie – úspěch max u 1/3 pacientů

Léčba musí být zahájena včas, již v predialyzačním období

- **Úprava koncentrace vápníku** v krvi (suplementace kalcia)
- **Korekce fosfatémie** (dieta, častější a účinnější, resp. adekvátní dialýzy, CaCO₃, Renagel, Fosrenol)
- Substituce **chybějícího aktivního vitamínu D3** (Rocaltrol, AlfaD3, Calciject-calcitriol, Zemplar- parikalcitol)
- Kalcimimetika (MIMPARA - cinacalcet hydrochlorid)
- **Parathyreoidektomie** - totální, totální s autoimplantací, subtotální
 - Je obvykle nutná, je-li **PTH > 1000 pg/ml**, má-li tělísko **větší průměr než 1 cm nebo objem větší než 0,5 cm³**
- Doporučení pro léčbu poruch fosfokalciového metabolismu u chronického selhání ledvin podle NKF- KDoporučení vycházejí z „evidence-based“ medicíny
- Porucha fosfokalciového metabolismu je prokazatelný rizikový faktor kardiovaskulární morbidity a mortality (kostně - cévní sy)
- **Doporučené cílové hodnoty:**

kalcium 2,1 - 2,4 mmol/l

fosfor 1,1 - 1,8 mmol/l

parathormon 150 – 300 pg/ml

Komplikace chronického selhání ledvin

- **Kardiovaskulární komplikace** (Arteriální hypertenze, ICHS, uremická perikarditida, bakteriální endokarditida)
- **Gastrointestinální komplikace** (Nechutenství, nauzea, zvracení, zácpa, **chronická gastritis**, vředová choroba, divertikulóza, divertikulitida, hepatopatie, ascites, pankreatitida)
- **Plicní komplikace** (Plicní edém, fluidothorax, chronická fibrózní pleuritida)
- **Urogenitální komplikace** (Infekce, urolitiasa, získaná cystická choroba ledvin, impotence, poruchy menstruačního cyklu)
- **Infekční komplikace** (Porucha buněčné i humorální imunity)
- **Kožní komplikace** (Pruritus, suchá kůže, impetigo, ekzém)
- **Kostní a kloubní komplikace** (Renální osteopatie, amyloidóza β₂M, demineralizace skeletu, aluminiová osteopatie)
- **Hematologické komplikace** (Renální anémie, krvácivá diatéza, sklon k trombózám)
- **Neurologické komplikace** (Encefalopatie, neuropatie)
- **Metabolické a endokrinní komplikace** (Malnutrice, poruchy funkce štítné žlázy a jiných endokrinních orgánů)
- **Psychosociální komplikace**

Kardiovaskulární komplikace CHSL

1. Hypertrofie levé komory srdeční (75% nem. zahajujících PDL) – hypertrofická a dilatační kardiomyopatie

Příčiny morfologických změn a funkčních poruch LKS:

- arteriální hypertenze (90% nemocných s CHSL),
- věkový faktor
- sekundární anémie
- hyperhydratace (objemové přetížení)
- arteriovenózní pístěť
- hyperparathyreóza
- uremické toxiny

2. Ischemická choroba srdeční (40% dial. populace)

Kromě faktorů známých u normální populace se uplatňuje i řada faktorů specifických pro CHSL (**dysfibrinogenémie, hypofibrinolýza, zvýšená hladina homocysteinu, oxidační stres, specifické změny lipidového spektra, bioinkompatibilita mimotělního oběhu, atd.**)

Stupeň AS dialyzovaných osob odpovídá nálezům běžným u jedinců, kteří jsou cca o 20 let starší

3. Srdeční arytmie

Zvýšený výskyt oproti normál. populaci, incidence asi 10%

Supraventrikulární arytmie 80%

Komorové arytmie 20%

Arytmie jsou důsledkem **změn hydratace a koncentrace iontů**, event. proběhlých perikarditid a ICHS (zejména ischemie myokardu v rámci intradialyzační hypotenze)

4. Uremická perikarditida je vzácná, častěji se dnes u nemocných s CHSL vyskytuje perikarditida infekční etiologie

Doporučení pro léčbu anemie u chronických onemocnění ledvin (EBPG, NKF- K/DOQI)

