Otázky k dílčí zkoušce z vnitřního lékařství, IX. a X. semestr všeobecného směru, šk. r. 2023/2024

I. Kardiologie

1. Neinvazivní vyšetřovací metody v kardiologii
2. Invazivní vyšetřovací metody v kardiologii
3. Zástava oběhu a kardiopulmonální resuscitace
4. Kardiogenní šok
5. Sick sinus syndrom; syndrom dráždivé karotidy
6. Atrioventrikulární blokády
7. Supraventrikulární tachykardie (mimo fibrilace a flutteru síní, síňové tachykardie)
8. Fibrilace a flutter síní, síňová tachykardie
9. Komorová arytmie
10. Esenciální hypertenze
11. Sekundární hypertenze
12. Fyzikální vyšetření srdce
13. Ateroskleróza a její rizikové faktory
14. Ischemická choroba srdeční (etiologie, patogeneze a klasifikace)
15. Chronické srdeční selhání
16. Angina pectoris stabilní
17. Angina pectoris nestabilní
18. Akutní srdeční selhání
19. Akutní infarkt myokardu a jeho komplikace
20. Léčba infartku myokardu
21. Vrozené srdeční vady v dospělosti
22. Mitrální stenóza a mitrální insuficience
23. Aortální stenóza a aortální insuficience
24. Endokarditidy
25. Myokarditidy
26. Kardiostimulace, implantabilní defibrilátory
27. Kardiomyopatie
28. Perikarditidy
29. Onemocnění aorty
30. Plicní embolie a tromboembolická nemoc
31. Plicní hypertenze (primární, sekundární a cor pulmonale chronicum)
32. Onemocnění žilního systému
33. Ischemická choroba končetin
34. Synkopa

II. Pneumologie

35. Bronchologické metody a intervenční pneumologie, zobrazovací metody v pneumologii
36. Idiopatické intersticiální pneumonie; Hypersensitivní pneumonie; Systémová onemocnění pojiva s postižením plic
37. Oportunní infekce plic u imunokompromitovaných jedinců
38. Alveolární krvácení a vzácná infiltrativní onemocnění; Eosinofilní plicní onemocnění; Lymfangioleiomyomatóza; Poléková postižení plic
39. Tuberkulóza; Netuberkulózní mykobakteriózy
40. Chronická obstrukční plicní nemoc

41. Asthma bronchiale
42. Respirační insuficience, klasifikace, diagnostika, terapie
43. Virová infekce plic; Bakteriální pneumonie a plicní absces; Ventilátorové pneumonie
44. Chřipka (influenza), COVID-1 infekce
45. Sarkoidóza
46. Biologická léčba v pneumologii
47. Bronchiektázie, cystická fibróza
48. Pneumotorax – diagnostika a terapie
49. Plicní onemocnění v souvislosti s pracovním prostředím a vnějšími vlivy
50. Maligní nádory plic a průdušek
51. Onemocnění pleury a mediastina – Výpotek, chylothorax; hemothorax, fibrothorax
52. Onemocnění pleury a mediastina – Nádory pleury; Mediastinální nádory a cysty; Pneumomediastinum a mediastinitis
53. Kouření tabáku, rizika, terapie, prevence
54. Poruchy dýchání ve spánku
55. Terapie respiračního selhání
56. Záněty dolních dýchacích cest (laryngitida, tracheitida, bronchitida, bronchiolitida) a bronchiektázie
57. Transplantace plic
58. Funkční a zátěžová vyšetření v pneumologii
59. Invazivní a neinvazivní plicní ventilace

III. Gastroenterologie

60. Vyšetřovací metody chorob trávicí trubice
61. Vyšetřovací metody u chorob slinivky břišní, žlučníku, žlučových cest
62. Choroby jícnu
63. Motorické poruchy jícnu, divertikly a záněty jícnu, hiátové hernie
64. Žaludeční dyspepsie, akutní i chronická gastritida a gastropatie
65. Peptický vřed žaludku a duodena
66. Nádory žaludku
67. Akutní virové hepatitidy (typy A-E a ostatní virové infekc)
68. Malabsorpční syndrom
69. Idiopatická proktokolitida, Crohnova nemoc a méně obvyklé kolitidy
70. Dráždivý tračník, divertikulóza tlustého střeva a megakolon
71. Nádory tlustého střeva a konečníku
72. Akutní pankreatitida
73. Chronická pankreatitida
74. Nádory slinivky břišní
75. Vyšetřovací metody u chorob jater
76. Patogeneza ikteru a jeho klinické typy
77. Portální hypertenze a ascites
78. Jaterní selhání (hepatální encefalopatie a hepatorenální syndrom)
79. Chronické hepatitidy a jaterní granulomatózní procesy
80. Jaterní cirhóza včetně primární biliární cirhózy
81. Alkoholické postižení jater (alkoholická steatóza, hepatitida a alkoholická cirhóza)
82. Postižení jater toxické a polékové, u hemochromatózy, Wilsonovy choroby, porfyrie a v těhotenství (včetně HELLP syndromu)

83. Nádory jater, žlučníku a žlučových cest
84. Cholecystolitiáza a choledocholitiáza, cholecystitida a cholangitida
85. Postcholecystektomický syndrom, stenóza Vaterovy papily a dyskinéza žlučových cest

IV. Poruchy metabolismu a výživy

86. Poruchy acidobazické rovnováhy a hydratace, jejich léčba
87. Poruchy elektrolytového hospodářství a její léčba
88. Porucha metabolizmu purinů, dna a ostatní krystaly indukované artritidy
89. Podvýživa, poruchy z nedostatku vitaminů a stopových prvků
90. Hyperlipoproteinémie a dyslipoproteinémie (klasifikace,diagnostika, léčba)
91. Amyloidóza (AL a AA)
92. Metabolický syndrom

V. Hematologie a transfuzní lékařství

93. Vyšetřovací metody v hematologii
94. Anémie chronických chorob
95. Anémie z nedostatku železa
96. Anémie z nedostatku vit. B12 a kyseliny listové
97. Anémie hemolytické (dědičné a získané hemolytické anémie)
98. Akutní leukémie
99. Myelodysplastický syndrom
100. Mnohočetný myelom a monoklonální gamapatie nejasného významu
101. Chronická myeloidní leukémie
102. Chronická lymfatická leukémie a vlasatobuněčná leukémie
103. Hodgkinův lymfon
104. Nehodgkinské lymfomy
105. Ph-negativní chronické myeloproliferativní nemoci
106. Trombofilní stavy (vrozené a získané)
107. Antikoagulační terapie – základní principy, postup před operačním výkonem
108. Krvácivé stavy z destičkových příčin, mikroangiopatické syndromy
109. Krvácivé stavy z nedostatku plazmatických faktorů (vrozené a získané koagulopatie)
110. Febrilní neutropenie, sepse a septický šok u hemato-onkologických pacientů
111. Zásady účelné hemoterapie, rizika transfuzní terapie
112. Doporučené postupy pro podání transfuzních přípravků, potransfuzní reakce

VI. Nefrologie

113. Vyšetřovací metody v nefrologii
114. Dědičná onemocnění ledvin (polycystická choroba autozomálně dominantního typu, nemoci kolagenu IV typu, renální tubulární acidóza)
115. Nefrotický syndrom
116. Akutní glomerulonefritida a rychle progredující glomerulonefritidy
117. Chronické glomerulonefritidy
118. Sekundární glomerulopatie (diabetická nefropatie, amyloidóza ledvin, postižení ledvin u systémových chorob pojiva)
119. Infekce močových cest a akutní intersticiální nefritida (akutní pyelonefritida)
120. Chronické tubulointersticiální nefritidy a nemoci tubulů
121. Urolitiasa

122. Nádory ledvin a vývodných močových cest
123. Ledviny a hypertenze, cévní onemocnění ledvin
124. Akutní selhání ledvin
125. Chronické selhání ledvin a uremický syndrom
126. Metody očišťování krve (extrakorporální hemodialýza, peritoneální dialýza, kontinuální metody, hemoperfuze a plasmaferéza)
127. Transplantace ledvin

1) Neinvazivní vyšetřovací metody v kardiologii

Neinvazivní zobrazovací metody srdce

- slouží ke studiu morfologie a fce srdce
- patří zde:
  - **echokardiografie**
    - založena na vysílání zvukového vlnění do tkání – tj. vyšetření srdce UZ
    - sonda vysílá signály → od akustických rozhraní a tkáňových struktur se odráží zpět → přijímání signálů
    - u pohybujících se objektů využívá Dopplerova jevu
    - umožňuje identifikovat rychlost a směr krevního toku → vyhodnocení hemodynamických parametrů
    - hodnocení: morfologie i fce srdečních struktur, proudění krve a vlastnosti srdečních tkání
    - typy: transtorakální (přes hrudní stěnu), transezofageální (kvalitnější, přes jícen), intrakardiální (sonda zavedena cévami do srdečních oddílů, pro monitoraci a vedení jiných katetrizačních výkonů)
    - indikace: podezření na organické onemocnění srdce, SS, arteriální a plicní hypertenze, manifestace ICHS, šelesty, arytmie, infekční endokarditida, perikardiální onemocněním, …
    - způsoby zobrazení:
      - jednorozměrné ECHO – využíván M-mode (motion) – pozadí se posunuje → nepohyblivé struktury tvoří horizontální linky (stěna komory), pohyblivé struktury tvoří křivky s opakujícími se tvary
      - dvourozměrné ECHO – paprsky v 1 rovině ve výseči 90° → získám anatomický řez v několika základ. projekcích – vhodné pro hodnocení poruch kontraktility, rozměrů a morfologie chlopní
      - pulzní doppler – vlny vysílány v krátkých pulzech, pak čas pro přijímání vln (dle omezení času různá vyšetřovací okna – tj. vyšetřovací hloubky), k hodnocení rychlosti a charakteru proudění
      - kontinuální doppler – 1 krystal pořád přijímá, 2. vysílá
      - barevné mapování krevního proudu (CFM) – k sondě červeně, od sondy modře; rychlejší znamená světlejší, turbulence přidává žlutou a zelenou
    - zátěžové ECHO – dynamická nebo farmakologická zátěž (dobutamin, atropin), pro odhalení hypokineze
  - **metody nukleární medicíny – nukleární kardiologie**
    - využívá otevřených radioaktivních zářičů k vyšetření hl. ICHS

- metody:
  - perfúzní scintigrafie – vyšetřuje mikroperfuzi (X koronarografie), sledujeme γ záření iv podaného RF (99mTc-MIBI) při zátěži a v klidu, posuzována rezerva koronárního průtoku (tj. dopad koronární stenózy na dodávku krve do srdeční tkáně v klidu a na vrcholu zátěže)
  - vyšetření viability – zjištění benefitu z revaskularizace – největší u ischemizovaného, ale stále viabilního myokard (tj. hibernovaný myokard, který přešel na anaerobní glykolýzu), pomocí 18-FDG (v jizvě se nevychytává) → PET obraz
  - vyšetření inervace myokardu – pomocí 123I-MIBG (podobný NA) → vychytání v adrenergním systému myokardu - ↓ zobrazení srdce při selhávání LK
  - radionuklidová ventrikulografie – pomocí 99mTc značených ery → gated SPECT (s EKG synchronizací) → stanovení EDV, ESV, ejekční frakce, poruch regionální motility
  - radionuklidová angiokardiografie – detekce zkratových vad (přesnější než ECHO)
  - scintigrafie plic – při podezření na PE (mismatch ventilace a perfuze) - perfúzní (mikroembolizace značeným makroagregátem albuminu) a ventilační scintigrafie (dýchání radioaktivního plynu)
- **CT**
  - používá se multidetektorové CT – tvořeno rotující rentgenkou a paralelními pásy detektorů
  - vhodný EKG gating – sběr dat synchronizovaný se srdeční činností
  - iv aplikace jodové kontrastní látky (u polyvalentní alergiků aplikace kortikoidů)
  - využití:
    - CTA plicnice – u PE, zobrazí i plicní parenchym
    - CTA aorty – u aneuryzmatu, disekce, pseudoaneuryzmat, transekcí, penetrujících plátů
    - CT srdce – morfologie i kinetika, zobrazení VVV před KCH operací, vyšetření před ablací FiS (nutno zobrazit L síň a odstupy plicních žil)
    - CT koronarografie – horší rozlišení (X klasické koronarografii), dobře rozliší tvrdý (stabilní) plát a měkký (nestabilní) plát, dobré posouzení bypassů a anomálií koronárních arterií
- **MR**
  - nižší rozlišovací schopnost než CT, ale tkáně posoudí kvalitněji, morfologicky i fčně
  - synchronizace s EKG, provádění při zadržení dechu
  - indikace: posouzení viability při chronické ICHS, arytmie (hledáme arytmogenní substrát), neischemické postižení myokardu, …
- **RTG –** pro určení srdečního stínu, při předozadní a šikmé projekci
- **zátěžový test**
  - pomocí bicyklového ergometru
  - cíl: reakce srdce na zátěž
  - indikace: dif. dg. bolesti na hrudi, palpitace, synkopa, testování kardiální rezervy
- **head-up tilt test**
  - test na nakloněné rovině
  - indikace: synkopa nejasné etiologie – podezření na neurokardiogenní vazovagální synkopu
- **EKG –** viz ot. 36D

2) Invazivní vyšetřovací metody v kardiologii

Katetrizační metody

- srdeční katetrizace – zákrok prováděný pomocí katetrů zavedených k srdci cévním systémem (žilami při P-stranné – v. jugularis, v. subclavia, v. femoralis a arteriemi při L-stranné – a. radialis, a. femoralis)
- katetry se zavádí Seldingerovou metodou – punkce cévy jehlou, kterou se zavede vodič → odstranění jehly a zavedení katetru po vodiči
- P-stranná se provádí pomocí Swan-Ganzova katetru – několikacestná cévka, umožňuje měření tlaku v plicnici a PS, odběry krve z P síně a plicnice a měření minutového objemu
- fce: měření tlaku, teploty, odběr krve na krevní plyny, vstřikování KL, léků, roztoků…, snímání intrakardiálních el. impulzů, stimulace myokardu, biopsie, UZ nebo optické vyšetření, intervence
- metody a využití:
  - selektivní koronarografie (SKG) a levostranná ventrikulografie (LVG)
    - SKG – nejčastější katetrizační zákrok – využití k dg. aterosklerózy koronárních tepen (stenózy a uzávěry se projeví jako defekty v náplni cév KL)
    - hodnocení FFR (frakční průtoková rezerva) – poměr tlaků před a za stenózou při max. vazodilataci
    - LVG se provádí pro zjištění vlivu koronárního postižení na fci myokardu
  - katetrizační vyšetření srdečních vad
    - pro posouzení přítomnosti a významnosti chlopenních stenóz a regurgitací a příp. zkratů
  - hodnocení přítomnosti a stupně plicní hypertenze
    - provádí se P-strannou katetrizací pomocí Swan-Ganzova katetru
    - plicní HT - střední tlak v plicnici > 25 mmHg
    - rozliší pre- a postkapilární plicní hypertenzi
  - hemodynamické monitorování na JIP
    - sledujeme tlak v PS, v plicnici, tlak v zaklínění, minutový objem, koncentrace krevních plynů v žíle a v plicnici
  - perkutánní koronární intervence (PCI)
    - katetrizační výkon směřující ke zlepšení průtoku zúženou nebo uzavřenou koronární tepnou
    - zavedení balonku se stentem, možné i odstraňování trombů
    - indikace: významná AP, AIM (pro obnovení průtoku)
    - pozn. bypass lepší u složitých stenóz a chronických uzávěrech

3) ZÁSTAVA OBĚHU A DÝCHÁNÍ, KARDIOPULMONÁLNÍ RESUSCITACE

ZÁSTAVA OBĚHU A DÝCHÁNÍ

Primární zástava oběhu: zástava přítoku krve do mozku vede k sekundární zástavě oběhu

Primární zástava dechu: vede k sekundární zástavě oběhu do 2 minut, častější u dětí

V obou případech dochází k ireverzibilnímu hypoxickému poškození CNS do 5 minut (u starších dříve!!!)

NEJČASTĚJŠÍ ETIOLOGIE

1. **Primární zástava oběhu** (porucha činnosti srdce jako pumpy)
   - **4T**
     - **trombóza koronární (AIM) / plicní (PE)**
     - **tenzní pneumothorax**
     - **tamponáda srdeční**
     - **toxiny**
   - **4H**
     - **hypovolémie** (krvácení, těžká dehydratace atd.)
     - **hypotermie** (< 35°C, kritická hodnota pro přežití 29°C)
     - **hypoxie** (astma, plicní edém při srdečním selhání)
     - **hypo/hyperkalémie + jiné metabolické odchylky**
2. **Primární zástava dechu** (porucha výměny plynů či funkce dýchacích svalů)
   - **aspirace cizího tělesa**
   - **laryngospasmus - anafylaxe**
   - **dekompenzace chronických plicních chorob**
   - **akutní intoxikace dech tlumícími látkami**
   - **léze horní krční míchy, CMP**
   - **nervosvalové poruchy** (ALS, SMA, myasthenia gravis, poliomyelitis)

Příznaky zástavy oběhu:
- **mrtvolný vzhled postiženého**
- **bezvědomí**
- **nehmatný puls na tepnách**
- **neslyšné srdeční ozvy**

Příznaky zástavy dechu:
- **mrtvolný vzhled postiženého**
- **bezvědomí**
- **absence dýchacích pohybů a zvuků**

Ve výsledku jsou u obou všechny příznaky. Jedná se o propojené systémy!

STANOVENÍ PŘÍČINY KARDIORESPIRAČNÍ ZÁSTAVY PO ÚSPĚŠNÉ KPR

1. **12tisvodové EKG + základní laboratoř**
2. **Echokardiografie**
3. **RTG hrudníku**
4. **CT angiografie**

NÁHLÁ SMRT

Neočekávaná smrt ze srdeční příčiny projevující se náhlým bezvědomím do jedné hodiny od začátku symptomů. Nezahrnuje traumata, sebevražedné pokusy, utonutí, intoxikace a mimosrdeční etiologie.

- **etiologie 1/1000 za rok (12% nenásilných úmrtí)**
- **2-3x častější u mužů, nejčastěji v zimě a v období 3h po ranním probuzení**
- **klinicky odpovídá srdeční zástavě** (v 90% s nálezem fibrilace komor/asystolie)
- **algoritmus terapie a diagnostiky odpovídá jakékoliv jiné zástavě oběhu (KPR → stanovení příčiny)**

ETIOLOGIE

1. **ICHS** (80%)
2. **KMP** (10%) – zejména u mladých sportovců HKMP a arytmogenní kardiomyopatie pravé komory
3. **Masivní plicní embolie** (5%)
4. **Elektrofyziologické abnormality** (dlouhé QT, WPW syndrom, Brugada syndrom)
5. **Léky a jejich NÚ** (antiarytmika, hypokalémie, hyperkalémie)

KARDIOPULMONÁLNÍ RESUSCITACE

KPR je soubor úkonů sloužící k obnově či podpoře ventilace a krevní cirkulace postižených těžkou akutní poruchou či zástavou. Jedná se o nezbytnou součást první pomoci.