- Anemie snižuje kvalitu života, zvyšuje riziko kardiovaskulárních komplikací a přispívá k progresi chronické renální insuficience
- Léčba by měla být zahájena při poklesu **Hb pod 110g (Ht < 33%)**
- Podmínkou léčby erytropoézu stimulujícími látkami je **dostatek zásobního a funkčního železa**
 - saturace transferinu > 20%
 - koncentrace ferritinu v séru >200µg/l

Erytropoézu stimulující látky (ESA)

- **1. generace (erytropoetiny)**
rHu EPO, epoetin: Epoetin α - Eprex
 Epoetin β - NeoRecormon
- **2. generace (analoga erytropoetinu)**
Darbepoetin: Aranesp
Větší stupeň glykosylace, asi 3x delší biologický poločas než EPO (25,3 hod.)
- **3. generace (EPO mimetika)**
CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) - Epoetin β modifikovaný pegylací. **Tato modifikace vede k dlouhodobé stimulaci receptoru pro EPO, eliminační poločas asi 140 hod.**

Hlavní zásady konzervativní léčby CHRI

1. **Léčba arteriální hypertenze**
2. **Úprava příjmu bílkovin a energie** (nízkobílkovinné diety, ketoanaloga esenc. aminokyselin- KETOSTERIL)
3. **Úprava příjmu tekutin a natria** (vyrovnaná bilance, furosemid)
4. **Úprava příjmu kalia** (furosemid, iontoměniče - RESONIUM)
5. **Úprava acidobazické rovnováhy (NaHCO₃)**
6. **Úprava poruch kalciofosfátového metabolismu** (dieta, CaCO₃, preparáty vitamínu D, Mimpara)
7. **Úprava krevního obrazu** (kys. listová, pyridoxin, preparáty železa, erytropoézu stimulující přípravky- rHuEPO (EPREX, NeoRecormon) darbepoetin (ARANESP)
8. **Korekce hyperurikémie (inhibitory xantinoxidázy- MILURIT)**

117. OČIŠŤOVACÍ METODY (HEMODIALÝZA, PERITONEÁLNÍ DIALÝZA, KONTINUÁLNÍ METODY, HEMOPERFUZE, PLASMAFERÉZA)

- hlavní funkcí ledvin je eliminace odpadových produktů dusíkového metabolismu a udržení stálého vnitřního prostředí, odstranění nadbytečné vody
- dialýzou nelze nahradit endokrinní fce ledvin
- metody náhrady funkce umožňují nemocným se selháním ledvin přežít
- nejužívanější je hemodialýza
- metody očišťování krve – extra- a intrakorporální (peritoneální hemodialýza)

Hemodialýza = extrakorporální eliminační metoda

- „umělá ledvina“
- mimotělní očišťování krve, která přichází do styku s cizím materiálem, je proto nutná antikoagulační terapie (heparin)
- u nemocných s krvácivými projevy je nutno provádět bezheparinovou hemodialýzu, kdy je dialyzátor každých 15-30 minut proplachován fyziologickým roztokem
- akutní x chronická
- intermitentní x kontinuální

Technické aspekty

- princip **difúze** (*spontánní pasivní transport = malé molekuly na základě koncentračního gradientu oběma směry*)
 - rychlost difúze závisí na:
 - koncentračním gradientu mezi roztoky, které membrána odděluje
 - molekulové hmotnosti látek
 - permeabilitě membrány
- princip **konvekce** – odstraňování větších molekul, splavování rozpuštěných látek spolu s rozpouštědlem → **filtrace**, kdy hnací silou je tlakový gradient
- princip **adsorpce** – interakce mezi + a – nabitými částicemi
- dialyzátor – v něm probíhá vlastní očišťování krve, dial. membrána v něm odděluje dva kompartmenty – krevní a dialyzační
- dialyzační monitor
 - krevní pumpa – odebírá krev z oběhu pacienta, přivádí ji do dialyzátoru a vrací ji očištěnou zpět
 - dialyzátor – membránypřírodního charakteru odvozené od celulózy nebo membrány syntetické
 - dle uspořádání membrány kapilární nebo deskový
 - ideál: vysoká očišťovací schopnost pro malé i velké molekuly, nepropustnost pro AMK a nízkomolekulární proteiny, nízký plnicí objem, dobrá biokompatibilita (x SIRS, CARS)
 - heparinová pumpa
 - heparin, LMWH, citrát, prostanoidy
 - žádná antikoagulační léčba – poruchy koagulace s rizikem krvácivých projevů, poOP stavy
 - dialyzační modul – z dialyzačního koncentrátu a speciálně upravené vody se zde v poměru 1:30 připravuje dialyzační roztok
 - ultrafiltrační modul – zajišťuje dosažení požadované ultrafiltrace
 - signalizační zařízení – zajišťují bezpečný chod dialýzy
 - kontinuální měření biochemických a fyziologických parametrů – změny krevního oběhu, měření teploty krve v mimotělním obvodu, měření kce urey v odpadním dialyzátu)

Cévní přístupy

- zabezpečení dostatečného krevního průtoku – 300-350 ml/min pro hemodialýzu
- dočasný
 - pro omezený počet výkonů
 - u ASL, nebo před založením trvalého cévního přístupu
 - dvoucestný katetr do v. jugularis interna, v. subclavia nebo v. femoralis
 - rizika – krvácení, trombóza, stenóza, infekce a seps
- trvalý
 - pravidelný dialyzační program
 - **AV spojka/píštěl z vlastních cév P/K – a. radialis + v. cephalica** – poměry tlaků se změní a žíla se vyklene
 - **při nevhodném žilním přístupu** – žilní štěpy, umělé cévní protězy

Indikace k hemodialýze

- akutní hemodialýza
 - akutní selhání ledvin, důvody:
 - hyperkalémie
 - těžká metabolická acidóza
 - převodnění u oligonaurického pacienta
 - vysoká koncentrace urey

- kombinace
- intoxikace dialyzovatelnými látkami
 - **hyperkalcémie u mnohočetného myelomu nebo hyperparatyreózy**
 - hypotermie
 - hyperurikémie (masivní lýza tumoru při chemoterapii)
 - hyperfosfatémie
 - dialyzovatelné látky/jedy – metanol, etylenglykol
- chronické/pravidelné dialyzační léčení
 - **chronické selhání ledvin** – pokles ledvinných fcí trvající déle než 3 měsíce, stádium podle GF
 - **diabetická nefropatie, hypertenzní nefroskleróza, chronické GN, chronické TIN, hereditární nefropatie (polycystóza ledvin), vaskulitidy**
 - **jediná KI: terminální fáze maligních onemocnění**
 - na základě LAB:
 - nejpozději při hladině urey nad 30 mmol/l, kreatinu mezi 600 – 800 µmol/l, poklesu clearance pod 0,15 ml/s
 - u diabetiků dříve – kreatinin 500 µmol/l
 - včasné založení trvalého cévního přístupu
 - očkování proti hepatitidě B
 - dispenzarizace – nejpozději od dosažení hladiny kr. 300 µmol/l
 - možnost volby mezi hemodialýzou a peritoneální dialýzou

Komplikace při hemodialýze

- souvisí bezprostředně s hemodialýzou
- časté – hypotenze (**20 – 30 %** dialýz, příliš velká ultrafiltrace), svalové křeče DKK (deplece tekutin)
- méně časté – svědění (alergická rce, porucha fosfokalciového metabolismu), bolesti hlavy, hrudníku, nauzea, arytmie
- vzácné - krvácivé stavy, dysekvilibrační syndrom, poruchy vědomí, neklidné nohy
- horečka, výskyt infekčních komplikací – shuntů, bronchopneumonie, uroinfekce, artritidy, hep. B a C
- iontové poruchy – dnes velmi vzácné
- **dysekvilibrační sy** – vysoká predialyzační konc. urey – rychle klesne, ale ne tak rychle v likvoru – vývoj intrakraniální hypertenze a edému mozku – léčba tohoto stavu, nutno ukončit dialýzu a začít antiedematózní terapií (mannitol)
- krvácivé příhody – nejč. hematom po punkci
- **krvácivé stavy** – trombocytopenie, koagulopatie
- **anémie** – nedost. EPO, zkrácené přežívání ery, krevní ztráty při dial., opakované odběry
- **poškození CNS – uremická encefalopatie**
- poškození periferního NS – polyneuropatie
- **kardiovaskulární** – do 35 let 100 x větší riziko, nad 55 let 10 x větší riziko
 - uremická perikarditida – indikace ke každodenní dialýze, je známkou nedostatečnosti terapie
 - **hypertenze** – 10 – 40 % - chronické převodnění, hormonální poruchy
 - bolest v hrudníku a zádech – „alergie na membránu“
 - arytmie – ICHS, iont. dysb, anémie
- **renální osteopenie** – retence fosfátů, porucha hydroxylace na kalcitriol – vývoj sekundární hyperparathyreózy – projevuje se osteopatií s vysokým kostním obrátem
- **dialyz. amyloidóza** – beta2 mikroglobulin se nevylučuje ani membránou a ukládá se do kloubů, synovií, kostí, nerv. a šlach. pouzder
- endokrinní – poruchy potence, menses, gynekomastie, galaktorea, hypo/hyperthyreóza
- psychosociální poruchy