- okamžitá resuscitace zvyšuje 3x naději na přežití
- každá minuta oběhové zástavy bez KPR snižuje naději na přežití o 15%
- z nemocnice odejde po svých po KRP jen 10-30% pacientů

KLASIFIKACE KPR

1. **Základní KPR** (basic life support)
   - KPR bez specializovaného vybavení kromě protektivních pomůcek
   - použití AED se stále řadí do základní KPR
2. **Rozšířená KPR** (advanced life support)
   - prováděna kvalifikovanými zdravotníky za použití pomůcek a léků

ZÁKLADNÍ KPR DOSPĚLÝCH

↓ AIRWAY
↓ BREATHING
↓ CIRCULATION / COMPRESSION
↓ DEFIBRILLATION / DRUGS / DIAGNOSIS
↓ EVALUATE / EKG

ZÁKLADNÍ ALGORITMUS

1. **Ověření bezpečnosti pro zachránce**
2. **Ověření bezvědomí** (nereaguje na křik a bolest, apnoe, lapavé dechy)
3. **Zajištění dalších osob křikem**
4. **Zprůchodnění dýchacích cest záklonem hlavy tahem za bradu a tlakem na čelo** (AIRWAY + BREATHING)
   → postižený nedýchá či lapá po dechu (gasping – agonální dechy)
   - **přítomnost dýchání ověřujeme sluchem, sledováním dýchacích pohybů a břicha či položením ruky před ústa postiženého** (hodnotíme max. 10s – pak už zahajujeme KPR)
5. **Volat 155 / 122** (call first)
6. **Nepřímá srdeční masáž a ventilace** (vlastní KPR – CIRCULATION)
   - **neškolený zachránce**: stlačování hrudníku v dolní třetině sterna 100 - 120/min do hloubky 5 - 6cm
   - **školený zachránce**: stlačování hrudníku a 1s trvající vdechy v poměru 30:2
   - **kontrola s přerušením jen pokud začne postižení normálně dýchat/bránit se!!!**
7. **Pokud dostupný AED → analýza rytmu** (DEFIBRILLATION)
   - **fibrilace komor / bezpulzová tachykardie → defibrilace → po výboji KPR 2 minuty** (5 cyklů s ventilací)
   - **asystolie / bezpulzová srdeční aktivita → bez výboje → pokračovat v KPR**
8. **Ukončení KPR** (předání resuscitačnímu týmu, vyčerpání, obnova spontánního dýchání)
   - uvést do **zotavovací polohy** a nadále sledovat do příjezdu ZZS
     - na bok, horní ruka pod hlavu, pokrčit horní koleno



ODSTRANĚNÍ CIZÍHO TĚLESA

1. **Vyzvat postiženého ke kašli**
2. **Údery do zad mezi lopatky** (5x)
3. **Heimlichův manévr** (prudké stlačení epigastria 5x)
   - jen u osob se zachovalým vědomím → jinak KPR
   - **Kontraindikace**: těhotné, děti do 1 roku, trauma páteře



ZÁKLADNÍ KRP DĚTÍ

1. **5 záchranných vdechů**
2. **2 minuty masírování a ventilace** (kojenci a novorozenci dvěma prsty, větší děti zápěstím – v 1/3 AP rozměrů hrudníku)
   - **poměr masáže ku dechům 30:2**
   - **2 a více kvalifikovaných zachránců 15:2**
   - **novorozenci 3:1**
3. **Zavolat 155 / 112** (call fast)
4. **Ukončení KPR** → dítě dýchá normálně / brání se / předání ZSS / vyčerpání zachránců
5. **Klasické AED je možné použít u dětí starších 8 let** (u dětí nad 1 rok s dětskými defibrilačními elektrodami)

ROZŠÍŘENÁ KPR DOSPĚLÝCH (ALS – ADVANCED LIFE SUPPORT)

Nejvýraznějšími rozdíly jsou:

1. **zajištění dýchacích cest pomůckami**
2. **včasná detekce srdečního rytmu a defibrilace v případě defibrilovatelného rytmu**
3. **zajištění cévního / intraoseálního vstupu → farmakoterapie**
4. **možnost automatické komprese hrudníku** (LUCAS, AutoPulse)
5. **detekce reverzibilních příčin zástavy** (akutní echokardiografie)
    - **tamponáda** (anechogenní kolekce)
    - **plicní embolie** (dilatace pravých oddílů, paradoxní pohyb septa, prekapilární PH)
    - **akineze při infarktu myokardu**
    - **menší objem komor při hypovolémii**

ZAJIŠTĚNÍ DÝCHACÍCH CEST)

→ **masáž srdeční se dělá bez pauz a vdechy s frekvencí 10/min** (ne hyperventilace! – mají horší průtok plic)

1. **Obličejová maska**
2. **Endotracheální intubace** (brání i aspiraci) → napojení ambu-vaku
    - i u pacientů v bezvědomí by měla být provedena analgosedace (např. ketaminem)
    - intubace nesmí oddálit provedení defibrilace!!
    - **Ověření polohy**: poslech, kapnometrie
3. **Supraglotické pomůcky** (pokud nelze intubovat)
    - **ústní vzduchovody** – dlouhá by měla být po úhel mandibuly, brání zapadávání jazyka
    - **nosní vzduchovody**
    - **laryngeální maska**
4. **Koniotomie/koniopunkce** (pokud nelze zajistit dýchací cesty jinak)
    - **sety over-the-needle** (jako periferní kanyla)
    - **sety se Seldingerovou metodou**
    - **BACT** (skalpel + bužije)

DÝCHÁNÍ

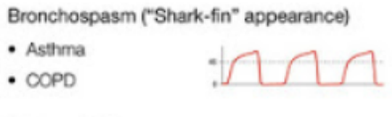
Ideálně 6 - 8 ml/kg = 0,4 – 0,6 l / vdech. Kromě novorozenců se využívá 100% kyslík.

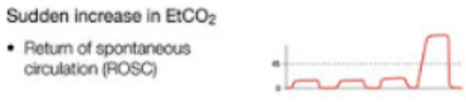
Intubace: asynchronní vdechy frekvencí 10/min bez vazby na srdeční masáž

Vše ostatní: dodržujeme poměr 30:2

Kapnometrie: hodnotí vydechovaný CO_2 spektrofotometricky (end-tidal CO_2) = odráží $PaCO_2$

- **hlavní význam = ověření správné intubace trachey a ne jícnu**
- **Pokles**: hyperventilace, hypotenze, hypotermie, PE, oběhové selhání
- **Vzestup**: hypoventilace, zvětšení srdečního výdeje
    - náhlý ↑↑ $EtCO_2$ → obnova spontánního dýchání





DEFIBRILACE

Defibrilovatelné rytmy: fibrilace komor (VF), bezpulzová tachykardie komor (pVT)

Nedefibrilovatelné rytmy: asystolie, bezpulzová elektrická aktivita (PEA)

- **CAVE!** – při asystolii vždy hledáme P vlny → pokud tam jsou → indikace ke kardiostimulaci (u pravé asystolie NE)

DEFIBRILOVATELNÉ RYTMY

Algoritmus: KPR 2 minuty → zhodnocení srdečního rytmu → výboj → KPR 2 minuty

- **adrenalin 1mg každých 3-5 minut i.v. či intraoseálně,** pokud nedošlo k obnově spontánního oběhu po 2. výboji
- přetrhává VF/VT → **amiodaron 300mg** po třetím výboji → po pátém výboji lze zvážit **150g**

Bifázický výboj: 150 J, další výboje 150 – 360 J

Monofázický výboj: 360 J – starší přístroje, už se moc nepoužívají

NEDEFIBRILOVATELNÉ RYTMY

Algoritmus: KPR 2 minuty → zajištění dýchacích cest → kontinuální srdeční masáž a vdechy 10/min

- **adrenalin 1mg každých 3-5 minut i.v. či intraoseálně**
- **jakmile se objeví hmatný pulz či známky života → poresuscitační péče**

AD. DEFIBRILACE

Ukončení arytmie výbojem stejnosměrného proudu (současně depolarizuje celý myokard)

Elektrody nalepovací X pádlové (dnes se preferují ty nalepovací)

- **sternální** elektroda se přikládá pod klíční kost vpravo parasternálně
- **apikální** elektroda do levé střední axilární čáry v úrovni bradavky

Defibrilace se využívá jen při ukončení defibrilace komor v rámci KPR

Kardioverze: pro SVT, nalačno, v krátkodobé anestezii

- **> 48h**: nutné vyloučení trombózy či alespoň 4 týdenní antikoagulační režim
- **< 48h**: bez přípravy

FARMAKOTERAPIE

V rámci rozšířené KPR se podávají léky nitrožilně (intraoseálně při chybění žilního vstupu)

1. **Vazopresory**
   - **adrenalin 1 mg.** (každé 3-5 minut do obnovení spontánní cirkulace)
   - **vazopresin** (podle guidelines není doporučen, ale může se používat tam, kde jsou na to zvyklí)
2. **Antiarytmika**
   - **amiodaron 300 mg**
     - při trvající VT/VF i po třetím výboji → zvyšuje šanci na úspěšnost
     - amiodaron se musí naředit Glc, aby nepěnil!
     - při recidivujících arytmiích se může podat infuze 900 mg / 24h amiodaronu
   - **trimekain** (v rámci rozšířené KPR, pokud není k dispozici amiodaron)
3. **Tekutiny** (balancované krystaloidní roztoky)
   - **Indikace:** pro léčbu hypovolémie jako reverzibilní příčiny zástavy oběhu
4. **Minerály a ionty**
   - **8,4% NaHCO3** – rutinně není doporučen, jen při těžké **hyperkalemii** či předávkování **TCA**
   - **magnezium** – pouze při VT typu **torsade de pointes**
5. **Fibrinolýza** (pouze při prokázané / vysoce suspektní PE)
6. **Atropin 0,5 mg** (bradykardie s hypotenzí) – max. dávka 3 mg
   - **isoprenalin** – druhý lék volby
   - **adrenalin** – lék třetí volby
   - **dobutamin** – lék čtvrté volby

PORESUSCITAČNÍ HYPOTERMIE

Po obnově spontánní cirkulace s bezvědomím je indikována mírná hypotermie (34 - 36°C) po dobu 12-24h

- zlepšuje nároky tkání na kyslík → zmírňuje neurologický deficit a zvyšuje přežívání pacientů
- využívají se **ledové infuzní roztoky, výplachy žaludku a močového měchýře, chladící polštářky a chladící obleky**
- *dříve se doporučovalo 32-34°C – ale podle posledních studií to nemá takový efekt*

KOMPLIKACE KPR

1. **Poranění žeber a zhmoždění hrudní stěny**
2. **Poranění plic a dýchacích cest**
3. **Vnitřní krvácení** (pokud je podáno fibrinolytikum)
4. **Paravenózní podání adrenalinu →** hrozí nekrózy

HLAVNÍ ROZDÍLY U DĚTÍ

Nejčastější etiologie je porucha ventilace (asfyxie) **či hypovolémie → zahujeme 5 vdechy**

Novorozenci: 3:1, vdechy trvající 2-3s, ne kyslík – vzduch, bránit ztrátám tepla

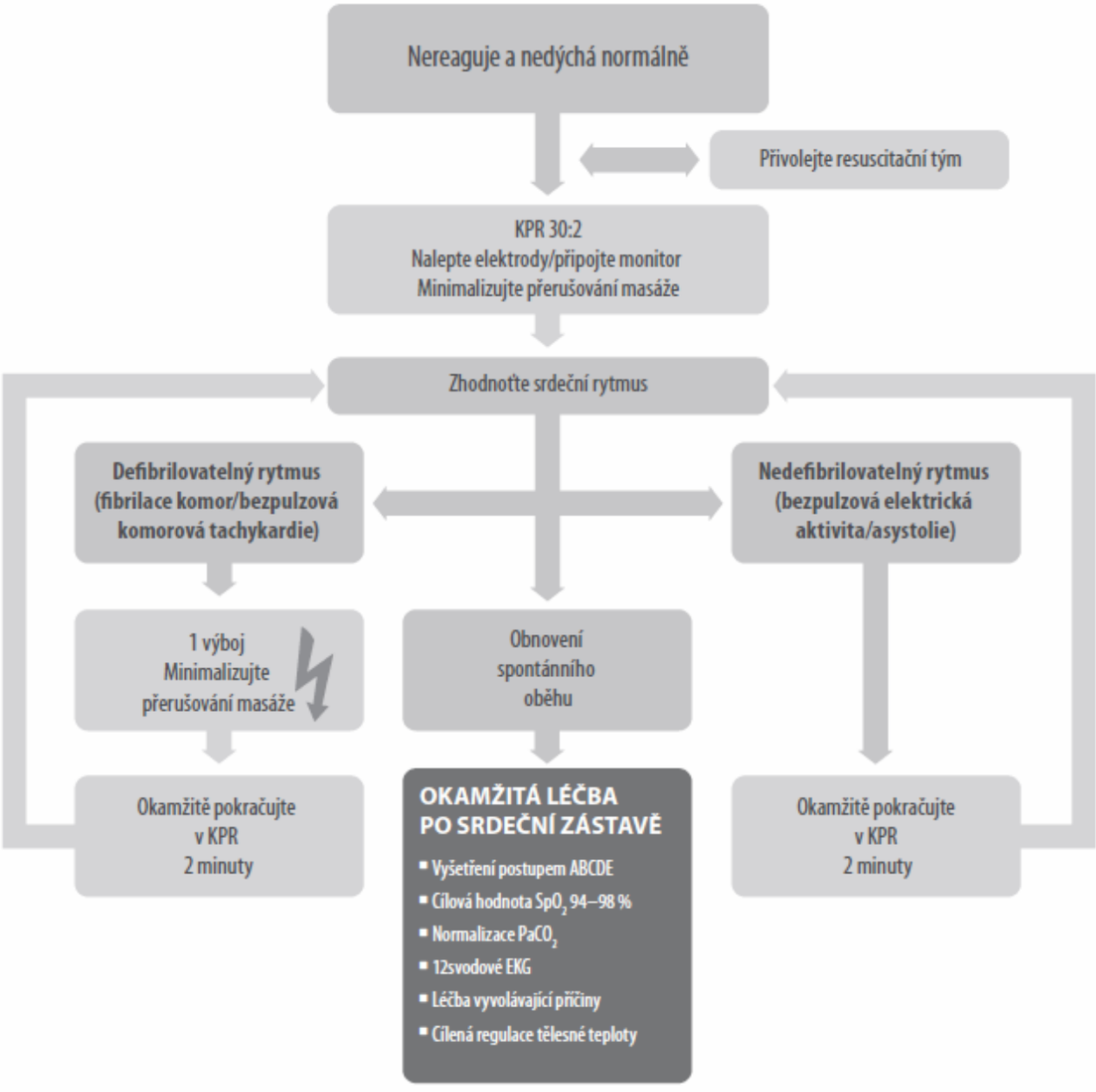
- Kontraindikace KPR: porod do 23. týdne, váha pod 400, anomálie neslučitelná se životem
- po porodu se ukončuje po 10m – dále je extrémně malá šance na přežití

Větší děti: zápěstím 30:2 či 15:2 pokud více zdravotníků, už se podává 100% kyslík

Adolescenti: viz. algoritmus dospělých

Dávky u dětí: adrenalin 0,01 mg/kg, atropin 0,02 mg/kg, defibrilační výboj 4J/kg

Rozšířená neodkladná resuscitace



BĚHEM KPR

- Zajistěte vysokou kvalitu srdeční masáže
- Minimalizujte přerušování srdeční masáže
- Podejte kyslík
- Použijte kapnografii
- Po zajištění dýchacích cest pomůckami nepřerušujte srdeční masáž
- Vstup do cévního řečiště (intravenózní nebo intraoseální)
- Podejte adrenalin každých 3–5 min
- Podejte amiodaron po 3. výboji

ZAJISTĚTE LÉČBU REVERZIBILNÍCH PŘÍČIN

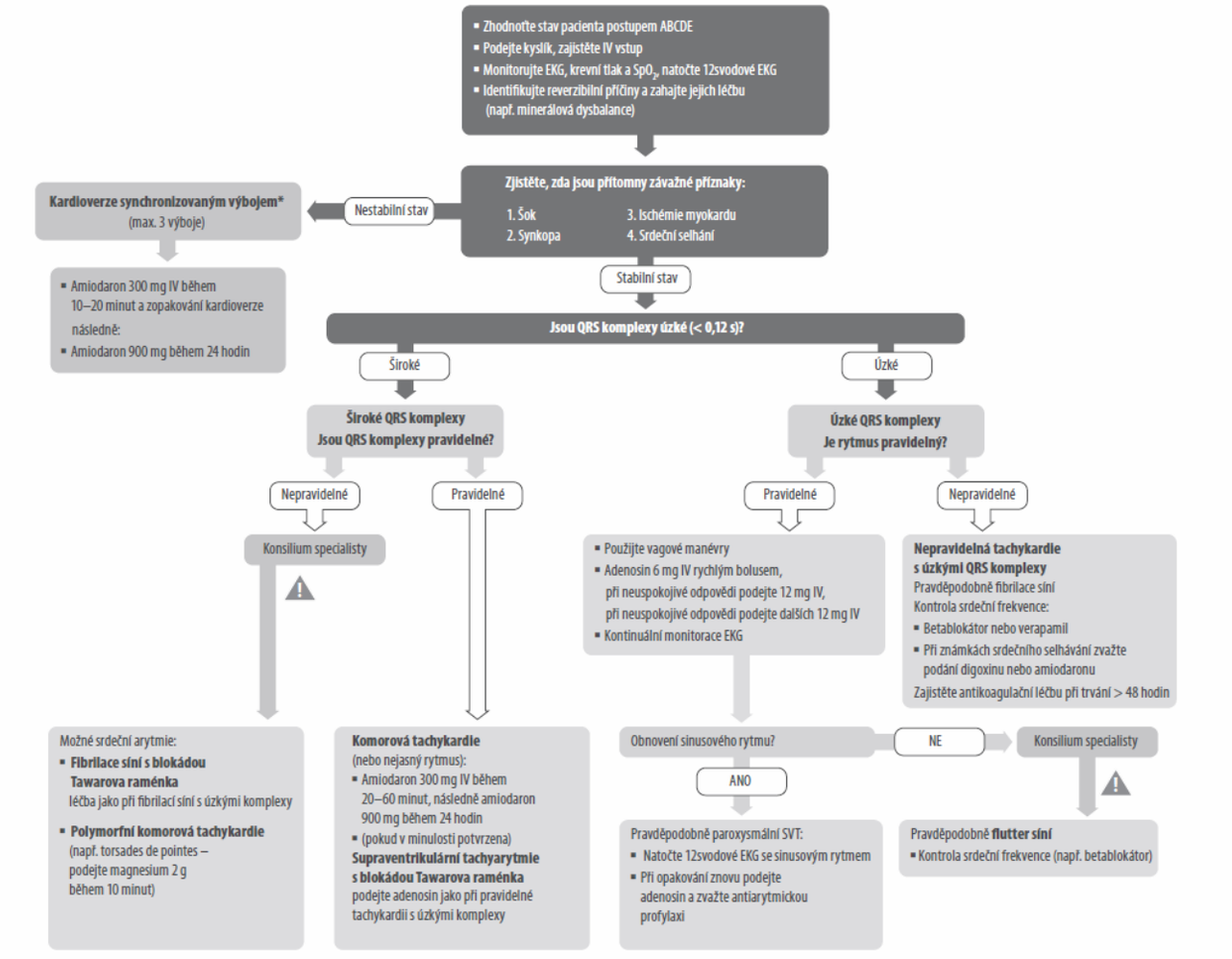
Hypoxie	Trombóza (koronární tepny/plicní embolie)
Hypovolémie	Tenzní pneumotorax
Hypokalémie/hyperkalémie/metabolické příčiny	Tamponáda srdeční
Hypotermie/hypertermie	Toxické látky (intoxikace)

ZVAŽTE

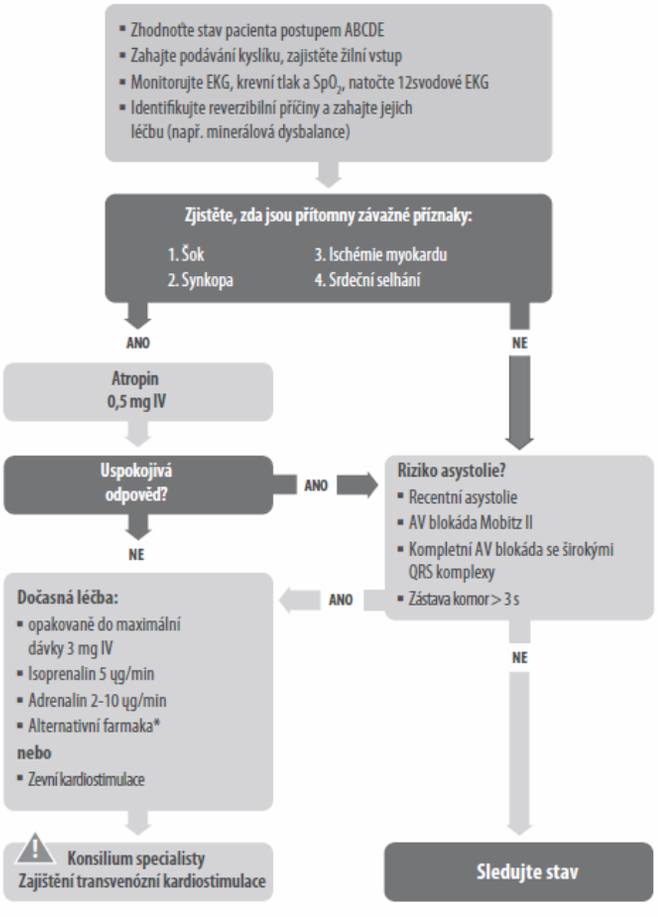
- Ultrasonografické vyšetření
- Mechanickou srdeční masáž k usnadnění transportu a další léčby
- Koronární angiografii a perkutánní koronární intervenci
- Mimotělní KPR

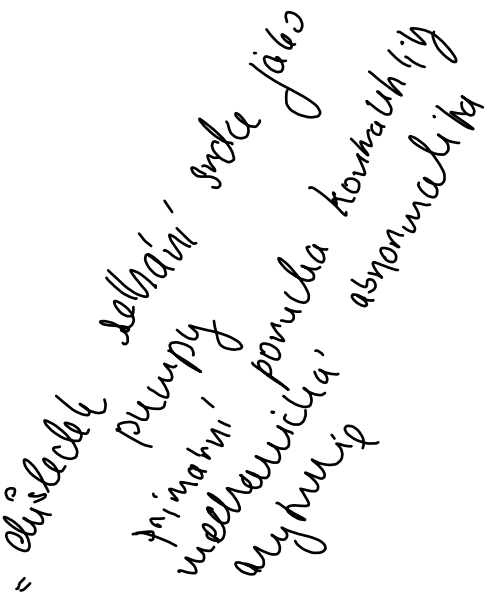
ALGORITMUS INTENZIVNÍ PÉČE PŘI PORUCHÁCH RYTMU

Algoritmus tachykardie (s hmatným pulzem)



Algoritmus bradykardie





4) Kardiogenní šok

Šok

- generalizované selhání cirkulace, kdy perfuzní nabídka O_2 neodpovídá aktuálním potřebám tkáňového metabolismu
- přítomná vážná hypoperfuze orgánů, která bez terapeutického zásahu nestačí k zachování životních fcí
- kritéria: generalizovaná hypoxie, hypoperfuze orgánů, ↓ odplavování zplodin
- druhy šoků: **kardiogenní, hypovolemický** (hemoragický a nehemoragický), **obstrukční, distribuční** (septický, anafylaktický a neurogenní)
- hypovolemický, kardiogenní a obstrukční – stávají se distribučními až v pozdějších fázích
- patfyz - 3 stádia šoku:
  - stadium kompenzované hypotenze = reverzibilní stadium
    - fungují kompenzační mechanismy – SY a adrenalin (kompenzace kapacity), ADH a RAA (kompenzace náplně) + autoinfuze, autotransfuze
    - specifický pro jednotlivé šoky, intervencí lze tento stav zlepšit
    - porucha hl. v makrocirkulaci
    - ↓ MSV (u septického ale ↑) → hypotenze → ↓ tkáňové perfuze