Peritoneální dialýza (PD)

- **absence krevních ztrát, riziko peritonitidy**
- **dialyzační membrána je peritoneum, roztok do břišní dutiny katétrem a zůstává tam několik hodin (1-3l)**
- metoda nepřístrojová (manuální) x přístrojová (automatizovaná, cyklovač)
- difuze a konvekce (hnací silou není tlakový gradient, ale osmoticky aktivní činidlo (glukóza))
- větší ztráty AMK → přídavek AMK do dialyzačního roztoku pro nutriční podporu
- přídavek heparinu, inzulinu, ATB
- princip terapie chronického selhání ledvin
- chirurgická implantace katétru do břišní dutiny
- druhy
 - **kontinuální PD** – roztok v břišní dutině nepřetržitě
 - **ambulatní** – pacient sám, 4 – 5 x denně výměna
 - **cyklická** – výměny přes noc (3-5x) – cykler (roztok v dutině celý den)
 - užívají se na JIP
 - dlouhodobá pomalá filtrace u **sepsí, hyperhydratací, srdečního selhávání**

- dnes venovenózní metody – kanylace velké žíly
- mohou trvat dny, týdny
- rizika – krvácení (kvůli heparinu) a poruchy hydratace
- **intermitentní PD** – roztok po určitou dobu, pak období s častými výměnami (3x-4x týdně 10-14 hodin)
 - **noční** – zase cykler, ale přes den v dutině roztok není
- indikace akutní PD – akutní selhání ledvin u dětí pod 5 let věku, po kardiovaskulárních výkonech s velkým rizikem krvácení
- indikace chronické PD - děti, staří, nemožnost shuntu
- KI
 - peritoneální fibróza, karcinomatóza peritonea, akutní záněty břišní srůsty, chirurgicky neřešitelná kýla, kolostomie, aktivní střevní onemocnění (Crohn), ascites
- komplikace
 - peritonitidy (stafylokoková) – vstupní branou je katétr, prům. 1 x 24 měs., **ATB** celkově i lokálně
 - neinfekční – edém podkoží, uzávěr katetru (fibrinem, dislokace), intraperitoneální dekubitální nekróza, hernie, hydrotorax, bolesti zad (těžký vak)
 - metabolické – hyperhydratace až srdeční selhávání, dehydratace, hyperNa, hypoNa, hypoK, acidóza, alkalóza, hyperglykémie, malnutrice
- ukončení PD – chronické infekce katetru, neprůchodnost, peritonitida, ztráta fce peritonea, malnutrice

Hemoperfúze

- **vychytání látek z oběhu na vhodný adsorpční materiál** – aktivní uhlí, pryskyřice – uložený v hemoperfúzní kapsli
- závisí na velikosti adsorpční plochy, vlastnostech adsorbované látky a na krevním průtoku kapslí
- indikace
 - otravy léky (paracetamol, psychofarmaka), herbicidy, insekticidy, houbami, rozpouštědly
 - thyreotoxická krize
 - ataky akutní intermitentní porfyrie
 - jaterní selhání
- možnost kombinace s hemodialýzou

Plazmaferéza

- oddělování plazmy od krevních bb centrifugací nebo filtrací (to je na dialýze, je to jednodušší)
- vysoce propustná membrána, propouští i proteiny
- plazma získaná filtraí se sbírá do vaku a její objem je nahrazen roztokem albuminu a Ringerovým roztokem s laktátem
- dnes se dá i oddělit albumin a vrátit jej do oběhu (kaskádová PF)
- indikace
 - kryoglobulinémie
 - RPGN s protilátkami proti bazální membráně glomerulů nebo s ANCA
 - komplikace SLE
 - myastenia gravis – protil. proti Ach rec.
 - polyradikuloneuritida
 - hyperviskózní sy
 - některé formy familiární hypercholesterolémie

Peritoneální dialýza	Hemodialýza
- Intrakorporální - Biologická membrána - Velké póry - Nízká hustota - Kontinuální - Osmotický transmembránový tlak - Vyšší ztráty bílkovin - Bez antikoagulace	- Extrakorporální - Syntetická membrána - Malé póry - Velká hustota - Intermitentní - Hydrostatický transmembránový tlak - Malé ztráty bílkovin - Nutná antikoagulace
Nevýhody	
- Poškození peritonea - Ztráty bílkovin, rozvoj malnutrice, MIA syndrom - Zátěž glukózou, aterogenní lipidový profil - Častá hyperhydratace - Riziko peritonitid - Bolesti zad - Častější selhání léčby	- Hyperkinetická cirkulace - Změny intravaskulárního objemu - Více akutních komplikací v rámci procedury - hypotenze, hypertenze, minerálové změny, arytmie - Cévní přístup - Výraznější anemie

118. TRANSPLANTACE LEDVIN

- první úspěšná v Bostonu v roce 1954, v ČR v IKEMU v roce 1966

Indikace

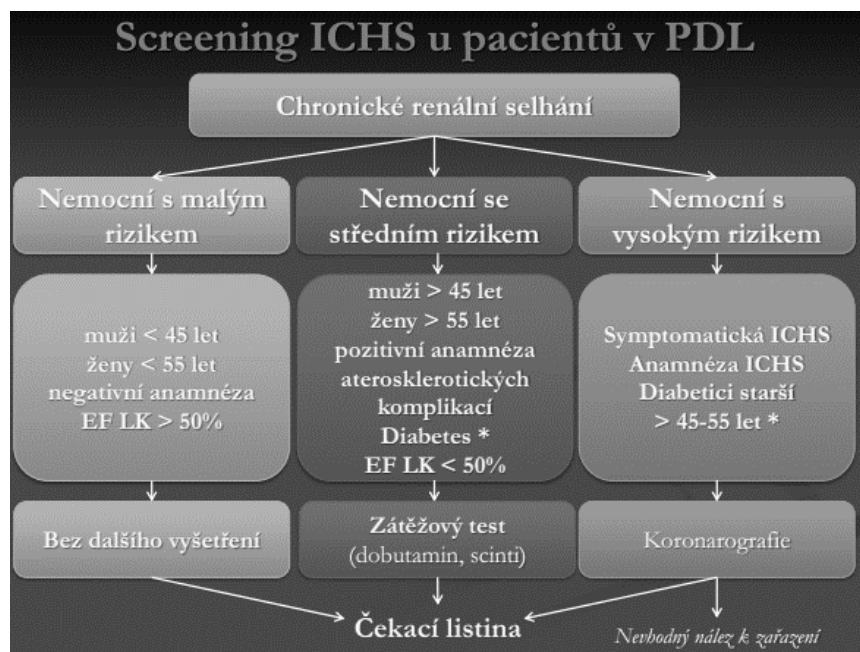
- všichni s CHSL, pokud není KI
- KI - peroperační a postoperační ohrožení na životě (akutní infekce, refrakterní srdeční selhávání, koagulační poruchy), špatná spolupráce nemocného, nevyřešené maligní tumory, terminální onemocnění jater, chronické respirační selhání, AIDS, polymorbidita s odhadem životní prognózy méně než 3 roky

Dárci

- od živých nebo zemřelých
- živý dárc – nejčastěji příbuzný, z hlediska HLA kompatibility je lepší přežívání
- zemřelý dárc – pravidlo předpokládaného souhlasu, smrt mozku bez projevů ireverzibilního poškození ledvin, bez přenosných infekčních onemocnění

Vyšetření před zařazením na čekací listinu

- zákl. vyšetření, zákl. onkologické, nefro. a urologické vyš., vyš. KV, plic, GIT, psychologické a psychiatrické, MI a serologické
- indikace k dočasnému vyřazení z čekací listiny – akutní infekce, srdeční nedostatečnost, uremická perikarditida, akutní poruchy prokrvení CNS, myokardu, aktivní vředová choroba, hepatitida, cholecystitida, pankreatitida, infekce močových cest, akcelerace arteriální HT



Příjemci

- jednotná čekací listina na transplantaci ledviny
- i s výsledky HLA typizace
- nejvhodnější příjemce je vybrán na základě kompatibility v krevní skupině ABO a největších HLA shod

Imunosuprese po transplantaci

- trvalá – jediná možnost (kromě transplantace mezi jednovaječnými dvojčaty)
- časné pooperační období – profylaktická indukční
- poté udržovací trvalá – trvalá imunosuprese, která má zabránit vzniku rejekční epizody
 - glukokortikoidy + mykofenolát + takrolimus
- antirejekční terapie – zvrácení již probíhající rejekce
 - pulsy methylprednisolonu, anti CD3
- cyklosporin A – nefrotoxicita
- častá komplikace – akcelerace hypertenze
- azathioprin – myelotoxicita, toxická jaterní léze s cholestázou
- Nů kortikoidů – zhoršené hojení, steroidní diabetes, osteoporóza, peptické vředy
- TDM!!!