- v důsledku hypotenze → aktivace SY a uvolnění katecholaminů → ↑ činnost srdce (tachykardie, dilatace koronárních arterií), vazokonstrikce → centralizace oběhu
- dominuje trias: hypotenze, tachykardie, periferní vazokonstrikce (bledost)
- **centralizace oběhu** = nouzová redistribuce krve – krev proudí do životně důležitých orgánů (mozek, srdce), ale ve splanchniku, kůži, svalech a ledvinách vazokonstrikce (rozvoj MAC)
- **autoinfuze** (hypotenze → nasátí tekutiny z intersticia do cév), **autotransfuze** (hypotenze → kontrakce cév v kapacitních orgánech (slezina, játra, plíce) → přesunutí krve do oběhu)
- klinický obraz: lehká hypotenze, tachykardie (100-120/min), bledost, vlhká a studená kůže, oligurie, neklid, pocit žízně + bolest a strach

o stadium dekompenzované hypotenze = rozvinuté stádium
- jednotný pro všechny šoky
- působení kompenzačních mechanismů → tkáňová ischemie → působení pozitivních zpětných vazeb → progrese šoku, pak ale v důsledku nahromadění metabolitů → povolení vazokonstrikce
- porucha hl. v mikrocirkulaci – povolení prekapilární vazokonstrikce, ale postkapilárně pořád vazokonstrikce zůstává → stagnace krve → přestup tekutiny do intersticia → edémy, hemokoncentrace
- ale zatím není porucha endotelu → agregace je reverzibilní (jen v důsledku hemokoncentrace)
- oligurie → ↓ vylučování H^+ → MAC

o ireverzibilní stádium
- nereaguje na terapii, postižení makro i mikrocirkulace
- přítomná generalizovaná hypoxie a patologická mikrocirkulace
- generalizovaná hypoxie → poškození všech bek v těle – i v endotelu → protrombogenní potenciál → DIC
- patologická mikrocirkulace → poškozuje bky → ↓ extrakce O_2 → ↑ saturace venózní krve
- organismus není schopen udržet tlak → hypotenze i v koronárním řečišti → ↓ průtoku krve myokardem → ↓ kontraktility v důsledku ↓ O_2 + negativního ovlivnění endotoxiny G- bakterií (v důsledku porušení střevní bariéry) → ↓ srdečního výdeje → další ↓ TK
- rozvinuté bludné kruhy, které vedou ke smrti jedince
- postupně smrt na **MOFS** (syndrom multiorgánového selhání)

Typy šoků

- **kardiogenní**
  - normovolemický, dojde k poškození srdce jako pumpy
  - příčiny:
    - primární porucha kontraktility – AIM, myokarditidy, kontuze, Tako-tsubo KMP, kardiodepresivní léky, volumové přetížení u insuficience chlopně nebo zkratové vadě, …
    - mechanická abnormalita srdce – akutní chlopenní dysfce (např. mitrální regurgitace při ruptuře papilárního svalu při AIM) zkratová vada (např. ruptura septa při AIM)
    - arytmie
  - klinický obraz
    - TK < 90mmHg, tachypnoe, pulz nitkovitý až nehmatný
    - porucha vědomí, oligurie až anurie, MAC
    - kůže bledá, studeně opocená
    - objevují se příznaky srdečního selhání (ortopnoe, pulsus alternans, chrůpky v plicích, …), ↑ tlak v zaklínění
- **hypovolemický**
  - vzniká ztrátami cirkulujícího objemu (plazmy i EC tekutiny)
    - hemoragický – dojde ke ztrátám krve v důsledku vnitřního i vnějšího krvácení
    - nehemoragický – např. popáleniny (ztrácí se plazma), dehydratace (průjmy, pocení, zvracení), ileus, pankreatitida
  - u těžkých poranění – nejčastěji šok hypovolemický (hemoragický), ale krevní ztráta spojena většinou i s traumatickým poškozením měkkých tkání nebo orgánů → tzv. **hemoragicko-traumatický šok**
- **obstrukční**
  - přítomná mechanická překážka toku krve
  - příčiny: plicní embolie, tenzní pneumotorax, srdeční tamponáda, disekující aneuryzma aorty
- **distribuční**
  - dochází k vazodilataci a redistribuci tekutiny z cév do jiného prostoru
    - septický = teplý
      - sepse = SIRS z infekčních příčin (další příčiny SIRS = syndrom systémové zánětlivé odpovědi organismu na inzulty – trauma, popáleniny, pankreatitida)
      - příznaky (5T): teploty, třesavky, tachypnoe, tachykardie (→ ↑ srdečního výdeje), teplá periferie (hyperkinetická cirkulace) – tělo má hypermetabolismus

        - sepse (SIRS) → těžká sepse → septický šok
        - šok, který nereaguje na adrenalin → podává se noradrenalin
    - anafylaktický
        - akutní reakce na cizorodou látku, se kterou se nemocný již setkal - závislá na IgE
    - neurogenní
        - příčiny: úrazy míchy, anestezie, trauma hlavy, …
        - dojde k nadměrné vazodilataci ze ↑ vagové stimulace (ne SY), bradykardie
- pro všechny typy šoků jsou společné:
    - hemodynamické změny
    - vyústění do MODS (dysfce) → MOFS (selhání)
    - laktátová acidóza (laktát koreluje se závažností šoku), ↓ extrakce O_2 (→ ↑ saturace venózní krve)
- klinický obraz
    - hypotenze (STK < 90mmHg), tachypnoe, tachykardie (většinou u kardiogenního ne)
    - porucha vědomí, oligurie až anurie, MAC
    - kůže bledá, studeně opocená
    - kardiogenní šok – + příznaky SS (ortopnoe, pulsus alternans, chrůpky v plicích, …), ↑ tlak v zaklínění
    - hypovolemický šok – typicky ↓ rozdíl systolického a diastolického TK
    - obstruktivní šok – špatná odezva na volumexpanzivní léčbu a na pozitivně inotropní léky
    - septický šok – pokožka teplá, suchá
    - anafylaktický šok – bronchokonstrikce s expirační dušností nebo edém HCD s inspirační dušností
- pozdní komplikace šoku
    - nutné zasáhnout v průběhu reverzibilního stadia šoku (zásah v ireverzibilním stadiu už život nezachrání!)
    - s odstupem 12-72h se může rozvinout selhání jiných životně důležitých orgánů v důsledku dějů, které vznikly ještě v reverzibilní části šokového stavu - nutné P sledovat i po ústupu akutního šokového stavu!
    - nutnost kontinuálního monitorování vitálních fcí a zákl. hemodynamických parametrů (stav vědomí, arteriální TK, DF, saturace, EKG, diuréza, TT, CVT, SV, ABR co 6h, opakované biochemie)
    - specifická orgánová postižení při šoku – následek reperfuzního poškození, následek rozšíření SIRS
        - plíce – ↓ perfuze, ↑ se permeabilita → plicní edém, šoková plíce, rozvoj ARDS (+zánět)
        - ledviny – oligurie, šoková ledvina (morfologické změny)
        - střevo – porušení permeability střevní stěny → vstřebávání toxinů, průnik bakterií → rozvoj septického stavu paralytický ileus, ischemická kolitida
        - játra – ikterus, poruchy syntetických a detoxikačních fcí (↓ vychytávání endotoxinů → ARDS)
        - KVS – rozvoj DIC, další ischemizace
        - CNS – encefalopatie až kóma
        - MODS – multiorgánové postižení
- terapie
    - cíl: odstranění vyvolávající příčiny + symptomatická léčba
    - nutná agresivní a včasná léčba (v počátečních stádiích) → zábrana vzniku MODS a přechodu do refraktelní fáze
    - hl. priorita – udržení středního arteriálního TK 75-80mHg (nedojde k poškození mozku)
    - zásady: vše podáváme iv, horizontální poloha s lehkou elevací DK, zabránění podchlazení, analgosedace (midazolam), ventilace a oxygenace
    - **kauzální** (dle příčiny – např. zástava krvácení podvazem cévy, laparotomie a ošetření poranění jater nebo sleziny, AIM – léčba SS, alergie – kortikoidy, infekce – ATB, drenáže/laváže, fixace zlomenin atd.)
    - **+ pozitivně inotropní a vazoaktivní léky** (při kardiogenním šoku) – cíl: ↑ SV a periferní vaskulární rezistence, např. noradrenalin, dopamin, dobutamin, levosimendan
    - + **VOLUMO terapie** (krystaloidy a koloidy, krevní transfuze, čerstvé mražené plazmy)
    - + **OXYGENO terapie** (kyslík, intubace, UPV aj)
    - + **podpůrná terapie** (stabilizace vnitřního prostředí, prevence DIC, parenterální výživa, hemodialýza, analgetika, …)
    - při anafylaxi **adrenalin**, **kortikoidy** (methylprednizolon), **antihistaminika** (bisulepin), **aminofylin**
    - při sepsi **ATB terapie**
    - pozn. dávkování noradrenalinu: 5amp do 50ml 5% glu rychlostí většinou 5ml/h

dg. a vyšetření – většinou až při výraznější hypotenzi s poruchou fce orgánů

- **pomocná vyšetření pro dif. dg. příčiny šoku**
    - KO + hemokoagulace (INR, aPTT, fibrinogen, D-dimer, antitrombin)
    - biochemie – mineralogram, urea, kreatinin, troponin, BNP,CK, jaterní testy, amylázy, CRP, albumin, celkové bílkoviny, osmolalita, glykemie, laktát
    - ASTRUP, vyšetření moče chemicky + sediment

- RTG hrudníku, EKG, ECHO
- sono břicha + nativní RTG snímek – při podezření na náhlou příhodu břišní
- P-stranná srdeční katetrizace – měření srdečního výdeje termodiluční metodou, měření CVT
- L-stranná srdeční katetrizace – při podezření na AIM
- CT-angio – pro potvrzení plicní embolie nebo disekce aorty
- kultivace, endoskopie (při podezření na krvácení do GIT)

- **dg. kardiogenního šoku**
  - ↓ srdeční výdej – ECHO, PSK, koronarografie
  - srdeční selhávání – fyzikální nález, RTG (plicní městnání a výpotky), ↑ BNP, ↑ tlak v zaklínění
  - EKG, biochemické markery nekrózy

bradyarytmie ⊂ poruchy automacie
poklady

5) Sick sinus syndrom, syndrom dráždivé karotidy

Bradyarytmie

- vznikají na podkladě poruchy automacie SA uzlu (sinusová bradykardie a sick sinus syndrom) nebo blokády vedení vzruchu z SA na síň (SA blokady) nebo z AV uzlu na komory (AV blokády)

Sinusová bradykardie

- způsobena ↑ aktivity PASY, při hypotyreóze, hypotermii, vyvolaná léky (β-blokátory, verapamil, …)
- fyz. ve spánku, u trénovaných jedinců, u starých osob, respirační arytmie (při hlubokém dýchání – pravidelná cyklická změna TF v závislosti na dýchání, často u mladších jedinců, u neuróz)
- prodlužuje se interval TP

Sick sinus syndrom

- patologická homotopní automacie – vzniká na podkladě dysfce SA uzlu
- příčina: idiopatická degenerace v oblasti SA uzlu, jinak u ICHS a KMP
- časté, přibývá s věkem
- klinický obraz – nízký minutový srdeční výdej → presynkopy a synkopy, popř. záchvatovité palpitace
- na EKG: významná sinusová bradykardie, sinusové pauzy nebo SA blokády**,** chronotropní inkompetence (obleněný vzestup TF při zátěži)
- může být i v **tachykardicko-bradykardické formě** (SSS sdružen s FiS) – dlouhé pauzy po kardioverzi FiS, selhává obnovení automacie v SA i v AV uzlu
- dg.: holter, měření zotavovacího času SA uzlu (EFV)
- formy:
  - sinusová zástava (sinus arrest)
    - výpadek SA uzlu → výpadek vlny P – došlo k zablokování vzruchu SA uzlu
    - interval PP v pauze nebývá násobkem přechozího PP intervalu
    - při dlouhé pauze → junkční nebo idioventrikulární stah – tzv. uniklá excitace
  - sinoatriální blokáda
    - **1. stupně** – zpomalený převod z SA uzlu na síň, na EKG nelze poznat
    - **2. stupně** – intermitentní blokáda převodu vzruchu z SA uzlu na síň, na EKG chybí příslušná vlna P a komorový komplex
    - **3. stupně** – kompletní blokáda, vzruch se na síně vůbec nepřevádí, uplatní se náhradní rytmus – nelze odlišit od sinusové zástavy (sinus arrest)
- léčba
  - kardiostimulátor v režimu DDD – bradykardie při SSS nejčastější indikace
  - popř. + antiarytmika a antikoagulace – u tachykardicko-bradykardické formy

Syndrom dráždivé karotidy (syndrom karotického sinu)

- symptomatické bradyarytmie při ↑↑ odpovědi na podráždění karotického sinu
- vzniká např. při dráždění karotického sinu límečkem košile nebo polohou hlavy
- při dráždění P karotidy vzniká spíš SA blokáda, při dráždění L karotidy vzniká spíš kompletní AV blokáda s asystolií komor při pokračující aktivitě síní
- dg.: masáž karotidy → sinusová pauza > 3 s, popř. AV blokáda (kardioinhibiční forma) nebo hypotenze (vazodepresorická forma)
- léčba: kardiostimulace

AV I. stupně - prodloužení

II stupně - náhodný výpadek

III. stupně - disociace

Wenckenbach se prodlužuje, Mobitz ne

6) Atrioventrikulární blokády

Poruchy srdečního rytmu => viz ot. 5A

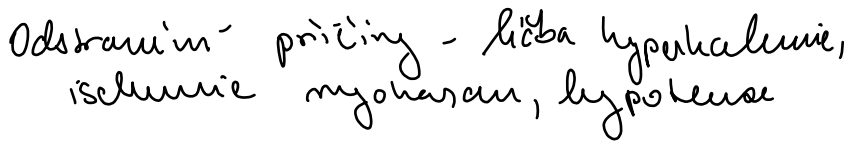
Blokády šíření vzruchu

- dle závažnosti blokády:
  - **neúplné** – vedení vzruchu převodním systémem srdce je zpomaleno
  - **úplné** – vedení vzruchu převodním systémem je zastaveno
- dle lokalizace:
  - sinoatriální blokáda
  - atrioventrikulární blokáda
  - blokáda Tawarových ramének – rozlišujeme blokádu P a L Tawarova raménka, vede k opoždění depolarizace postižené komory → rozšíření komplexu QRS

Atrioventrikulární blokáda

- častá porucha převodu depolarizace na komory
- může vést k rozvoji nebo dekompenzaci SS
- asymptomatické nebo se syndromem nízkého minutového SV
- typy dle lokalizace:
  - suprahisální AV blok – v oblasti AV uzlu, nejčastější
  - intrahisální AV blok – uvnitř Hissova svazku
  - infrahisální AV blok – distálně od Hissova svazku, v oblasti Tawarových ramének
- čím distálněji, tím vyšší riziko významných bradykardií (při kompletní blokádě → pomalé náhradní idioventrikulární rytmy)
- typy dle závažnosti:
  - **AV blokáda 1. stupně**
    - prodloužené vedení ze síní na komory – většinou asymptomatické
    - na EKG: prodloužení PQ > 0,2s
    - při extrémním prodloužení převodu vázne synchronizace síní a plnění komor
  - **AV blokáda 2. stupně**
    - intermitentní výpadek vedení ze síní na komory
    - na EKG: nepřevedená vlna P (nenásleduje QRS komplex)
    - 1. typ (Wenckebachův) – předchází postupné prodlužování PQ – interval PQ se postupně prodlužuje → až se 1 vzruch nepřevede ze síní na komory → normální PQ → opakování
    - 2. typ (Mobitzův) – normální délka všech intervalů PQ (kratší než 0,2), blokáda se projeví občasným nepřevedením vzruchu ze síní na komory (na EKG pouze vlna P), nebezpečí náhlého zhoršení, u poruch intra- či infrahisálních
  - **AV blokáda 3. stupně**
    - kompletní přerušení převodu vzruchu ze síní na komory

        - depolarizace komor zajištěna náhradním rytmem (junkční nebo idioventrikulární) → 2 centra automacie (síňové a AV nebo komorové) → disociovaná aktivita síní a komor
        - na EKG: PQ interval je pokaždé jiný (P nemají vztah ke QRS), náhradní junkční rytmus má úzké QRS/idioventrikulární rytmus má široké QRS a pomalejší frekvenci
- dif. dg.: blokované supraventrikulární extrasystoly (předčasné vlny P a často i změny P, po kterých nenásleduje QRS)
- příčiny
    - kongenitální AV blok III – vzácný, junkční rytmus je zpravidla > 40, bez potíží
    - Wenckebachův typ blokád – fyz. u sportovců a mladých jedinců, hlavně v noci
    - bradykardizující či antiarytmické léky – někdy vyústí v implantaci kardiostimulátoru
    - AIM – hl. spodní stěny (uzávěr a. coronaria dx. proximálně od odstupu větévky pro AV uzel), ustupuje po rekanalizaci tepny PCI
    - infekce – virové myokarditidy, borelióza, Chagasova nemoc
    - idiopatická degenerativní fibrotizace převodního systému, ICHS a KMP – hl. příčiny chronické kompletní AV blokády
    - poškození převodního systému při KCH operaci
- léčba:
    - **antiarytmika:** atropin 0,5-1mg i. v. – pro útlum vagu
    - **kardiostimulace**
        - dočasná kardiostimulace – i u asymptomatických jedinců po AIM přední stěny s AV II blokádou, perioperačně u P s anamnézou synkopy a bifascikulární blokádou
        - trvalá kardiostimulace – u trvajících symptomatických nebo pokročilých AV blokád
    - **kauzální léčba** (vyloučení reverzibilních příčin) – léčba hyperkalemie (dialýza), léčba ischemie (revaskularizace), léčba hypotenze, ...



7) Supraventrikulární tachykardie (mimo otázky 8)

8) Flutter a fibrilace síní, síňová tachykardie

Tachyarytmie

- dělení: supraventrikulární (méně závažnější, nejčastější FiS), komorové
- dg.: anamnéza, EKG, holterovské vyšetření EKG, popř. elektrofyziologie
- hodnocení EKG
  - pravidelná/nepravidelná komorová frekvence, štíhlé/široké QRS

- štíhlé QRS vždy značí SVT, široké QRS značí komorový rytmus nebo i např. blok Tawarova raménka nebo AVNRT s přídatnou dráhou
- pro dif. dg. typů supraventrikulárních tachyarytmií – nutná analýza P vlny
  - vlna P skryta v QRS – nejčastěji AVNRT
  - vlna P v první ½ RR intervalu, od QRS víc jak 70ms daleko – nejspíš AVRT
  - vlna P v druhé ½ RR intervalu, morfologicky se liší – nejspíš ektopická síňová tachykardie
- supraventrikulární tachyarytmie: FiS, flutter síní, další supraventrikulární tachykardie

Fibrilace síní

- nejčastější klinicky významná arytmie (prevalence nad 80 let až 8%)
- charakterizována chaotickou el. aktivitou v síních → ztráta mechanické kontrakce
- vlna P nahrazena mnoha malými nepravidelnými vlnkami (vlnami F) s frekvencí 300-400/min
- komorový komplex má normální tvar, ale vyskytuje se nepravidelně (převod na komory je náhodný) → RR intervaly nepravidelné
- komorová odpověď – pomalá (<60/min), normální (60-90/min) nebo rychlá (nad 90/min)
- chybí síňový příspěvek plnění komor → vede k nepravidelnému arteriálnímu pulsu (na EKG víc komorových komplexů, než počet pulsů na periferii – vzniká v důsledku kolísání tepového objemu)
- v síních vzniká turbulentní proudění → hl. riziko – vznik trombu, především v oušku LS, a následně embolizace → systémová embolizace (nejčastěji iCMP, ale i do splanchnických tepen, tepen DK)
- patofyziologie – arytmogenní substráty: salvy síňových extrasystol (pro spuštění FiS, často ze svalových vláken v plicních žilách), degenerativní změny ve svalovině síní (pro udržení FiS, vazivo)
- příčiny: organické onemocnění srdce (ICHS, SS, dilatace LS, chlopenní vady), bez organického onemocnění (většinou paroxysmální forma FiS z ektopické aktivity z plicních žil)
- klasifikace:
  - **paroxysmální** – záchvaty arytmie, které vznikají a končí zpravidla do 48h
  - **perzistující** – lze aktivně ukončit antiarytmikem nebo elektrickou kardioverzí
  - **permanentní –** chronická, nelze ukončit na delší dobu
- klinický obraz
  - asymptomatická/oligoasymptomatická FiS – u starších s dostatečnou komorovou frekvencí
  - projevy: palpitace, slabost, dušnost, stenokardie (při rychlé komorové odpovědi)
  - systémová embolizace – někdy 1. projev
  - pulz nepravidelný, nestejnoměrně plněný
- dg.
  - EKG: nepřítomné P vlny (místo nich nepravidelné fibrilační vlnky), nepravidelné RR intervaly, QRS štíhlé, frekvence komor závisí na kapacitě AV uzlu (u mladších bývá vyšší, u starších nižší)
  - ECHO, popř. jiné zobrazovací metody pro průkaz organického onemocnění srdce
  - při 1. záchytu nutno vyloučit AIM, PE, tyreotoxikózu, hypokalemii
- léčba
  - **prevence systémových embolizací**
    - indikována u všech forem FiS
    - volba dle rizika CMP (CHADSVASc skóre) a dle rizika krvácení (HAS-BLED skóre)
    - antikoagulace – preferováno, **warfarin** (nutná monitorace → INR 2-3), nová perorální antikoagulancia (= NOAC – dabigatran, **rivaroxaban** a **apixaban** – bez monitorace, minimální interakce)
    - antiagregace – **kys. acetylsalicylová** – výjimečně, jen u P s nižším tromboembolickým rizikem
    - obliterace oušku – okludérem nebo chirurgickým podvazem
  - **kontrola komorové frekvence** (rate-control)
    - bradykardizující léčba udržuje komorovou frekvenci ve vhodném rozmezí
    - životní prognóza stejná jako u kontroly srdečního rytmu
    - hl. u starých s minimálními symptomy nebo po selhání snahy o udržení sinusového rytmu
    - bradykardizace (60-80/min v klidu a 90-115/min během střední zátěže) → zlepšení plnění komor a hemodynamiky
    - léky: **β-blokátory** (léky 1. volby – metoprolol, atenolol, bisoprolol), **verapamil** (při KI β-blokátorů), popř. + **digoxin** (hl. u P se SS)
    - KI: FiS s akcesorní spojkou (preexcitace)
  - **kontrola srdečního rytmu** (rhythm control)
    - snaha udržet sinusový rytmus pomocí antiarytmik a opakovaných elektrických kardioverzí
    - hl. u mladších symptomatických P bez organického onemocnění nebo pokud je síňový příspěvek příliš důležitý na to, aby se ztratil (např. u vad mitrální chlopně)



- u sporadických paroxysmů nejčastěji **propafenon** 300 mg – užívat jen při palpitacích
- u častějších záchvatů a perzistujících forem antiarytmika užívat denně
- u P bez strukturálního onemocnění – antiarytmika třídy Ic – **propafenon** (3x150 mg až 3x300mg), při selhání – **sotalol** (monitorujeme QT)
- u P s organickým onemocněním (se SS, po IM) – KI antiarytmika třídy 1c (↑ riziko náhlé smrti), užívat **amiodaron** (zvláštní dávkovací schéma, časté NÚ – tyreotoxikóza, plicní fibróza, …)
- **kardioverze** – při arytmii do 48h → možno ihned, jinak po 4týdnech antikoagulace nebo po vyloučení trombu pomocí ECHO – amiodaron (150 mg i.v), propafenon, vernakalant (nejúčinnější, ale nejdražší)

o **katétrová ablace**
- hl. u mladších P se symptomatickou farmakorezistentní FiS bez organického onemocnění
- elektricky se izolují plicní žíly → následná antikoagulační léčba jako prevence – warfarin nebo dabigatran/rivaroxaban/apixaban

Flutter síní

- pozn. flutter – tachyarymie charakteristická rychlým, pravidelným střídáním depolarizace a repolarizace → kmitání – podklad: fenomén uspořádaného reentry, časné následné depolarizace
- rozlišujeme:

o **typický flutter síní (flutter síní 1. typu)**
- velmi častý
- pravidelná tachykardie s velkým reentry okruhem v PS, část okruhu probíhá v kavotrikuspidálním istmu (mezi VCI a trikuspidální chlopní) – nejčastěji krouží proti směru hodinových ručiček
- projevy: palpitace, dušnost až synkopa (hl. u 1:1), tachykardií indukovaná KMP (po týdnech až měsících flutteru), riziko TEN
- **deblokovaný flutter** – AV uzel propouští všechno do komor (převod 1:1) → zhoršení srdečního výdeje
- na EKG: zuby pily (hl. svody II a III), frekvence 250/min, převod na komory nejčastěji 2:1 až 4:1
- léčba: jako u FiS (prevence systémových embolizací, kontrola komorové frekvence), ale s upřednostněním elektrokardioverze oproti farmakologické kardioverze, vhodná katetrová ablace kavotrikuspidálního můstku (mívá vysokou úspěšnost)

o **atypický flutter síní (flutter síní 2. typu)**
- tachykardie s makroreentry vznikající v P i L síni, nezávislé na kavotrikuspidálním istmu
- hl. u P se strukturálním onemocněním – často po KCH operacích (kroužení podél jizvy) nebo po katétrových ablacích FiS (kroužení podél ablačních linií)
- na EKG: drobné vlnky podobné P vlnám (V1, V2)
- často se kombinuje s FiS
- léčba: viz. flutter 1. typu, ale katetrová ablace je méně úspěšná

Další suptraventrikulární tachykardie

- příčina nebo dráha návratného vzruchu zahrnuje myokard síní nebo AV uzel
- na EKG charakteristický normálně široký a tvarovaný komorový komplex
- patří zde:

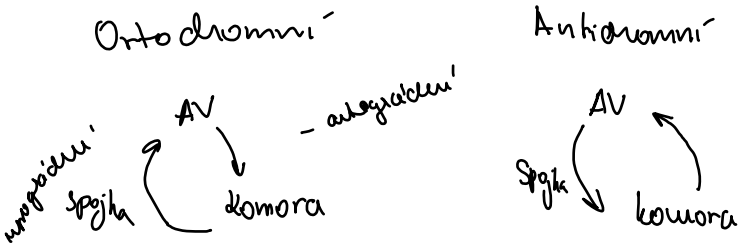
o **AV nodální reentry tachykardie = AVNRT**
- nejčastější pravidelná paroxysmální SVT
- častější u žen, manifestace obvykle v cca 30 letech
- typický náhlý začátek a náhlý konec se skokovitým vzestupem a poklesem TF
- frekvence nejčastěji 140-220/min
- nejčastěji vzniká na podkladě reentry fenoménu v oblasti AV uzlu a přilehlé (junkční) tkáni – přítomná funkční dualita AV vedení (do AV uzlu jdou 2 vstupy – vzruch jedním vstupem do komor, druhým zpět do síní)
- arytmii spustí vhodně načasovaná SV extrasystola, bývá současná aktivace síní i komor
- na EKG – P vlny jsou schované v QRS, někdy obraz pseudokmitu S (negativní P vlna v terminální části QRS)
- projevy: náhlé pravidelné a rychlé bušení srdce, slabost a tlak na prsou, popř. presynkopa až synkopa, většinou vzniká bez provokací, náhle končí (do několika min)
- léčba: **vagové manévry** – pokud neúčinné → **adenosin** iv (krátká blokáda AV uzlu způsobí 2-5s asystolii → sinusový rytmus), popř. verapamil iv, při recidivách vhodná katetrová ablace pomalé dráhy

o **AV reentry tachykardie = AVRT**
- vzniká na podkladě přídatného vodivého spojení mezi myokardem síní a komor → možný vznik reentry smyčky (vytvoří se mezi AV uzlem a přídatným spojením)
- vedení vzruchu přídatným svazkem:

- **antegrádní** – ve směru ze síní na komory → předčasná depolarizace části komor (spojka nemá vlastnost zpoždění jako AV uzel) – projeví se zkrácením PR intervalu (preexcitací – široké QRS a δ-vlna)
- **retrográdní** – ve směru z komor na síně

- **WPW syndrom** – paroxysmální SVT u nemocných s preexcitací
- arytmii spustí síňová nebo komorová extrasystola - vzruch se převede zpravidla napřed AV uzlem antegrádně a pak spojkou retrográdně (ortodromní AVRT, > 95% případů, vymizí preexcitace na EKG)
- rychlé spojky mohou při FiS udělat FiK
- projevy: jako AVNRT – náhlé pravidelné a rychlé bušení srdce, slabost a tlak na prsou, popř. presynkopa až synkopa, většinou vzniká bez provokací, náhle končí (do několika min)
- léčba: u paroxysmální AVRT bez preexcitace jako u AVNRT, u WPW dát antiyarytmika třídy 1a, 1c a 3 nebo provést katétrovou ablaci akcesorní dráhy

- **fokální síňové tachykardie**
  - vznikají pravidelnou depolarizací myokardu síní z ektopického síňového ložiska → salvy síňových extrasystol
  - zpravidla asymptomatické, klinicky nevýznamné
  - fenomén warming-up a cooling down (postupné zrychlování, pak zpomalování)
  - **multifokální SVT** (multiformní SVT) – aktivace z vícečetných fokusů, typická existence několika tvarů a pozic vlny P
  - nejčastěji u CHOPN nebo při minerálové dysbalanci
  - léčba: verapamil (β-blokátory KI kvůli CHOPN)



9) Komorová arytmie

Komorové tachykardie

- nejzávažnější arytmie s rizikem náhlé smrti v důsledku jejich degenerace do FiK
- vznikají na podkladě reentry nebo ↑ automacie v pracovním myokardu komor, popř. v převodním systému distálně od Hissova savazku
- definována jako 3 a více širokých QRS komorového původu o frekvenci > 100/min – tj. triplet komorových extrasystol
- dělení dle morfologie QRS komplexů:
  - **monomorfní –** QRS jsou identické
  - **polymorfní –** QRS se liší, mohou mít i fokální zdroj
- dělení dle délky trvání a hemodynamické závažnosti:
  - **setrvalé** – trvá > 30s, nebo má významné klinické projevy
  - **nesetrvalé**
- dělení dle strukturálního onemocnění
  - je přítomno – hl. ↓ kontraktilita LK – riziko hemodynamického zhroucení a degenerace do FiK
  - není přítomno (idiopatické KT) – dobrá prognóza
- na EKG: široký (nad 0,14s), tvarově abnormální komplex QRS – k depolarizaci myokardu dochází mimo normální převodní systém
- pro jistotu je lepší každou tachykardii se širokými QRS pokládat za komorovou
- příčiny:
  - ICHS – třeba rozlišit, zda KT vznikla při AIM nebo po AIM

        - arytmie do 48h po AIM vznikají kvůli elektrofyziologickým změnám myokardu – dobrá prognóza
        - pozdní arytmie po AIM vznikají na podkladě reentry na jizvě → nutná ICD
    - hypertrofická a dilatační KMP, arytmogenní KMP P komory (fibrolipomatózní přeměna myokardu)
        - hypertrofická KMP – KT nejčastější příčina smrti, nebezpečí hl. u P se synkopami, RA a hypertrofií septa
        - u všech KMP profylakticky β-blokátory a amiodaron, zvážit ICD
- akutní léčba setrvalé KT
    - 1. pomoc při bezvědomí – prekordiální úder, KPR
    - elektrická kardioverze
    - amiodaron 150 mg i. v. – pokud el. kardioverze nezabrala
    - suplementace K a Mg
- prevence recidivy KT: prevence hypokalemie, β-blokátory, implantabilní kardioverter-defibrilátor, u organického onemocnění amiodaron
- specifické typy komorových arytmií:
    - **akcelerovaný idioventrikulární rytmus**
        - vzniká na podkladě urychlené automacie z komory, F 50-110/min
        - často jako reperfúzní arytmie po reperfuzi u AIM
        - zpravidla asymptomatická, bez léčby
    - **idiopatická komorová tachykardie**
        - nejčastěji vzniká na podkladě ↑ automacie v ektopickém fokusu ve výtokovém traktu PK
        - manifestace hl. jako nesetrvalé repetitivní běhy
        - na EKG: morfologie LBBB s přechodovou zónou ve V3 a vertikální osou
        - dobrá prognóza, při symptomatických bězích – β-blokátory a katetrová ablace
    - **polymorfní KT typu torsade de pointes**
        - při dlouhém QT (> 440ms u mužů a 460ms u žen) – příčiny: léky (sotalol, makrolidy), minerálové dsybalance (↓ K, ↓ Mg), vrozené formy dlouhého QT
        - na EKG: sinusoidní kolísání amplitudy kmitů R kolem izoelektrické linie
        - klinicky dochází k synkopám, popř. náhlé smrti – hrozí vznik FiK
        - u získaných – QT zkracujeme infuzí β-mimetik (isoproterenol), popř. dočasná kardiostimulace (↑ F), Mg iv, u kongenitálních – neselektivní β-blokátory (inhibice sympatoadrenální stimulace)
    - **Brugada syndrom**
        - genetické onemocnění s abnormálním EKG a ↑ výskytem náhlé smrti (následek polymorfní KT nebo FiK)
        - na EKG: obraz RBBB a descendentní elevace ST (V1, V2)

Fibrilace komor

- chaotické střídání depolarizace a repolarizace okrsků myokardu → míhání → nic negeneruje tlak, co by vypudil normální objem → oběhová zástava a ztráta vědomí do 10s → poškození mozku do 4-5min
- na EKG: kontinuální nepravidelné vlnky s frekvencí >300/min, žádná morfologie normálního EKG
- často vzniká „degenerací" setrvalé KT, jinak ji může vyvolat časná komorová extrasystola nebo flutter komor
- často při AIM a u strukturálním onemocnění srdce (hl. se ↓ systolickou fcí LK)
- příznaky: nehmatný puls, nejsou slyšitelné srdeční ozvy
- nutná defibrilace (aplikace krátkého vysokonapěťového jednosměrného proudu → nárazová depolarizace celého myokardu → rozetnutí reentry okruhů) a KPR do obnovení účinného oběhu
- po AIM stačí rekanalizace bez ICD, u jiných příčin se ICD dává (v rámci sekundární prevence)

pozn**. flutter komor**

- vede ke ↓ diastolického plnění komor → výrazné ↓ srdečního výdeje
- na EKG pravidelné morfologicky setřelé vlny
- častý plynulý přechod mezi komorovou tachykardií a komorovým flutterem
- určitá forma komorového flutteru – torsade de pointes (arytmie) s podkladem časné následné depolarizace (často u syndromu dlouhého QT)

pozn. **extrasystoly**

- předčasné elektrické děje a stahy – vyvolány vzruchem nebo sérií vzruchů vzniklých mimo SA uzel, které předběhnou vznik vzruchu vycházejícího z SA
- příčiny vzniku: u zdravých (stres, úzkost – v důsledku aktivace SY (centra blízko sebe) → palpitace), ischemie, hypoxie myokardu, iontový rozvrat, acidóza, drogy, kofein a nikotin (aktivují SY)
- dle místa vzniku předčasného vzruchu:
    - **síňové extrasystoly**
        - neovlivňuje hemodynamiku

        - vlna P přichází dříve a má jiný tvar (invertovaná nebo bifázická)
        - QRS nezměněn, neúplná kompenzační pauza (vzdálenost R před a za extrasystolou < 2xRR)
    - **junkční (z AV uzlu) extrasystoly**
        - bez ovlivnění hemodynamiky
        - vlna P není (retrográdní depolarizace síní probíhá v období QRS komplexu, je překryta)
        - neúplná kompenzační pauza
    - **komorové extrasystoly**
        - vyvolány vzruchem vzniklým distálně od Hissova svazku
        - vzruch se většinou šíří abnormálními drahami → depolarizace trvá déle → QRS komplex je rozšířený a morfologicky změněný
        - úplná kompenzační pauza (vzniká, protože není možná retrográdní aktivace SA uzlu – tzn. vzruch neovlivní autonomní rytmus SA uzlu – vzdálenost R před a za systolou = 2xRR)
        - často přecházejí v komorovou tachykardii (podklad – návratný vzruch nebo spuštěná aktivita)
- dle tvaru:
    - **monomorfní** – mají stejný tvar, protože vnikají z 1 místa
    - **polymorfní** – vznikají z více míst
- dle četnosti výskytu v EKG záznamu:
    - kuplet – v páru - 2 extrasystoly jdoucí v řadě za sebou
    - triplet – 3 extrasystoly jdoucí v řadě za sebou
    - salvy – více než 3 extrasystoly jdoucí v řadě za sebou
    - bigeminie – každý sinusový stah je následován 1 extrasystolou
    - trigeminie – každé 2 sinusové stahy následovány 1 extrasystolou

pozn. **spuštěná (triggerred) aktivita**

- pat. opakovaná spontánní depolarizace části myokardu v důsledku předčasného otevření kanálů ionty
- vzniká bez impulsu převodního systému
- pokladem může být:
    - **časná následná depolarizace**
        - následná – vzniká po fyz. stahu, časná – depolarizace vzniká ještě před úplnou repolarizací
        - vede ke komorové tachykarytmii s charakteristickým sinusoidním kolísáním amplitudy kmitů R – EKG fenomén nazván „**torsade de pointes**“
        - vzniká u zrychlené depolarizace nebo zpomalené repolarizace (fáze plato je prodloužena)
        - příčiny: hypoxie, hypotermie, hypokalémie, vrozený defekt (syndrom dlouhého QT – prodlouží se vlna T, riziko přechodu do fibrilace komor)
    - **pozdní následná depolarizace**
        - probíhá až po skončení repolarizace, ale i tak se předčasně otevírají kanály pro Na
        - příčiny: katecholaminy, intoxikace digitalisem (kardiotonikum)
        - vede ke komorové extrasystole a tachyarytmii

10) Esenciální hypertenze

Arteriální hypertenze

- nejčastější KVS onemocnění (20-50% dospělé populace)
- jeden z nejzávažnějších RF pro CMP, ICHS a ICHDKK
- opakované ↑ TK ≥ 140/90 naměřené minimálně při 2 návštěvách ve zdravotnickém zařízení
- izolovaná systolická hypertenze – systolický TK ≥ 140 a diastolický TK < 90
- definice jednotlivých kategorií TK:
  - **optimální** – < 120/ < 80
  - **normální** – 120-129/80-84
  - **vysoký normální** – 130-139/85-89
  - **hypertenze 1. stupně** (mírná) – 140-159/90-99
  - **hypertenze 2. stupně** (středně závažná) – 160-179/100-109
  - **hypertenze 3. stupně** (závažná) - ≥ 180/ ≥ 110

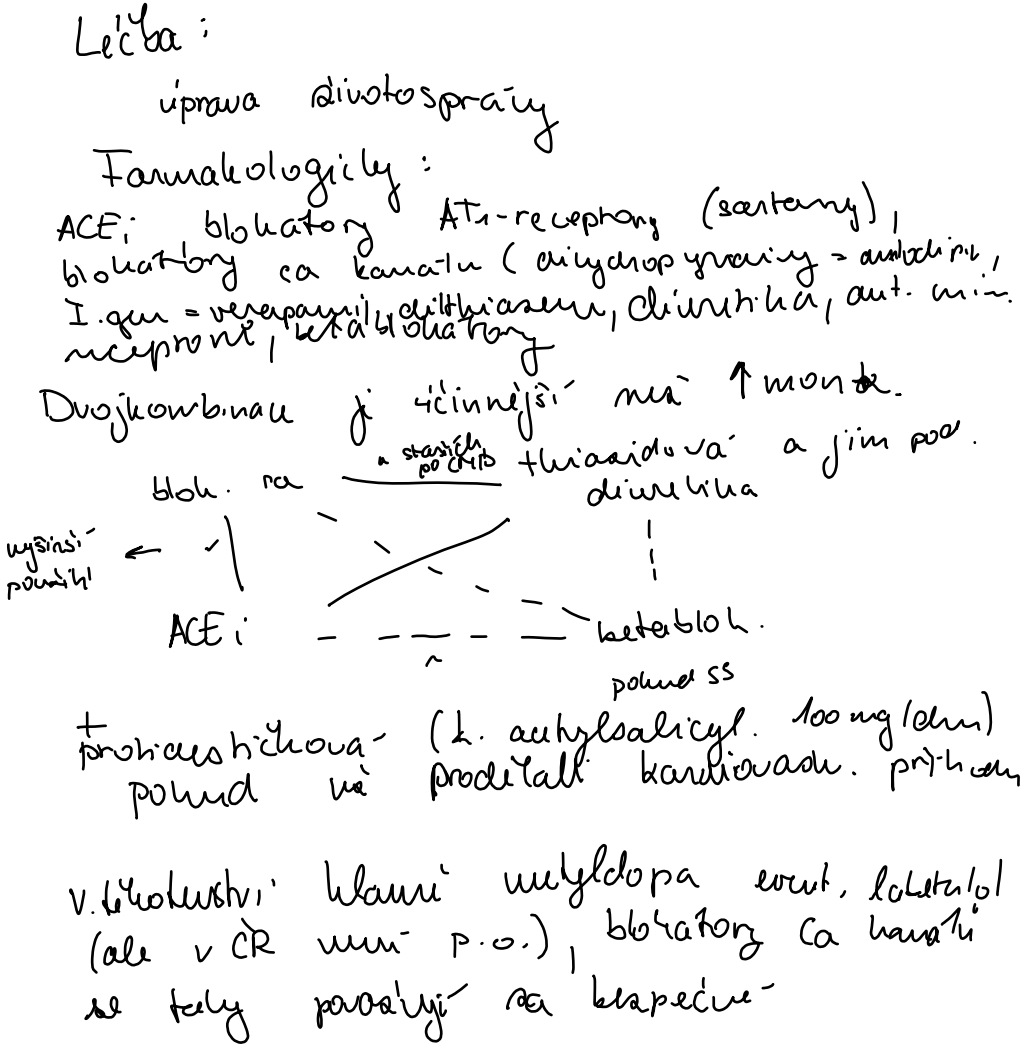
  normotenze

  hypertenze
- pokud systolický a diastolický TK spadají do různých kategorií → P zařadím do vyšší
- rezistentní hypertenze – ani 3 vhodná antihypertenziva (včetně diuretika) nesníží TK pod 140/90
- dělení dle etiopatogeneze
  - primární hypertenze (esenciální) – 90% všech hypertenzí, neznáme vlastní vyvolávající příčinu, etiologie multifaktoriální, dg. per exclusionem
  - sekundární hypertenze - ↑ TK důsledek jiného definovaného patologického stavu, při léčbě možné odstranění příčiny
- klinický obraz:
  - velmi proměnlivý, závisí na tíži hypertenze a orgánovém poškození
  - často asymptomatická nebo s necharakteristickými příznaky (↑ pocení, tupé bolesti hlavy, únava, nesoustředěnost, námahová dušnost, palpitace, poruchy spánku)
- dg.: založena na průkazu ↑TK (vyšetření TK) + nutné provést skríningové vyšetření a stanovit celkové KV riziko
  - **vyšetření TK**
    - měření kauzálního TK
      - měření TK v ordinaci (tzv. **příležitostný**, kauzální TK) – základ diagnózy hypertenze
      - nutná správná technika – měříme u sedícího P po 10min uklidnění, při 1. návštěvě na obou pažích, volně podložené předloktí ve výši srdce, pomocí rtuťového tonometru s přiměřeně širokou manžetou
      - diastolický TK odečítáme při vymizení ozev (5. fáze Korotkovových fenoménů), u hypertoniků a starších může být auskultační gap (ozvy vymizí a při dalším odpouštění manžety se znovu objeví)
      - měříme celkem 3x → průměr z 2. a 3. měření
      - měření TK vestoje důležité u starších P a diabetiků pro ortostatickou hypotenzi
      - možné použít i poloautomatické přístroje s manžetou na paži
    - domácí měření TK – vhodné pro podrobnější info o TK a o úspěšnosti léčby, hodnoty ≥ 135/85 v domácím prostředí považovány za zvýšené
    - ambulantní monitorování TK – po dobu 24h, vhodné při rozdílem mezi TK v domácích podmínkách a ve zdravotnickém zařízení (fenomén bílého pláště a maskovaná hypertenze), podezření na hypotenzi, …
  - **screeningová vyšetření nutná u všech hypertoniků**
    - anamnéza (RA, GA) + fyzikální vyšetření (TK vsedě, vstoje na obou HK při 1. vyšetření)
    - vyšetření moči a sedimentu, biochemie (Na, K, kreatinin, urea, glu, lipidové spektrum, GF) + KO
    - EKG
- **stanovení celkového KV rizika**
  - stanovení rizika fatálních KVS příhod v 10 letech za pomoci projektu **SCORE**
  - použité RF: věk, pohlaví, kouření, systolický TK, celkový CH
  - vysoké riziko – hodnota ≥ 5% – tzn. pravděpodobnost úmrtí na KV onemocnění během 10let je 5%
  - diabetici I. typu s mikroalbuminémií a všichni diabetici II. typu → automaticky vysoké riziko
- klinická klasifikace hypertenze
  - **stádium I.** – ↑ TK (↑ pocení, tupé bolesti hlavy, únava, nesoustředěnost, námahová dušnost, palpitace, poruchy spánku
  - **stádium II.** – ↑ TK + orgánové změny (proteinurie, hypertrofie LK → zvedavý úder hrotu, akcentace 2. ozvy nad aortou, změny na EKG, RTG, ECHO, na očním pozadí angiopatie
  - **stádium III.** – ↑ TK + orgánové změny + poruchy fce orgánů (dušnost námahová až klidová, až s plicním edémem, srdeční dilatace, disekující aneuryzma, renální insuficience)