Časné komplikace

- akutní tubulární nekróza – reparuje se zpravidla do 3 týdnů
- **hyperakutní rejekce**
 - vzácně
 - při ABO inkompatibilitě
 - ještě během operace nebo do 24 hod
 - hemoragická nekróza
- **akutní rejekce**

- do 3 měs., 30 – 60 %
- náhlé zhoršení funkce štěpu z důvodu specifického imunitního poškození
- ↑ plazmatické kce kreatinu o 15%, pokles diurézy, subfebrilie, bolestivost štěpu, UZ
- příznaky mohou chybět nebo být nespecifické
- nutná perkutánní biopsie štěpu
- kortikoidy (zaberou v 60 – 80 %), poté biolog. léčba (antithymocytární a antilymfocytární protilátky)
- **chronická nefropatie štěpu = IS fibróza a tubulární atrofie**
 - progresivní ztráta funkce štěpu v důsledku atrofie tubulů, fibrózy, sklerózy – imunologicky, neimunologicky
 - progredující pokles fce štěpu (0,5ml/min./měsíc), HT, proteinurie (0,5-2g/24h)
 - vysazení inhibitorů kalcineurinu – cyA a tacrolim
 - ACEi, sartany, statiny
- krvácení do okolí transplatátu
- močová píštěl
- obstrukce ureteru
- stenóza renální tepny
- trombóza tepny štěpu
- trombóza žíly štěpu – nevratné poškození
- infekce – CMV, EBV

Pozdní komplikace

- **kardiovaskulární choroby** - nejvýraznější
 - větší riziko – u žen až 60 x
 - hyperlipidémie (příčinou je DM, obezita, alkohol, chron. jaterní onemocnění, glukokortikoidy, sirolimus, everolimus), obezita (těžko kontrolovatelné), hypertenze – humorální působky štěpu, terapie glukokortikoidy
 - Ca-blokátory
 - stenóza arterie štěpu
- **chronické jaterní selhání**
 - léková toxicita – azathioprin, cyklosporin
 - virové hepatitidy
- DM – diabetogenní efekt kortikoidů
- **maligní tumor**
 - 3. nejčastější příčina morbidit a mortality u dlouhodobě transplantovaných nemocných
 - příčiny:
 - útlum bb imunity (T a NK bb) a virové kofaktory (HPV, HHV, CMV)
 - 3x častěji – kožní, ca ledvin, Kaposiho sarkom, lymfoprolif., nehodgkin s extranodul. lok.
 - výskyt běžných tu je nezvýšený

I. Základní imunosupresivní léčiva

1. <u>Kalcineurinové inhibitory</u>	• cyklosporin A (Sandimmun Neoral, Equoral) • tacrolimus (Prograf, Advagraf)
2. <u>Antimetabolity</u>	• azathioprin (Imuran) • mycophenolate mofetil (CellCept, Myfortic)
3. <u>TOR inhibitory</u>	• sirolimus (Rapamune) • everolimus (Certican)
4. <u>Kortikosteroidy</u>	• prednison (Prednison) • methylprednisolon (Medrol)
5. Rekombinantní fúzní proteiny	• fúzní protein CTLA-4-Ig (Belatacept)

II. Indukční imunosuprese

1. <u>Monoklonální protilátky proti IL-2R (anti-CD25)</u>	• basiliximab (Simulect, Novartis)
2. <u>Polyklonální protilátky</u>	• antithymocytární globulin (ATG Genzyme)
3. <u>Monoklonální protilátka anti-CD 52</u>	• alemtuzumab (Campath -1H)

III. Antirejekční léčba

1. <u>Kortikosteroidy</u>	• methylprednisolon (Solu-Medrol)
2. <u>Polyklonální protilátky</u>	• antithymocytární globulin (ATG Genzyme)
3. <u>Monoklonální protilátka anti-CD 20</u>	• rituximab (Mabthera)
4. <u>IV globuliny</u>	• (Kiovig, Endobulin, Flebogama)