- **stádium IV.** – maligní hypertenze + orgánové změny + poruchy fce orgánů (↑↑↑ TK, retinopatie až neuroretinopatie, renální selhání z nefrosklerózy, hypertonická encefalopatie a L-stranné SS)
- hypertenzní krize – může vzniknout v kterémkoliv stádiu, akutní ↑ TK s rychlou progresí změn orgánů

Esenciální hypertenze

- 90% všech hypertenzí
- neznáme vlastní vyvolávající příčinu
- etiologie multifaktoriální – kombinace genetiky, faktorů zevního prostředí (obezita, špatná strava, kouření, stres, …) a endogenních vlivů (sympatoadreální systém, systém RAA, …)
- dg. per exclusionem (vyloučení sekundární příčiny hypertenze)



11) Sekundární hypertenze

Sekundární hypertenze

- ↑ TK důsledek jiného definovaného patologického stavu, při léčbě možné odstranění příčiny
- tvoří 5-10% HN
- mnohdy těžká arteriální HN doprovázená metabolickými a orgánovými komplikacemi
- nejčastější markery možné sekundární hypertenze
  - těžká/rezistentní hypertenze
  - manifestace v mladém věku
  - epizodická hypertenze
  - HN + specifické laboratorní nebo morfologické nálezy
  - HN + DM s/bez obezity
- typy sekundární hypertenze dle příčiny:
  - **renoparenchymatózní hypertenze** – viz ot. 15C
    - HN je následek renálního onemocnění z prerenálních, renálních i postrenálních příčin
    - příčiny: diabetická nefropatie, chronické tubulointersticiální nefritidy, polycystická choroba ledvin
    - obvykle akcelerovanější průběh, časté změny renálních fcí a nález v moči
  - **renovaskulární hypertenze** – viz ot. 15C
    - ↑ TK v důsledku hemodynamicky významné (min 70%) stenózy renální tepny
    - příčiny stenózy: ateroskleróza (u starších), fibromuskulární dysplazie (u mladších, hl. žen), …
  - **endokrinní hypertenze**
    - primární reninismus – vzácný, ↑ renin z nádoru juxtaglomerulárního aparátu
    - primární hyperaldosteronismus
      - častý, autonomní nadprodukce mineralokortikoidů (aldosteronu) kůrou nadledvin
      - formy: idiopatický hyperaldosteronismus (bilaterální hyperplazie zona glomerulosa), unilaterální aldosteron-produkující adenom (Connův syndrom), unilaterální hyperplazie
      - projevy: arteriální HN (viz ot. 12A, často rezistentní na léčbu), méně často neuromuskulární příznaky (z hypokalémie), hypokalemie, hypernatremie
      - dg.:
        - laboratorní vyšetření: ↑ aldosteron (plazmatický i močový), renin je ↓ - velký poměr aldosteron/renin (nejcitlivější marker)
        - speciální testy: konfirmační supresní (hodnocení hladiny aldosteronu a reninu před a po infuzi NaCl nebo podání kaptoprilu) a stimulační (stimulace chůzí)
        - CT (často min změny → UZ bezcenný), katetrizace nadledvin
      - terapie: adrenalektomie, spironolakton nebo eplerenon
    - feochromocytom – viz ot. 41B
      - nádor chromafinní tkáně (z chromafinních bek) → autonomní nadprodukce katecholaminů (hl. NA nebo adrenalin)
      - dle lokalizace: v 80% v nadledvinách, extraadrenálně se mu říká paragangliom
      - výskyt sporadický, ale existuje i familiární výskyt
      - spojen s paroxysmy ↑ TK a hypertenzními krizemi během stresu
      - adrenalin (stimulace β-receptorů) dělá spíš systolickou HN, tachykardii, pocení, flush a třes, NA (stimulace α-receptorů) dělá spíš diastolickou HN
      - dg.: průkaz ↑ hladin katecholaminů v krvi a moči, metanefrin a normetanefrin v krvi a moči
    - Cushingův sy – nadprodukce kortizolu – viz ot. 43C
  - **hypertenze vyvolané léky**
    - nejčastěji po glukokortikoidech a kontraceptivech
    - vnímavé ženy na antikoncepci – RA, hypertenze v těhotenství, obézní, sklon k retenci Na
    - pro hypertoničky jsou p.o kontraceptiva nevhodná – mohou vznikat těžká zhoršení až maligní zvraty
    - další látky: cyklosporin a takrolimus, EPO, výtažky z lékořice, NSA, abúzus kokainu, kofein
  - **hypertenze v těhotenství**
    - jedna z nejčastějších komplikací v graviditě (u 8-10% těhotenství), nejzávažnější forma: preeklampsie
    - dle doby vzniku a dle přítomnosti proteinurie:
      - chronická hypertenze
        - přítomná před otěhotněním → záchyt v 1. polovině těhotenství (před 20. týdnem gestace) a přetrvává déle než 42 dní po porodu
        - komplikace HT (vliv na plod i matku) – hl. příčina mateřské mortality (další příčiny: trombembolie, krvácení, neporodnické poranění)

        - dělení: esenciální a sekundární
        - u 20% žen rozvoj preeklampsie
        - terapie: α-methyldopa (lék 1. volby, perorální preparát, pomalý nástup účinku, minimum NÚ, centrálně působící)
        - základ léčby a prevence: léčba a kompenzace již před otěhotněním
    - gestační hypertenze
        - vzniká ve 2. polovině těhotenství (tj. po 20. týdnu gestace)
        - úprava TK ihned po porodu (do 42dní po porodu)
        - charakterizována HT bez proteinurie, ale u 1/3 žen rozvoj proteinurie → preeklampsie
        - etiologie neznámá, snad fyz. kompenzační reakce matky ke konci těhotenství
        - terapie: nejdřív nutno vyloučit preeklampsii → nasazení antihypertenzní léčby (hl. při TK ≥ 150/100mmHg, při TK ≥ 160/110mmHg → iv. léčba)
    - preeklampsie a eklampsie
    - preeklampsie superponovaná (nasedající) na chronickou hypertenzi
    - **neklasifikovaná HN** – nelze o ní rozhodnout, žena neznala svůj TK před těhotenstvím, , klasifikace až dle hodnoty TK ve 42. den po porodu
  - terapie: pracovní neschopnost, omezení fyzické aktivity až klid na lůžku, farmakoterapie
  - není doporučováno omezení soli v dietě ani redukce váhy (i u obézních žen)
  - nutné častější UZ a CTG kontroly
- **koarktace aorty**
  - hypertenze horní ½ těla při zúžení aorty v oblouku
  - přítomný systolický šelest, uzurace žeber rozšířenými mezižeberními arteriemi
- **hypertenze u syndromu spánkové apnoe**
  - výskyt aspoň 5 epizod apnoe/hypopnoe trvajících > 10 s/h spánku s následnou denní hypersomnolencí
  - příčina: obstrukce HCD (typicky u obézních P)
  - patogeneze: opakovaná hypoxemie → ↑ SY, endoteliální dysfce
  - dg.: polysomnografie (měření respirace+EEG+EMG+EKG+EOG+TK+pO2)
  - terapie: ↓ hmotnosti, CPAP (kontinuálně pozitivní tlak v HCD), chirurgické ORL výkony
- **neurogenní příčiny –** HN v důsledku ↑ intrakraniálního tlaku (tumory, záněty, trauma s hematomy) nebo opakované hypoperfuze CNS (TIA, syndrom spánkové apnoe)
- **hypertenze po transplantaci orgánů**

12) Fyzikální vyšetření srdce

Anamnéza

- zaměření na příznaky srdečních onemocnění:
  - **bolest na hrudi** – viz ot. 34D
    - častý příznak – mnoho příčin (od nezávažných až po život ohrožující)
    - může být: povrchová (kožní, svalová, kostní), hluboká viscerální (kardiální, pleurální, ezofageální, peptická, biliární, pankreatická, …) nebo psychogenní (panická ataka, neurotické obtíže)
    - v praxi nejčastěji dělení na:
      - **kardiální** – příčiny: ischemické (např. AP, AIM, aortální stenóza, hypertrofická obstrukční KMP, arytmie, těžká HN, anémie, disekující aneuryzma aorty) a neischemické (perimyokarditida)
      - **nekardiální –** nejčastější příčiny: muskuloskeletální (vertebrogenní algický syndrom), pleurální, GIT, psychogenní
  - **dušnost –** viz ot. 12D
    - subjektivní vjem nedostatku vzduchu nebo obtížného dýchání provázené ↑ dých. úsilím
    - P popisuje jako nedostatek vzduchu, pocit obtížného dýchání, zadýchávání, těžký dech nebo nemožnost popadnout dech
    - vzniká u respiračních onemocnění, ale i u onemocnění KVS, anémií a metabolických nemocí, …
    - dle okolností vzniku: námahová (P je dušný neúměrně zátěži)/klidová (trvalá, zhoršuje se s pohybem)
    - klasifikace NYHA I – IV
    - **ortopnoe** = P spí v pololeže, musí si sedat v důsledku dušnosti – tzn. dechová tíseň vázaná na polohu vleže
    - **astma cardiale** = paroxysmální noční dušnost = 2-4 hodiny po ulehnutí → P probuzen, musí vstát a otevřít okno
  - **palpitace –** pocity bušení srdce, charakteristické pro arytmie
  - **synkopa –** viz ot. 10A
    - patří mezi krátkodobé poruchy vědomí
    - neočekávaná, náhlá několikavteřinová/minutová ztráta vědomí a posturálního tonu s pádem a se spontánní úpravou (obvykle do 20s), bez následné poruchy NS
    - vzniká v důsledku přechodné globální hypoperfuze mozku
    - může ji předcházet **presynkopální stav –** prodromy bez ztráty vědomí – krátkodobá závrať a nejistota, nauzea, palpitace, pocení
  - **otoky + ↑ hmotnosti**
  - **námahový kašel –** výskyt na vrcholu námahy → P zátěž přeruší → konec kašle – např. u mitrální stenózy, intersticiálním plicním edému
  - **hemoptoe –** vykašlávání narůžovělého zpěněného sputa, u plicního edému nebo plicního infarktu
  - **cyanóza, únava, bolest břicha**

Fyzikální vyšetření

Pohled

- na hrudníku – všímáme si tvaru, pooperačních jizev, možný viditelný úder srdečního hrotu (značí hypertrofii a dilataci L komory), pulzace prekordia
- mimo hrudník – dušnost při řeči, ↑ DF, cyanóza, facies mitralis, ↑ náplň krčních žil, hepatojugulární reflux, pulzace krčních žil, otoky DKK (symetrické), paličkovité prsty

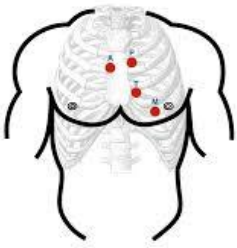
Poklep – hrubě orientační pro určení velikosti srdce

Pohmat

- vyšetřujeme v poloze na zádech
- prsty klademe do mezižeberních prostor souběžně s žebry
- možné vyhmatat: systolické vydouvání prekordia (známka aneuryzmatu L komory), systolický vír, implantát (v podklíčkové krajině), mimo hrudník hepatomegalie a otoky DK

Poslech

- pomocí fonendoskopu
- provádíme dle toku krve: M → A, T → P
- poslechová místa chlopní (nejsou shodná s anatomickým umístěním)
  - aortální chlopeň (II. mezižebří vpravo u sterna)
  - pulmonální chlopeň (II. mezižebří vlevo u sterna)
  - triskupidální chlopeň (IV.-V. mezižebří vlevo u sterna)
  - mitrální chlopeň (v oblasti srdečního hrotu)



- **srdeční ozvy**
  - obvykle slyšíme 2 ozvy – po **I. ozvě** (systolické) následuje systolická (kratší) pauza a poté **II. ozva** (diastolická), po níž následuje diastolická pauza (v klidu asi 2x delší)
  - někdy lze slyšet i **III. ozvu** a **IV. ozvu**
  - **I. ozva**
    - vzniká kontrakcí komor → uzávěr mitrální a trikuspidální chlopně → ↑ tlaku → otevření semilunárních chlopní
    - nejlépe slyšitelná nad mitrální chlopní, vleže na L boku
    - zesílená při námaze, tachykardii, horečce a mitrální stenóze
    - oslabena v důsledku degenerativního poškození chlopně (např. fibróza) nebo při poruše kontraktility L komory (IM)
    - rozštěp způsoben blokádou Tawarových ramének
  - **II. ozva**
    - vzniká uzávěrem semilunárních chlopní (nejprve aortální, pak pulmonální)
    - nejlépe slyšitelná nad aortální a pulmonální chlopní
    - zesílena nad aortou při systémové HN a nad plicnicí při plicní hypertenzi a PE
    - oslabena při systémové hypotenzi a aortální stenóze
    - rozštěp: fyziologický (v závislosti na dechovém cyklu), fixovaný (bez závislosti na dechovém cyklu při defektu septa síní a plicní hypertenzi) a paradoxní (při prodloužení systoly L komory – např. při aortální stenóze)
  - **III. ozva**
    - vzniká vibracemi komorového myokardu ve fázi rychlého plnění komor na začátku diastoly
    - fyz. u mladých jedinců (do 30let), jinak spolu s tachykardií (> 100/min) příznak selhávání LK – tzv. **protodiastolický cval-gallop**
  - **IV. ozva**
    - vzniká vibracemi komorového myokardu při systole síní na konci diastoly
    - u dospělých – následkem ↓ poddajnosti komor (hypertrofie)
    - spolu s tachykardií (> 100/min) – tzv. **presystolický cval-gallop**
- při splynutí III. a IV. ozvy při tachykardii → tzv. **sumační cval**
- + poslech karotid (pokud šelest nad 1 → stenóza 1 karotidy
- **přídatné zvuky**
  - známky srdečních onemocnění
  - patří zde **klapnutí** (klik) – krátké, slabě slyšitelné zvuky při iniciálním průtoku krve přes zúženou chlopeň (způsobeno srůsty komisur – otevření chlopně náhle zbrzděno srůsty → chlopeň se rozkmitá)
  - 2 typy klapnutí: systolické (typické pro aortální stenózu, slyšitelná na hrotě) a diastolické (typické pro mitrální stenózu
- **srdeční šelesty**
  - abnormální zvuky vznikající v srdci a velkých cévách, jestli se ↑ množství nebo rychlost protékající krve
  - ve směru toku přítomné náhlé zúžení, rozšíření nebo útvar schopný vytvářet vibrace nebo se změnila viskozita krve
  - dojde k nahrazení laminárního proudění krve turbulentním
  - dělení:
    - dle časové lokalizace v srdečním rytmu
      - systolické – přítomny po I. ozvě, mohou být i fční (v dětství, při anémii, zátěži, …)
      - diastolické – přítomny po II. ozvě v diastolické pauze, vždy patologické
      - kontinuální = systolicko-diastolické – překračují obě ozvy
    - dle mechanismu vzniku
      - ejekční
      - regurgitační
    - dle charakteru: drsný, foukavý, lokomotivový, kontinuální, crescendový, decrescendový a crescendo-decrescendový
    - dle intenzity
      - 6 stupňů
      - hlasitost úměrná rychlosti krevního proudu mezi 2 dutinami, která závisí na tlakovém gradientu přes ústí
      - u šelestů 4.-6. stupně hmatný vír
      - při námaze se zesilují
- **+ vyšetření TK, pulzu**

Nejčastější poslechové nálezy

Stenóza aortální chlopně

- fyzikální vyšetření – auskultace: hlučný ejekční crescendo-decrescendový systolický šelest nad Ao chlopní, propagující se do obou karotid, v pozdní fázi auskultační známky SS, slabší pulz

Insuficience aortální chlopně

- fyzikální vyšetření – diastolický šelest nad Ao chlopní (max ve 3. mezižebří vlevo parasternálně – tzv. Erbův bod), šelest Austina Flinta (presystolický šelest slyšitelný nad mitrální chlopní)

Stenóza mitrální chlopně

- poslech – akcentace I. ozvy a opening snap (otevírací zvuk, daný napnutím závěsného aparátu chlopně při jejím otvírání), diastolický šelest nad Mi chlopní

Insuficience mitrální chlopně

- poslech – holosystolický šelest na hrotu s propagací do axily, auskultační projevy LSS

Defekt komorové septa – poslech – holosystolický šelest v Erbově bodě (3. mezižebří vlevo parasternálně)

Perikarditida – fyzikální vyšetření: perikardiální třecí šelest (u suché formy, jako praskání vznikající chůzí po čerstvě nasněženém sněhu), ↓ slyšitelnosti ozev (u vlhké), při hypotenzi myslet na tamponádu!

13) ATEROSKLERÓZA

Ateroskleróza je hlavní patofyziologický podklad kardiovaskulárních onemocnění (KVO).
KVO představují hlavní příčinu smrti celosvětově (v ČR umírá na KVO zhruba polovina všech zemřelých).
V dnešní době je patrný významný pokles úmrtnosti na KVO.

PATOFYZIOLOGIE

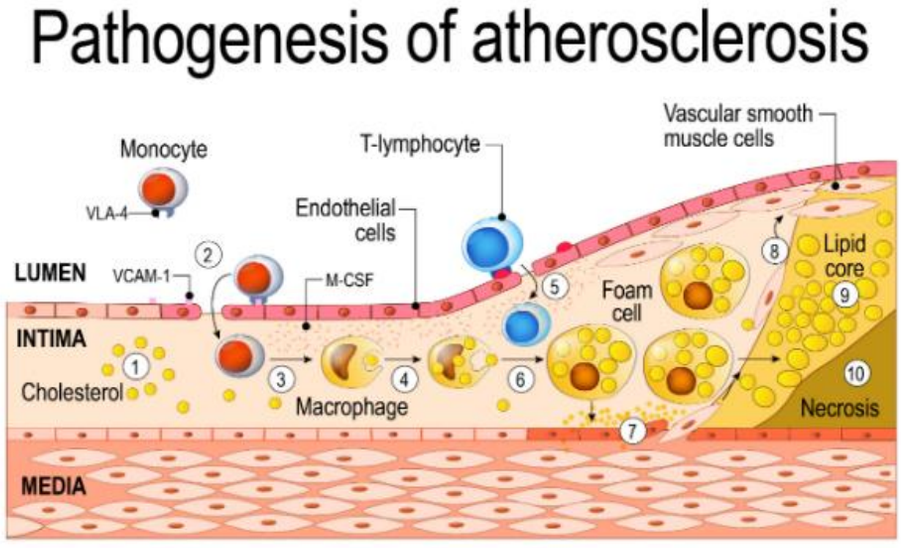
Ateroskleróza je imunitně-zánětlivý proces v odpovědi na chronické poškozování endotelu a intimy cév.

- jedná se o celkové onemocnění, ale postihuje predilekčně některé cévy (zejména odstupy velkých a střeních tepen) → **koronární arterie, hrudní aorta, a. poplitea, a. carotis interna a tepny Willisova okruhu**

PATOGENEZE (ZÁNĚTLIVĚ-LIPIDOVÁ TEORIE)

1. **Endoteliální dysfunkce je první krok k rozvoji aterosklerózy**
   - poškozování endotelu vede k **exprimaci protrombogenních a adhezivních molekul** pro monocyty a lymfocyty
   - zároveň se **mění rovnováha vazokonstrikčních látek** (↑ endotelin) **a vazodilatačních látek** (↓ NO)
     - **mechanické poškození** (turbulentní proud, hypertenze)
     - **chemické a metabolické poškození** (hyperlipidémie, toxiny z kouře, homocystein)
     - **imunitní a infekční poškození**
2. **Aktivace makrofágů a jejich interakce s pozměněnými LDL-lipoproteiny přes scavenger receptory**
   - **změna v pěnité buňky**
   - **LDL jsou oxidované volnými radikály, které makrofágy lokálně tvoří**
3. **Akumulace lipidů v makrofázích → sekrece prozánětlivých cytokinů a růstových faktorů**
4. **Recruitment hladkých svalových buněk do intimy**
5. **Proliferace svalových buněk a depozice kolagenu + dalších proteinů ECM → tvorba fibrózní čepičky**
6. **Rozpad makrofágů a depozice lipidu extracelulárně → ateromové jádro s nekrotickým detritem**
7. **Neovaskularizace plátu**
   - **spojeno s vyšším rizikem akutního krvácení do plátu**
   - **v důsledku narůstání síly stěny v důsledku plátu dochází k proliferaci endotelu z vasa vasorum** → z adventicie prorůstá do vnitřních vrstev stěny tepny

Funkce endotelu:
1. **bariéra**
2. **vazoaktivní činnost** (cévy obecně mají spíše sympatotonní charakter)
3. **nesmáčivý povrch**
4. **sekreční činnost** (NO, endotelin atd.)



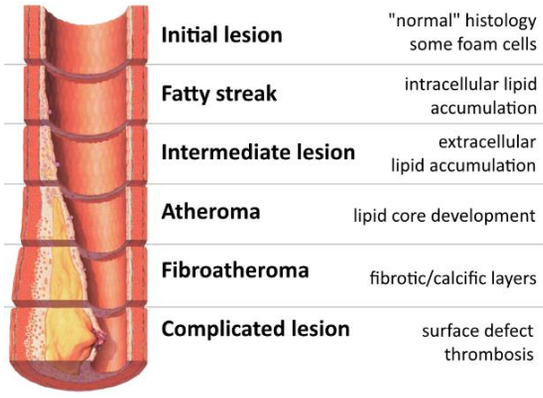
KLASIFIKACE ATEROSKLEROTICKÝCH PLÁTŮ

PATOLOGICKO-ANATOMICKÁ KLASIKACE ATEROSKLERÓZY

1. **Tukové proužky (fatty streaks)**
   - **běžně se vyskytují v aortě už v dětském věku, jsou to reverzibilní léze**
   - **makroskopicky žlutavé barvy bez prominence do cévního lumina**
   - **složené z pěnitých buněk v intimě** (makrofágy/hladké svalové buňky akumulující estery cholesterolu)
2. **Aterom**
   - **ECM se shluky lipidů, pretoglykanu a hyaluronanu**
   - **volně rozprostřené pěnité buňky a buňky hladké svaloviny**
   - **začíná tvorba lipidového jádra**
3. **Fibroaterom**
   - **už má nekrotické lipidové jádro s volným cholesterolem a zbytky apoptických makrofágů**
   - **silná fibrózní čepička, často s kalcifikací**
   - **prominují do cévního lumina → už mohou způsobovat obstrukci (částečnou či úplnou)**
4. **TCFA – thin-cap fibroaterom –** klinicky vulnerabilní pláty
   - **má větší lipidové jádro a tenkou fibrózní čepičku**
   - **téměř chybí buňky hladké svaloviny**
5. **Komplikované pláty**
   - **charakterizovaný prasklou čepičkou, která je významně infiltrovaná makrofágy**
   - **Klinické důsledky**: trombóza s akutním cévním uzávěrem

KLINICKÁ KLASIFIKACE ATEROSKLERÓZY

Určuje riziko akutního cévního uzávěru při aterosklerotickém postižení (nezávisí na velikosti, ale složení a charakteru plátu)



1. Stabilní pláty (nízký obsah tuků + tlustá fibrózní čepička)
- **patologickým korelátem je fibroaterom**
- **s narůstáním postupně zužují cévní lumen**
  → typické projevy námahové ischemie (stabilní angina, ICHDK)

2. Nestabilní pláty (bohaté na lipidy + s tenkou fibrózní čepičkou)
- **patologickým korelátem je TCFA a komplikovaný plát**
- **vysoké riziko ruptury u raménka plátu → akutní cévní uzávěr** (akutní koronární syndrom – AKS)
  - ke změně nestabilního plátu na stabilní může dojít v rámci týdnů
    → obrovský význam hypolipidemické léčby

RIZIKOVÉ FAKTORY ATEROSKLERÓZY

Jedná se o faktory, které mohou přispívat ke vzniku aterosklerózy (poškozováním endotelu), depozici tuků v cévní stěně, potencují vznik trombózy anebo mohou urychlit manifestaci cévní nestability.

Neovlivnitelné rizikové faktory	Ovlivnitelné rizikové faktory
Věk (> 60 let) **Mužské pohlaví** **Rodinná anamnéza KVO** **Abnormality lipoproteinu (a)**	**Kouření cigaret** **Dyslipidémie** **Hypertenze** **Centrální obezita a metabolický syndrom** **Diabetes mellitus** (hyperglykémie) **Revmatické choroby** (prozánětlivé stavy)

AD. EFEKT KOUŘENÍ NA ATEROSKLERÓZU

1. **Endoteliální dysfunkce přímým toxickým působením**
2. **Zvýšení krevního tlaku i tepové frekvence**
3. **Podpora inzulinové rezistence**
4. **Vyšší hladina LDL-cholesterolu**

„EMERGING“ RIZIKOVÉ FAKTORY

CRP (a další markery zánětu): není usnesení, zda se jedná o rizikový faktor či marker průběhu ateroskleózy
Hyperhomocysteinémie
Lipoprotein(a) – faktor nezávislý na hladině LDL/HDL/TAG → samotné zvýšení představuje riziko pro KVO
Hyperfibrinogenémie

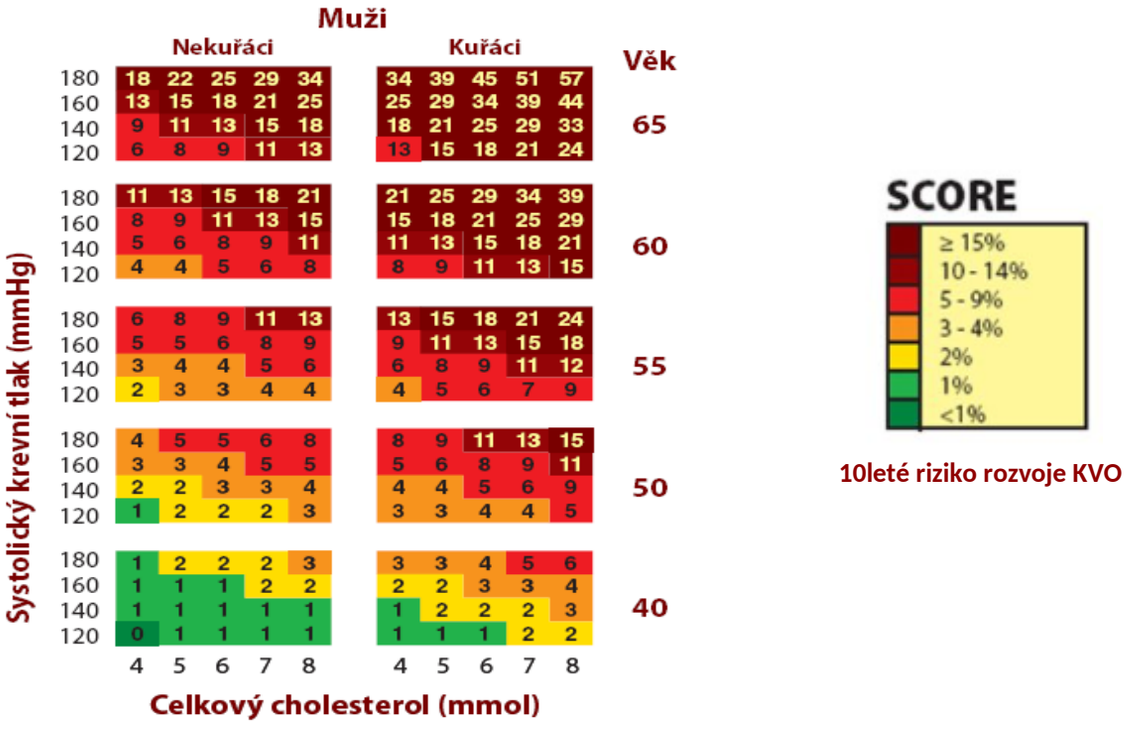
Variable	Adjusted Odd ratio	95% confidence interval		P values
		Lower	Higher	
CRP	*1.474*	*1.086*	*2.000*	*0.013*
Age	1.213	1.014	1.451	0.034
Gender (male)	7.562	1.565	36.539	0.012
HPT	0.248	0.052	1.181	0.080
Smoker	44.276	4.104	477.622	0.002
Duration Of HD	1.040	0.944	1.146	0.425
PO4	0.841	0.532	1.329	0.458
DM	1.081	0.269	4.334	0.913
Dyslipidemia	2.532	0.615	10.422	0.198

Binary logistic regression.

KOMBINACE RIZIKOVÝCH FAKTORŮ

Vyskytuje-li se u jedince více než jeden rizikový faktor, jejich efekt se nesčítá, ale násobí!

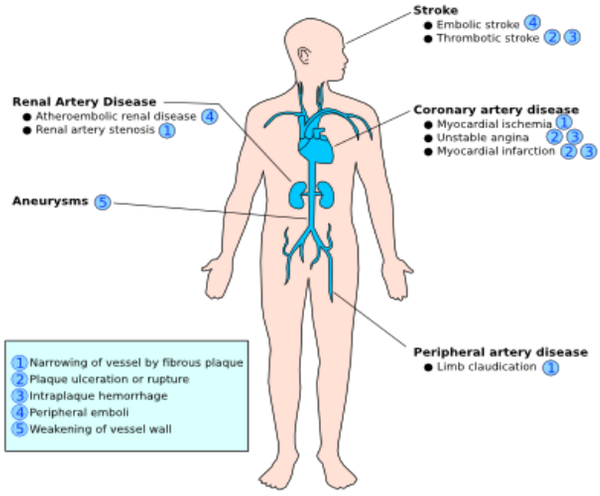
- *kuřák s cholesterolem 6,2 mmol a diastolickým tlakem nad 90 mm Hg má riziko přibližně 14x vyšší než zdravý jedinec nekuřák s normálním lipidovým profilem a tlakem*
- k posouzení KV rizika a určení agresivity léčby se využívají modely (**Framinghamské tabulky a SCORE tabulky**)
    - **v ČR se využívá SCORE tabulka** – 10leté riziko fatální kardiovaskulární příhody na základě věku, kuřáctví, tlaku a hladiny cholesterolu



ORGÁNOVÁ MANIFESTACE

Postiženy bývají nejčastěji velké elastické arterie a střední/velké muskulární arterie:

- **aa. cerebri a tepny Willisova okruhu**
- **koronární arterie**
- **břišní aorta**
- **a. carotis interna**
- **a. poplitea**
- **a. renalis**



Projevy aterosklerózy závisí na stupni stenózy, ale většinou se jedná o symptomy akutní či chronické hypoxie v důsledku stenózy cévy, akutního uzávěru při komplikaci či na základě uvolnění trombu a systémové trombembolické nemoci:

- **mozkové tepny** → iCMP
- **koronární arterie** → ICHS a akutní koronární syndrom
- **břišní aorta** → riziko rozvoje aneurysma a jeho komplikací
- **dolní končetiny** → ICHDK
- **renální arterie** → sekundární hypertenze, infarkt ledvin, akutní renální selhání
- **viscerální tepny** → postprandiální klaudikace (angina abdominalis)

PREVENCE KARDIOVASKULÁRNÍCH CHOROB

Snižování mortality je především záležitost sekundární prevence (primární prevenci se moc nedaří zvyšovat)

1. TERAPIE HYPERTENZE

Cílový krevní tlak je pod 140/90

130/80 u diabetiků

125/75 u renálního onemocnění s proteinurií nad 1g/24h

2. CÍLOVÉ HODNOTY LIPIDŮ

	Optimální hodnoty obecné populace	Cílové hodnoty u DM Sekundární prevence KVO
Triglyceridy	**< 2,0 mmol/l**	**< 1,7 mmol/l**
LDL cholesterol	**< 3,0 mmol/l**	**< 2,5 mmol/l**
HDL cholesterol	**> 1,0 mmol/l**	**> 1,0 mmol/l (muži)** **> 1,2 mmol/l (ženy)**
Celkový cholesterol	**< 5,0 mmol/l**	**< 4,5 mmol/l**

Vzestup triglyceridů o 1 mmol/l vede ke zvýšení manifestace aterosklerózy o 40-70% → souvisí s viscerálním tukem

→ zkontrolovat životní styl a zejména jídelníček:

1. **Změna stravování:** ↓živočišných tuků a cholesterolu, ↑vlákniny a vitaminů, ↑nenasycených a omega-3 MK
2. **Omezení celkového kalorického přijmu** (redukce váhy) **a fyzická aktivita**
3. **Zákaz kouření a alkoholu**
4. **Farmakologická léčba** (statiny samy o sobě zvyšují stabilitu aterosklerotických plátů!)

3. KOMPENZACE DIABETU

Kompenzace	Výborná	Uspokojivá	Neuspokojivá
Ranní glykemie	4,0–6,0 mmol/l	6,0–7,0 mmol/l	vyšší než 7,0 mmol/l
Glykemie po jídle	5,0–7,5 mmol/l	7,5–9,0 mmol/l	vyšší než 9,0 mmol/l
Glykovaný hemoglobin	do 4,5 %	4,5–6 %	vyšší než 6 %
Celkový cholesterol	do 4,5 mmol/l	4,5–5,0 mmol/l	vyšší než 5,0 mmol/l
HDL-cholesterol (tzv. hodný)	vyšší než 1,1 mmol/l	0,9–1,1 mmol/l	méně než 0,9 mmol/l
LDL-cholesterol (tzv. zlý)	do 2,5 mmol/l	2,6–3,0 mmol/l	vyšší než 3,0 mmol/l
Triglyceridy	do 1,7 mmol/l	1,7–2,0 mmol/l	vyšší než 2,0 mmol/l
Krevní tlak	do 130/80	–	vyšší než 130/80
BMI	20–25 kg/m²	25–27 kg/m²	více než 27 kg/m²

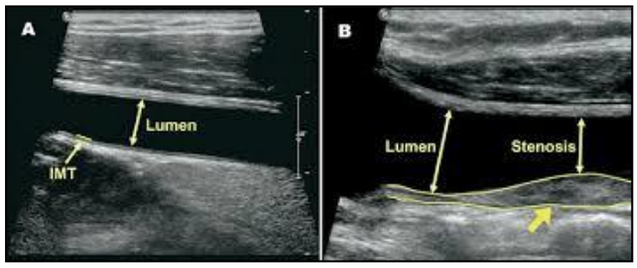
VYŠETŘENÍ SUBKLINICKÉ I KLINICKÉ ATEROSKLERÓZY

Vyšetření preklinické aterosklerózy má velký význam (až 66% prvních manifestací je náhlá smrt!)

LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ – RIZIKOVÉ FAKTORY

1. **Glykémie** – dg. diabetu a prediabetu
2. **Lipidový profil včetně lipoproteinu (a)**
3. **CRP**
4. **Homocystein**

ZOBRAZOVACÍ A FUNKČNÍ VYŠETŘENÍ

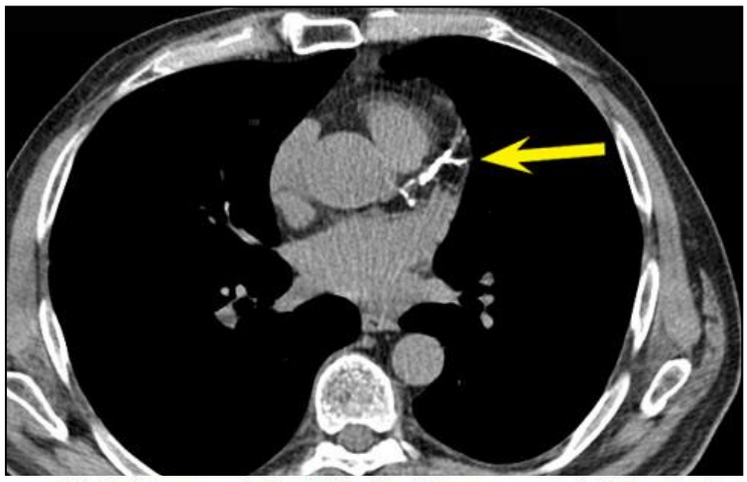


1. USG vyšetření (zejm. karotidy, femorální tepny)

- **Belcaro skóre** pro postižení a. carotis communis
  - I: normální intima
  - II: ztluštění a granulace intimy
  - III: nestenózující pláty
  - IV: stenózující pláty

2. Kalciové skóre koronárních tepen (CT vyšetření)

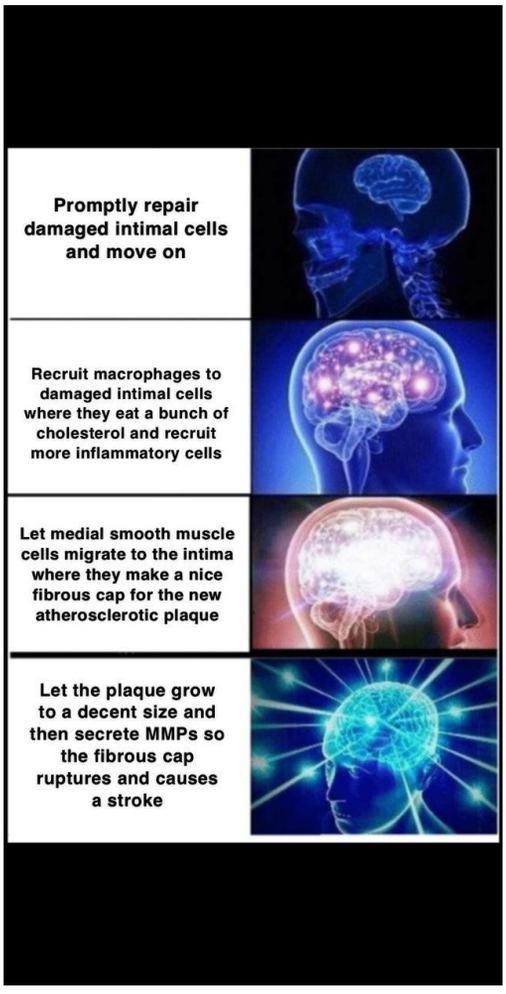
- **screening množství vápníku v kalcifikacích koronárních tepen**
- **využívá se pro posouzení KV rizika**
  - 0 = velmi nízké
  - 1 - 10 = nízké
  - 11 – 100 = zvýšené
  - 101 – 400 = vysoké
  - 400+ = velmi vysoké



3. Reaktivní index

4. Poměry tlaků kotník/paže (ICHDK)

5. MRI vyšetření funkce srdce



Tab. 2 – Interpretace hodnot kalciového skóre u asymptomatických pacientů. Podle Rumberga, přeloženo a mírně upraveno.[13]

Kalciové skóre	Postižení kalcifikovanými pláty	Pravděpodobnost významného postižení koronárních tepen	Dopad na kardiovaskulární riziko
0	bez detekovatelných plátů	velmi nízké, < 5 %	velmi nízký
1–10	velmi málo identifikovatelných plátů	velmi nepravděpodobné, < 10 %	nízký
11–100	lehké postižení	nízká pravděpodobnost významné stenózy	střední
101–400	střední postižení	střední pravděpodobnost významné stenózy	větší
> 400	rozsáhlé postižení	vysoká pravděpodobnost nejméně jedné významné stenózy, > 90 %	velký

spektrum chorob na podkladě aterosklerózy koronárních

14) Ischemická choroba srdeční (etiologie, patogeneze a klasifikace)

Ischemická choroba srdeční

- v ČR nejčastější příčinou úmrtí
- soubor chorobných stavů, kterým je společné postižení koronárních tepen (nejčastěji aterosklerózou) s následnou reverzibilní nebo ireverzibilní ischemií myokardu
- ischémie může být organická (stenóza, trombóza) nebo funkční (spazmus)
- příčiny: skoro vždy ateroskleróza (na začátku dysfce endotelu), zcela výjimečně embolizace vegetací nebo trombů, arteritidy, spazmy
- RF aterosklerózy: neovlivnitelné (genetické faktory, věk, pohlaví) a ovlivnitelné (kouření, hyperlipoproteinémie, HT, DM, obezita, nedostatek fyzické aktivity, stres)
- patogeneze aterosklerózy – **dysfce endotelu** (způsobena RF) → lipidová infiltrace a průnik monocytů → fagocytóza lipidů → vznik pěnové bky produkující cytokiny, které způsobují přesun hladkých svalových bek z medie do intimy → další fagocytóza lipidů → apoptóza a nekróza → adheze trombocytů → rozpad AS plátu
- zákl. formy aterosklerózy:
  - **tukové proužky**
    - nejspíš u všech lidí, někdy už i u novorozenců
    - v intimě hl. velkých cév
    - žluté, neprominující do lumina arterie – neovlivňují průtok krve
    - přítomné pěnové bky – část je z monocytů (chem. atrahovány, akumulují lipidy), část z bek hladkých svalů (migrují z medie do intimy, také hromadí estery CH)
    - dále může nastat regrese nebo progrese
  - **fibrózní pláty (ateromy)**
    - větší, obvykle ostře ohraničené, tužší, bledě šedé až žluté
    - ztlušťují cévní stěnu a prominují do lumen
    - hlubší vrstvy mohou nekrotizovat → kalcifikace s cholesterolovými krystaly
    - dělení:
      - stabilní - ↓ obsah lipidů, tvrdý, pevný, bez tendence k ruptuře – tlustší fibrinózní kryt → námahové stenokardie při AP
      - nestabilní – komplikovaný - ↑ obsah lipidů, měkký, křehký, snadná ruptura
    - léčbou můžeme z nestabilního udělat stabilní během týdnů
  - **komplikované léze**
    - vzniká masivní kalcifikací, ulcerací nebo rupturou fibrózního plátu → adherence trombocytů, agregace a vznik trombu → náhlý cévní uzávěr → akutní koronární syndrom, nestabilní AP
- hemodynamicky významná stenóza (zúžení o > 60-70%) – působí ↓ průtoku, které je tím nedostatečné, před a za ní vznikne tlakový gradient
- stenózy: nevýznamné (< 30% zúžení), hraniční (udrží průtok, zúžení o 40-50%), významné a kritické (stenózy s omezením průměru na 95%)
- u AIM pláty často narůstají skokovitě kvůli drobným hemoragiím → rychlé ↑ hemodynamické významnosti
- klinicky je důležitá:
  - **tzv. průtoková rezerva** – rozdíl mezi klidovým a maximálním možným průtokem při zátěži, normálně se může její poměr zvýšit 4-5x, čím je nižší, tím dříve se mohou stenózy projevit
  - **tvorba kolaterál** (hl. roli hraje čas) – homokolaterály spojují věnčité tepny stejného povodí, heterokolaterály spojují povodí ACS a ACD mezi sebou
- klasifikace klinických forem ICHS
  - **akutní formy**
    - akutní koronární syndrom
      - nestabilní AP
      - AIM – STEMI nebo non-STEMI
    - náhlá (srdeční) smrt – přirozená smrt ze srdeční příčiny do 1h od vzniku klin. projevů, důsledek maligních arytmií
  - **chronické formy**
    - stavy po IM (> 6 týdnů)
    - stabilní AP
    - němá ischemie myokardu
    - variantní = vazospastická AP
    - mikrovaskulární AP
    - chronické SS v důsledku ICHS

- operace pro ICHS tvoří asi 60-80% všech srdečních operací! – hl. se operují chronické záležitosti
- indikace:
  - **klinické**
    - AP III.-IV.st. dle CCS refrakterní k léčbě
    - nestabilní AP
    - poinfarktová AP (do 4týdnů po AIM)
    - AIM po neúspěšně PCI (perkutánní koronární intervenci)
    - AIM do 6h od počátku anginózních bolestí
    - kardiogenní šok na základě AIM
    - mechanické komplikace AIM
  - **anatomické**
    - stenóza LM
    - nemoc 2 tepen (jedna z nich RIA) nebo nemoc 3 tepen
    - stenózy koronárních arterií se zátěžovou ischémií u P plánovaných k jiným OP
    - komplikace AIM
- dle koronarografie se rozhodneme, kam (která koronárka a místo na ni) našijeme periferní anastomózy aortokoronárních bypassů + rozhodnutí o typu štěpu (NE umělá cévní protéza)
- štěpy:
  - žilní štěpy
    - nejčastěji z v. saphena magna (jednoduše dosažitelná v dostatečné délce, nelze využít při jejích varixech), popř. v .saphena parva, výjimečně vv. antebrachii
    - lepší endoskopický odběr (lepší hojení, kosmetický efekt i méně bolí), lze odebrat saphenu z celého stehna
    - výhody: snadný a rychlý odběr, ale horší dlouhodobá průchodnost (po 10 letech průchodných pouze 25%)
  - tepenné štěpy
    - nejčastěji a.thoracica interna (obě), nedominantní a.radialis, a.gastroepiploica dx. popř. a.epigastrica inferior
    - technická náročnost při preparaci, ale lepší dlouhodobá průchodnost, nejlepší levá a. thoracica int. (po 10 letech průchozí až 90% štěpů)
- samotnou revaskularizaci lze provést dvojím způsobem – s použitím MTO nebo bez (výsledky obou typů revaskularizací jsou obdobné)

15) CHRONICKÉ SRDEČNÍ SELHÁNÍ

Stav, kdy srdce není schopno srdečním výdejem pokrýt metabolické potřeby tkání a případně růstové nároky organismu (u dětí). **Klinicky se jedná se o syndrom způsobený komorovu dysfunkcí spojený s periferními příznaky a fyzikálním nálezem, ke kterému je nutno přiřadit základní diagnózu! Ve většinu případů se jedná o bilaterální srdeční selhání v důsledku sériového zapojení komor.**

Nejčastější etiologie chronického srdečního selhání:

1. **onemocnění myokardu**
   - **ICHS** (zejména stav po AIM) – 70% všech srdečních selhání (akutních i chronických)
   - **arteriální hypertenze** (cca 20%)
   - **kardiomyopatie** (cca 5%) – včetně zánětlivé kardiomyopatie a toxických látek (alkohol, antacykliny)
   - **metabolická onemocnění** (amyloidóza, sarkoidóza, hemochromatóza)
2. **chlopenní vady** (cca 5%)
3. **arytmie** (SVT, bradyarytmie – zejména AV. blokády II. a III. stupně)
4. **onemocnění perikardu** (konstriktivní perikarditida)
5. **vrozené vady s levo-pravým zkratem**
6. **chronické objemové přetížení** (AV malformace, anémie, tyreotoxikóza, hemodialýza)

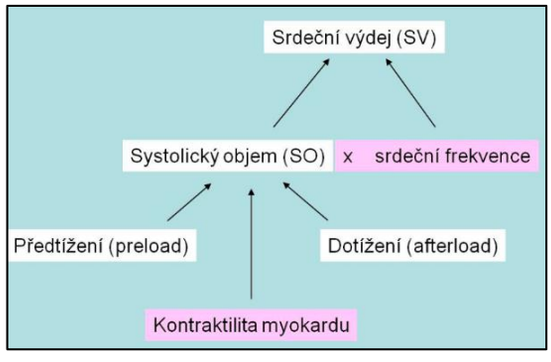
EPIDEMIOLOGIE

Prevalence 2% v celé populaci (> 10% v populaci starší 70 let)
Incidence: 1 – 3 / 1000 za rok.
Mortalita: 15% za rok a 50% za 5 let!

PATOFYZIOLOGIE

Základní charakteristikou funkce srdce je srdeční výdej (SV, CO, cardiac output)

- normální hodnota u dospělých je **4 - 6 l/min**
- vztažený na povrch těla = **srdeční index** (CI – l/min/m^2)
- **Je závislý na několika faktorech** (patologie jakékoliv složky může vést ke srdečnímu selhání)
  - **preloadu** (EDP/EDV dané komory – určen žilním tlakem a návratem)
  - **afterloadu** (určen tlakem, proti kterému komora pracuje)
  - **kontraktilitě komor**
  - **srdeční frekvenci**



ZÁKLADNÍ SRDEČNÍ FUNKCE

1. **Systolická funkce:** dána kontraktilitou komor, preloadem a afterloadem
   - vyjadřována jako **EF** (**ejekční frakce**) = tepový objem / EDV (55 – 70%)
   - *neboli: pacient s velkou komorou a nízkou EF může mít stejný tepový objem jako pacient s normální komorou a normální EF*
2. **Diastolická funkce:** vyjadřuje poddajnost (elasticitu) komory
   - → její schopnost se plnit během diastoly
   - **pasivní plnění** (dle tlakového spádu po otevření chlopní)
   - **aktivní plnění** (kontrakce síní = síňový příspěvek, u zdravých přispívá okolo 20%)
   - **u člověka s diastolickou dysfunkcí je adekvátní plnění možno jen za cenu vyšších tlaků v síních!**
     - má význam pro přenos tlaků → u diastolické dysfunkce levé komory se tlak přenáší do plic → edém

ADAPTAČNÍ MECHANISMY

CÍLEM JE UDRŽET DOSTATEČNÝ SRDEČNÍ VÝDEJ A KREVNÍ OBJEM (tzv. protišoková opatření)

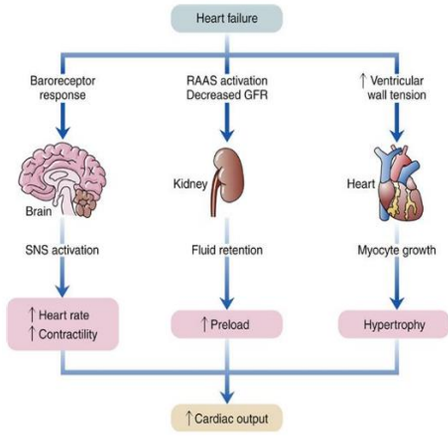
V CHRONICKÉ FÁZI JSOU ADAPTAČNÍ MECHANISMY NEŽÁDOUCÍ (zhoršují edémy a oběhovou zátěž)

SYSTÉMOVÉ ADAPTAČNÍ MECHANISMY

1. **Aktivace sympatiku** (sympatoadrenální osa) – vlivem poklesu tlaku účinkem baroreceptorů
   - **zvýšená srdeční aktivita** (+ inotropní, chronotropní, dromotropní, bathmotropní)
   - **tachypnoe**
   - **redistribuce krve**
     - vazodilatace CNS, koronárních cév a svaloviny přes β_2-receptory
     - vazokonstrikce splanchiku a kůže přes α_1-receptory
2. **Aktivace RAAS** (retence tekutin, vazokonstrikce, venokonstrikce + aldosteron podporuje hypertrofii!)
3. **Sekrece ADH** (retence tekutin)
4. **Posun disociační křivky Hb doprava** (dáno vyšším pCO_2, ↓pH a ↓ 2,3-DFG) → snazší uvolňování kyslíku tkáním

SRDEČNÍ ADAPTAČNÍ MECHANISMY

1. **Dilatace srdce** (akutní i chronická adaptace, vyšší EDV → dle Frank-Starlingova zákona vyšší výdej)
   - **vyšší nároky O_2**
   - **nižší diastolická rezerva** (pacient není schopen zvýšit výdej při námaze)
   - **při masivní dilataci dochází k rozpojení aktinu-myosinu → ↓kontraktilita**
   - **Princip dilatace:** na základě Laplaceova zákona – srdce chce zachovat stejné povrchové napětí stěny → dilatuje, aby ↑ poloměr a ↓povrchové napětí



2. **Hypertrofie srdce** – chronická adaptace
   - **zvyšuje se kontraktilita na úkor spotřeby O_2**
   - **nižší koronární rezerva** (lehce vznikají subendokardiální ischemie)

KLASIFIKACE CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

1. Podle klinických projevů

- **levostranné**
- **pravostranné** (cor pulmonale)
- **městnavé srdeční selhání** (termín využívaní ve snaze zdůraznit plicní kongesci jako hlavní symptom)

2. Podle zachovalé ejekční frakce (EF)

- **se sníženou ejekční frakcí (EFLK < 40%)**
- **se zachovalou ejekční frakcí (EFLK > 50%)**
  - **tito nemocní nemívají dilatovanou komoru a přítomna je spíše hypertrofie stěn a dilataci síně**
  - **prognóza je obecně lepší**
  - **Etiologie:** diastolická dysfunkce – například na podkladě chronického objemového přetížení (renální insuficience s hemodialýzou a AV shuntem), někdy u arteriální hypertenze, fibrilace a vzácněji ICHS

3. Podle tolerance fyzické aktivity

- **NYHA I:** bez omezení fyzické aktivity → běžná námaha nevyvolá dušnost, palpitace ani anginu pectoris
- **NYHA II:** běžná námaha vede k vyčerpání, dušnosti, palpitacím či angině pectoris (lehkou námahu zvládá)
- **NYHA III:** nevelká námaha vede k zmíněným projevům (nezvládá denní činnosti)
- **NYHA IV:** klidové obtíže → invalidizace (bed/chair-bound pacient)

4. Podle úspěšnosti terapie

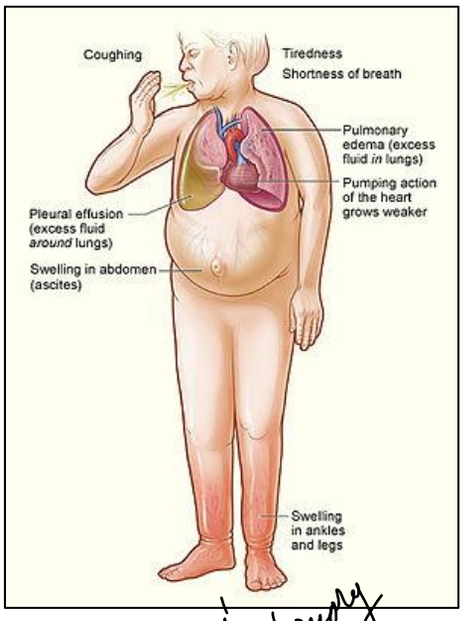
- **stabilní** (symptomy v posledním měsíci beze změny)
- **dekompenzované** (náhlé zhoršení příznaků)

KLINICKÝ OBRAZ A FYZIKÁLNÍ VYŠETŘENÍ

Příznaky srdečního selhání dělíme didakticky na levostranné a pravostranné. Vzhledem k sériovému zapojení srdce jsou však (s výjimkou cor pulmonale) **přítomny obě složky:**

Levostranné příznaky:

1. **Selhávání dopředu** = snížená perfuze orgánů
   - **únava, fyzická nevýkonnost, svalová atrofie**
   - **nykturie, oligurie**
   - **synkopy, palpitace**
   - **somnolence, amentní stavy, poruchy spánku**
2. **Selhávání dozadu** = plicní kongesce
   - **námahová dušnost** → NYHA klasifikace
   - **paroxysmální noční dušnost** (případně noční kašel)
     - **důsledek zvýšeného žilního návratu po ulehnutí, které srdce není schopno zvládnout**
     - **→ intolerance horizontální polohy** (spí v sedě)
   - **cyanóza a známky hypoxie svědčí o progresi!**



Pravostranné příznaky:

1. **Otoky DK a výpotky tělních dutin** (ascites, fluidothorax)
2. **Nechutenství, úbytek váhy až anorexie** (městnání v GIT)
3. **Hepatomegalie, zvýšená náplň krčních žil, hepatojugulární reflux**
4. **Posthepatální portální hypertenze**

Zpravidla je doprovázeno příznaky primárního onemocnění

(srdeční selhání není diagnóza, ale syndrom!)

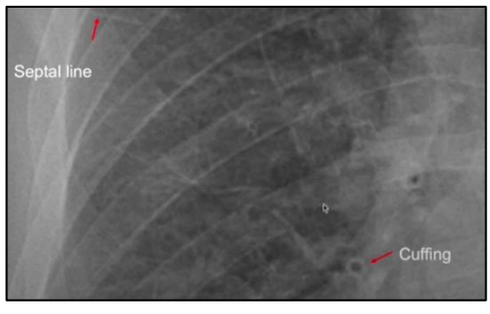
- **hypertenze**
- **stenokardie při ICHS / aortální stenóze**
- **šelesty u chlopenních vad**
- **plicní příznaky při CHOPN atd.**

FYZIKÁLNÍ VYŠETŘENÍ

1. **Pohled**: kachektizace X vzestup váhy, cyanóza, otoky DK, výpotky (transsudát!), zvýšená náplň krčních žil
2. **Poslech**: chrůpky při bazích, šelesty u sekundárních regurgitací (či primární vady), protodiastolický cval (III.)
3. **Pohmat**: zvedavý úder hrotu, hepatomegalie, hepatojugulární reflux, ascites
4. **Poklep**: dg. fluidothoraxu a ascitu – na hrudi typicky bilaterální poklepové zkrácení

DIAGNOSTIKA

Pro stanovení pracovní diagnózy srdečního selhání je nutno splnit 3 podmínky (4 u srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí):



A. srdeční selhání se sníženou EF

1. **symptomy srdečního selhání**
2. **fyzikální nález svědčící pro srdeční selhání**
3. **objektivní průkaz snížené ejekční frakce**

B. srdeční selhání se zachovalou EF

1. **symptomy srdečního selhání**
2. **fyzikální nález svědčící pro srdeční selhání**
3. **objektivní průkaz zachovalé či lehce snížené ejekční frakce a nedilatované LK**
4. **relevantní strukturální onemocnění srdce** (hypertrofie LK, dilatace levé síně, diastolická dysfunkce)

Pokud nelze splnit všechny body, jeden lze nahradit dobrou odpovědí na léčbu.
Následně je nutno k srdečnímu selhání (jakožto syndromu) **přiřadit kauzální diagnózu!!!**

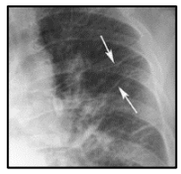
Kardiky: EKG, RTG, echo

DIAGNOSTICKÝ POSTUP



1. **12tisvodové EKG** – nález normálního EKG vylučuje srdeční selhání (uplně ne, ale je to RARE as fuck)
   - **je ale velmi nespecifické – může tam být cokoliv**
   - **hypertrofie levé komory** (Sokolowův-Lyonův index), **P mitrale, P pulmonale**
   - **stav po AIM** – Q kmit > 3mm ve dvou sousedních svodech, změny ST a T úseku
   - **poruchy vedení** (AV blokády II. a III. stupně, LBBB či RBBB, fibrilace síní)
     - raménkové blokády a fibrilace síní značí horší prognózu u nemocných s ↓EF

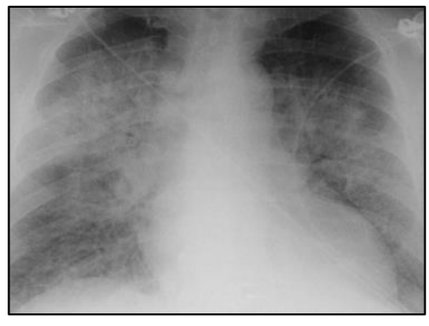
2. **Skiagram hrudníku** – hledáme známky městnání v malém oběhu a kardiomegalie
   - **I. stádium** (redistribuce, PAWP 13 – 18 mm Hg)
     - **redistribuce krve** (akcentace apikální cévní kresby – CAVE na snímcích v leže je to často automaticky)
     - **KT index > 0,**5 (kardiomegalie) – lze soudit i tvar srdce (aortální / mitrální), nutno porovnat snímky!!!
   - **II. stádium** (intersticiální edém, PAWP 18 – 25 mm Hg)
     - **Kerley B linie** (ztluštěná interlobární septa, horizontální 1 - 2 cm linie kolmé na pleuru patrné periferně a bazálně)
       - **dif. dg.:** virová pneumonie, ymfangiitis carcinomatosa, lymfom, IPP/IPF
     - **Kerley A linie** (2 – 6 cm dlouhé lineární stíny směřující z hilů do periferie, představují distenzi lymfatických cév)
     - **peribronchiální cuffing** (do intersticia kolem bronchů se dostává tekutina)
     - **ztluštění fisur** (dobře patrné na bočních snímcích)



   - **III. stádium** (alveolární edém, PAWP > 25 mm Hg)
     - **konsolidace** (alveolární edém) – obraz motýlích křídel v důsledku perihilární distribuce, je patrný air-bronchogram, *jedná se o častý nález u pacientů s akutní exacerbací CSS*
     - **pleurální výpotek** (doplnit USG vyšetřením – citlivější)

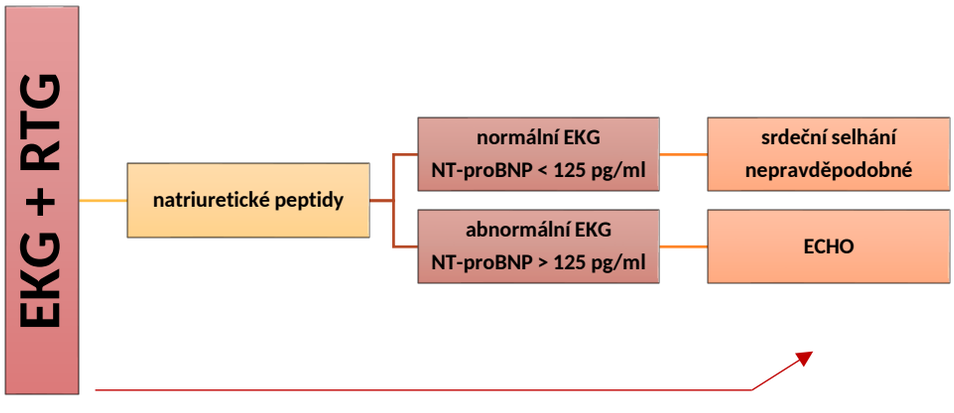


3. **Laboratorní vyšetření**
   - **KO –** detekce a zaléčení případné anémie
   - **Biochemie –** renální funkce, iontogram (Na, K, Cl), jaterní testy
     - nutné kontrolovat pravidelně, zejména při následné diuretické léčbě a nasazení nefrotoxických léků
     - těžká hyponatremie před začátkem léčby je negativní znamení (těžké selhání se ztrátami tekutin do IST)
   - **Natriuretické peptidy** (BNP, NT-proBNP)
     - uvolňují se z kardiomyocytů při zvýšeném napětí → biochemický marker dysfunkce myokardu
     - mají významnou prognostickou hodnotu
     - **normální hladiny téměř vylučují srdeční selhání**
       - **NT-proBNP > 125 pg/ml** = pravděpodobné chronické selhání
       - **BNP > 35 pg/ml** = pravděpodobné chronické selhání (hodnoty nad 300 a 100 značí většinou akutní exacerbaci)



4. **Echokardiografie** – základní modalita pro průkaz dysfunkce komor
   - **umožňuje nalézt chlopenní patologie, stanovit velikost oddílů i vypočítat EF**
   - **EF < 40% = snížená, EF > 50 = zachovalá**
   - **hodnocení diastolické funkce** (využívá se dopplerovské měření)
     - **tzv. poměr E:A** (Early diastolická tranmitrální průtoková křivka : Atrial = late diastolická)

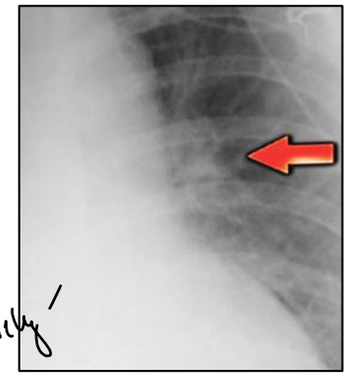
5. **Další diagnostické metody pro odhalení etiologie srdečního selhání**
   - **SKG –** selektivní koronarografie
   - **MRI srdce –** lehce rozezná viabilní a neviabilní myokard po infarktech



REŽIMOVÁ OPATŘENÍ

Nemocný si musí denně monitorovat hmotnost (při vzestupu > 2kg za 3 dny okamžitě vyhledat lékaře)

1. **snížení příjmu soli na 5-6g/den** (ne uzeniny a polévky, doporučuje se 2g/den, ale to je impossible)
2. **omezení tekutin** (1,5 - 2 litry/den)
3. **hypolipidemická dieta**
4. **fyzická aktivita** (při obtížích naopak klidový režim)
5. **snížení příjmu alkoholu** (max 2dl vína / pivo denně, žádný u ethylické dilatační KMP)
6. **zákaz kouření**



Peribronchiální cuffing

FARMAKOTERAPIE

Hlavní cíle léčby chronického srdečního selhání:

- **snížit afterload** (potřebu myokardu na kyslík)
- **snížit nadbytečný cirkulující objem** (preload)
- **ovlivnit proces remodelaci, případně navodit „reverzní remodelaci“**

1. **Léky ovlivňující symptomy (diuretika, *digoxin u pokročilého selhání*)**
2. **Léky zlepšující prognózu**
   - **ACEi/sartany**
   - **beta-blokátory**
   - **antagonisté aldosteronu** (protifibrotický efekt)
   - **modulátory SA uzlu** (ivabradin) – antiarytmikum zpomalující tvorbu vzruchu v SA uzlu
   - **inhibitory neprilysinu** (brání degradaci natriuretických peptidů → ↓krevního objemu a ↓krevního tlaku)
3. **Farmakologická léčba u pokročilého selhání: digoxin, nitráty, hydralazin** (vazodilatancia)
4. **Kontraindikované léky: NSA + koxiby, glitazony, blokátory kalciových kanálů** (mimo amlodipin)

DIURETIKA

Nezbytná pro zabránění manifestací plicního edému či periferních otoků (zlepšují dušnost a toleranci zátěže)

1. **Thiazidová diuretika** (první volba při mírném selhávání)
   - **inhibitory Na/Cl-kotransportéru v distálním tubulu**
   - **Zástupci:** hydrochlorthiazid, chlorthalidon, indapamid
   - **CAVE –** nemají efekt při CKD s GFR pod 0,5 ml/s
   - **NÚ:** hyponatrémie, hypokalémie, hyperkalcémie, hyperurikémie
   - **KI:** hyponatremie, hypokalemie, hyperkalcemie, hyperurikemie, gravidita, relativně DM
2. **Kličková diuretika** (furosemid)
   - **inhibitory Na/K/Cl kotransportéru v tlusté části Henleovy kličky**
   - **izolovaně či do kombinace s thiazidovým diuretikem při těžkém selhávání**
   - **NÚ:** hyponatremie, hypokalemie, hypotenze
   - **KI:** anurie, hyponatremie a hypokalemie
3. **Kalium šetřící diuretika** (antagonisté aldosteronu, amilorid, triamteren)

ACE INHIBITORY/SARTANY

Léky první volby při systolické dysfunkci levé komory.

Zástupci: ramipril, trandolapril, perindopril (kaptopril jako zástupce rychle nastupujících)

Sartany: kandesartan, losartan, valsartan

Účinek: venodilatace, vazodilatace, dilatují vas efferens glomerulu (↓GFR), snižují produkci aldosteronu a ADH

- **z hlediska prognózy zabraňují remodelaci myokardu**
- **mohou navodit regresi hypertrofie!**

NÚ: kašel, angioedém, hyperkalémie, poškození ledvin

Kontraindikace: gravidita, bilaterální stenóza a. renalis, hyperkalémie, anamnéza angioedému, HOKMP

BETA-BLOKÁTORY

Léky první volby při chronickém srdečním selhání po prodělaném infarktu myokardu

Účinek: negativně inotropní, chromotropní, bathmotropní i dromotropní

- **mají antiischemický i antiarytmický účinek** → snižují riziko náhlé smrti z důvodu maligní arytmie
- **zlepšují také třídu NYHA díky zvýšení EF!**
- **pro léčbu CSS se využívají:** bisoprolol, karvedilol, metoprolol, nebivolol
    - karvedilol zároveň blokuje α_1-receptory → vazodilatace, omezení bronchokonstrikce
- **musí se zahájit nízkou dávkou**! – hrozí hemodynamické zhoršení → postupně se titruje na cílovou dávku
- **NÚ:** hypotenze, bradykardie, zhoršení astmatu u neselektivních, CNS projevy u metoprololu (lipofilní)

Kontraindikace: hypotenze, bradykardie, feochromocytom, převodní poruchy, relativně DM

ANTAGONISTÉ ALDOSTERONU (MINERALOKORTIKOIDŮ)

Spironolakton a elperenon (spironolakton má více hormonálních NÚ – zejména gynekomastii a gynekodynii) **Indikovány u pokročilého srdečního selhání** (NYHA II-IV) **s projevy sekundární hyperaldosteronismu** (otoky), **kterým nestačí trojkombinace diuretikum + ACEi + BB. Zároveň zabraňují remodelaci komor**.

Kontraindikace: kalémie > 5 mmol/L + je nutné kalémii celou dobu léčbu monitorovat

Dávkování: 25-50mg (100mg u těžké hypertenze)

DIGOXIN

Inhibitor Na^+/K^+ pumpy kardiomyocytu → vzestup IC koncentrace Na → zvýšení výměny Na/Ca → vzestup Ca IC

- ve výsledku má **pozitivně inotropní efekt** → zvyšuje srdeční výdej bez nutnosti zvýšit EDV
- dále má účinky **antiarytmické** a **vagotonické** (↓frekvence)
- **úzké terapeutické spektrum a četné NÚ**!

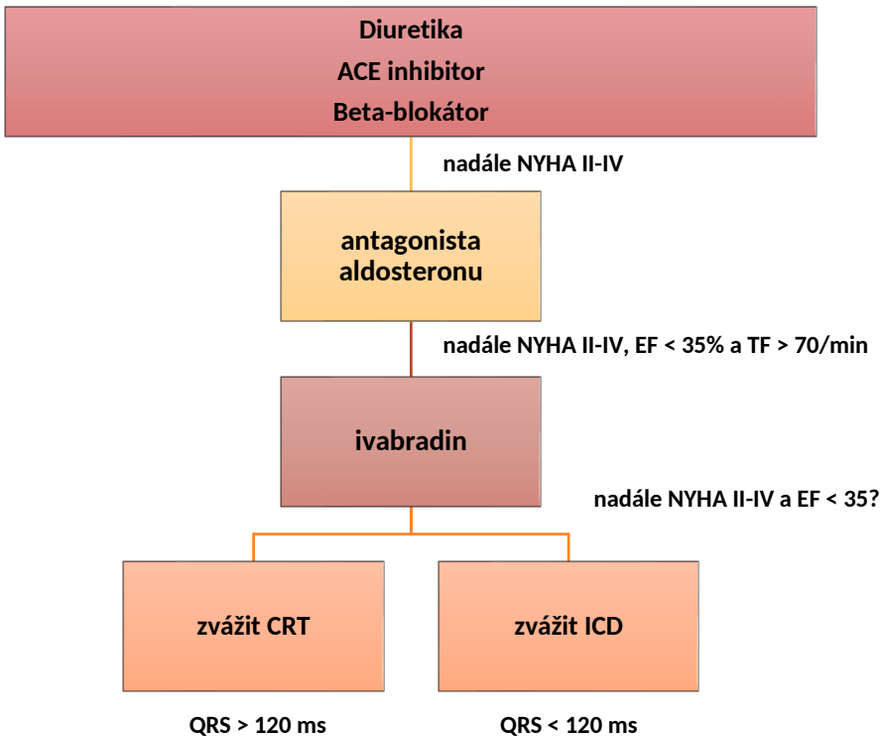
Indikace: CSS se sníženou EF a zároveň fibrilací síní s rychlou komorovou odpovědí

- **velmi dobrý v kombinaci s beta-blokátory**
- **neindikuje se NIKDY u pacientů se sinusovým rytmem**

Kontraindikace: zachovalá EF!, převodní poruchy, HOKMP, WPW-syndrom, sick-sinus syndrom, hyperkalcémie

Dávkování: 0,125 – 0,25 mg denně (u starších nižší dávky), redukce při renální insuficienci

- **amiodaron, verapamil a propafenon zvyšují biologickou dostupnost o 100%** → dávkovat polovinu
- **makrolidy také zvyšují absorpci digoxinu**



Zjednodušené schéma léčby chronického srdečního selhání *(dle Veselka et. al – Kardiovaskulární medicína)*

NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

1. **Implantibilní kardioverter-defibrilátor (ICD)**
    - **u nemocných s vysokým rizikem náhlé smrti**
    - **Indikace**: nízká EF, dilatace všech srdečních oddílů, prodělaná maligní arytmie

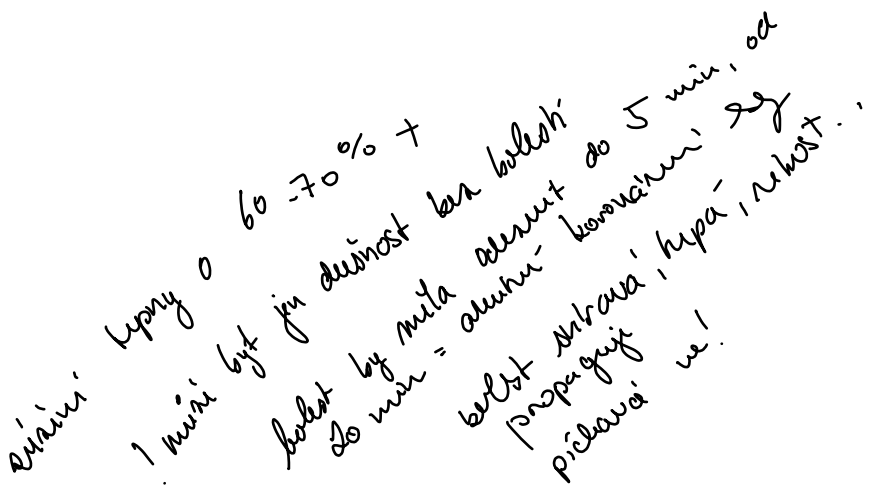
2. **Kardiostimulace / srdeční resynchronizační terapie (CRT)**
    - **využívá se biventrikulární stimulace –** obě komory jsou současně depolarizovány z kardiostimulátoru
    - **Kritéria:** NYHA II-IV, EF < 35%, QRS > 120 ms
    - **Indikace:** dyssynchronie kontrakce obou komor při poruchách nitrokomorového vedení
        - **LBBB** (velice časté u DKMP – tam mají biventrikulární stimulaci skoro všichni)
        - **nonLBBB s QRS > 150 ms**
        - **chronická fibrilace síní** s NYHA III-IV a EF < 35% i přes adekvátní farmakologickou léčbu
        - **bradyarytmie vyžadující kardiostimulaci**



3. **Revaskularizační léčba (PCI, CABG)**
    - **podmínkou je viabilní myokard**
    - **viabilitu myokardu lze stanovit pomocí metod nukleární medicíny**
        - perfúzní scintigrafie Tc-MIBI + FGF-PET
        - ↓perfúze ale zachovaný metabolismus = viabilní myokard
    - **alternativně pomocí MRI**

4. **Chirurgická terapie** – odstranění kauzální příčiny či komplikací
    - **chlopenní náhrady**
    - **CABG**
    - **izolace plicních žil k udržení SA rytmu u fibrilace**
    - **maze procedura**

5. **Transplantace srdce**
    - **v terminálních stádiích srdečního selhání při vyčerpání ostatních možností**
    - **operační mortalita je kolem 10%, 5tileté přežití je 70%**
    - **před ní se často používají mechanické srdeční podpory** (bridge to transplant):
        - **LVAD –** left ventricle assist device
        - **BiVAD –** biventricular assist device



16) Angina pectoris stabilní

- klasifikace klinických forem ICHS => viz ot. 15A
- angina pectoris = bolest hrudníku → AP je onemocnění charakterizované recidivující bolestí na hrudi vznikající v důsledku ICHS
- stenokardie = jednotlivé ischemické bolesti
- rozlišení mezi stabilní a nestabilní AP je hl. klinické, závisí na morfologii plátu

Stabilní angina pectoris

- krátkodobé reverzibilní ischemie myokardu vznikající na podkladě stabilního AS plátu – přítomná hemodynamicky významná stenóza koronárních tepen
- ischemie se projevuje po zátěži, při rozčilení nebo při přechodu do zimy (↑ metabolické nároky), pokud se P nezastaví → bolest se stupňuje
- přítomná stabilita projevů – frekvence, intenzita, trvání bolesti (mizí do několika minut a po aplikaci nitrátů), projevuje se po zátěži (typicky opakovaně při podobném stupni námahy)
- dg.:
  - anamnéza – zásadní, hl. opakování při podobném stupni námahy
  - zátěžové testy – EKG, ECHO a scintigrafie
    - cíl: napodobit situaci, kdy má P obtíže – srovnáváme klidové podmínky se stavem při zátěži
    - zátěž rotopedem, běhátkem nebo dobutaminem
    - EKG – pozitivní, pokud přítomná deprese ST >2mm + typická bolest
    - na ECHU porucha kontraktility části myokardu, perfuzní scintigrafie zjistí změnu perfuze LK
- léčba
  - nejdřív nutná úprava živ. stylu - ↓ kouření, kompenzace HN a DM
  - medikamentózní léčba – 2 skupiny: léky zlepšující prognózu (ASA, β-blokátory, statiny, ACEi), léky symptomatické (blokátory Ca kanálů, ivabradin, trimetazidin)
    - **ASA** (např. Anopyrin, Aspirin)
      - obvykle 100mg denně, k prevenci destičkových trombů na AS plátech
      - NÚ: vředová choroba gastroduodena (→ monitorace KO)
      - u P se stenty – duální antiagregace (ASA + klopidogrel 75mg)
    - **β-blokátory**
      - antianginózní efekt díky ↓ inotropie a ↓ chronotropie – tzn. ↓ spotřebu O2 myokardem
      - CAVE! nevysazovat je náhle – riziko akutního koronárního syndromu v důsledku náhlého ↑ potřeby dodávky O2 do myokardu
      - použití kardioselektivních preparátů (β1 selektivní) - hl. **metoprolol** (Betaloc, 2x25-100 mg), **atenolol** (Tenormin, 1x 50-100 mg), **betaxolol** (Lokren, 1x10-20 mg) a **bisoprolol** (Concor, 1x2,5-10 mg)
      - **carvedilol** (Dilatrend) – neselektivní, má i α účinky (vazodilatační), použití hl. u CHSS

- dát maximální tolerovanou dávku, dostat se na TF 50-60/min.

- **statiny**
  - ↓ KV i celkovou mortalitu, dávají se všem s ICHS
  - princip: stabilizace AS plátů dosažením cílových hladin celkového CH a LDL CH
  - látky: **atorvastatin**, **simvastatin**, **rosuvastatin**, **fluvastatin**
  - NÚ: dyspepsie, ↑ jaterních testů, ↑ CK (myalgie), zcela výjimečně rabdomyolýza
- **ACEi**
  - až po nasazení účinné antianginózní léčby, po níž stále trvá hypertenze
  - větší význam mají u diabetiků (nefroprotekce)
- **nitráty**
  - antianginózní léky - ↓ frekvence i intenzity anginózních záchvatů
  - dilatace arterií sníží afterload, dilatace vén sníží preload
  - stenokardie vymizí do 2min po sulingválním podání (tbl. nebo sprej)
  - v prevenci záchvatů p.o ISDN a ISMN (ten má delší T½) – 100mg 1xdenně
  - riziko tachyfylaxe (tolerance) – proto necháváme noční pauzu
  - místo nitrátů u ICHS se stenokardiemi i v noci – **molsidomin** – donor NO, nevzniká tolerance
- **blokátory Ca-kanálů**
  - účinek: dilatace koronárních tepen + ↓ inotropie, někdy i chrono- a dromotropie
  - **amlodipin**, **felodipin**, **nitrendipin** – častý NÚ – otoky DKK (důsledek ↑ permeability cévní stěny)
  - **verapamil** - ↓ chronotropie, nahrazuje β-blokátory při jejich kontraindikaci a u Prinzmetalovy AP
- **ivabradin**
  - tlumí SA uzel → zpomalení srdeční frekvence
  - u těžké AP s maximální dávkou β-blokátorů
- **trimetazidin**
  - ovlivňuje metabolismus myokardu - ↓ nároky myokardu na dodávku O2

Dlouhodobá

- invazivní léčba
  - léčba symptomatická, neovlivňuje významně prognózu (kromě RIA a kmene L a. coronaria)
  - PCI, aortokoronární bypass, hrudní sympatektomie (zcela výjimečně)

17) Angina pectoris nestabilní

- klasifikace klinických forem ICHS
  - **akutní formy**
    - akutní koronární syndrom
      - nestabilní AP
      - AIM – STEMI nebo non-STEMI
    - náhlá (srdeční) smrt – přirozená smrt ze srdeční příčiny do 1h od vzniku klin. projevů, důsledek maligních arytmií
  - **chronické formy**
    - stavy po IM (> 6 týdnů)
    - stabilní AP
    - němá ischemie myokardu
    - variantní = vazospastická AP
    - mikrovaskulární AP
    - chronické SS v důsledku ICHS
- angina pectoris = bolest hrudníku → AP je onemocnění charakterizované recidivující bolestí na hrudi vznikající v důsledku ICHS
- stenokardie = jednotlivé ischemické bolesti
- rozlišení mezi stabilní a nestabilní AP je hl. klinické, závisí na morfologii plátu

Nestabilní angina pectoris

- spolu s AIM patří mezi akutní koronární syndrom – příčina: ruptura nestabilního aterosklerotického plátu v koronární tepně s nasedající trombózou → akutní progrese
- u AIM dojde k nekróze myokardu v důsledku prolongované ischemie (X u nestabilní AP ne)

- obstrukce není úplná, nevzniká nekróza – tzn. není žádné ↑ markerů, žádné ST elevace (rozlišení nonSTEMI i STEMI AIM)
- může se projevit jako 1. nově vzniklá AP (klidová nebo námahová) nebo 2. progrese AP chronické nebo 3. klidová stenokardie
- dříve „preinfarktový syndrom" – riziko AIM asi 25%
- plát je měkký, nestabilní → nestabilita projevů - ↑ frekvence záchvatů, bolest intenzivnější nebo klidová, bolest mizí do několika minut a po aplikaci nitrátů
- klinický obraz – stenokardie podobné AIM, ale trvají obvykle jen do 20min, ustoupí spontánně
- CCS (Canadian Cardiovascular society) klasifikace AP:
  - **CCS I** – AP jen výjimečně, při velmi velké námaze
  - **CCS II** – AP při větší námaze (chůze do kopce, schodů)
  - **CCS III** – AP při menší námaze (chůze po rovině)
  - **CCS IV** – AP v klidu nebo skoro v klidu → léčit jako NSTEMI!
- vyšetření P
  - někdy normální fyzikální nález, jindy anxiozita, hypertenzní reakce a/nebo tachykardie (jako důsledek aktivace SY)
  - EKG změny obvykle přechodné, hl. změny v repolarizační fázi (deprese ST, inverze T) a nebo taky nic
  - nitroglycerinový test – diagnostický test, při bolesti na hrudi aplikace nitroglycerinu sublinguálně – pokud ústup do 2min → test pozitivní (jedná se o stenokardii), ústup po více než 10min → CAVE!
- léčba:
  - monitorované lůžko koronární jednotky
  - stejně jako non-STEMI – nemocniční léčba non-STEMI stejná jako léčba v přednemocniční péči – tzn.:
    - MONACo – Morfin, Oxygen, Nitráty, Aspirin, ClOpidogrel
    - **fentanyl** 25-50μg – k potlačení bolesti (úleva pro P) + omezení sympatoadrenální reakce
    - **oxygenoterapie –** při saturaci <90%, 2-6l/min
    - duální antiagregace (hl. po stentech) – **ASA** (200-400mg po nebo 200mg i.v) + **tikagrelor** (180mg)
    - antikoagulace – **heparin** (60-100j/kg iv → tj. 5-10tisíc jednotek iv) – lepší než LMWH pro účely potenciálního PCI (na sále lze u nefrakcionovaného heparinu změřit účinnost pomocí ACT = activated clotting time)
    - **nitráty** – isosorbid dinitrát – 3 vstřiky pod jazyk, ne paušálně, použít při známkách SS, mohou povolit častý spazmus, KI: hypotenze
    - další léky dle potřeby:
      - BZD – **diazepam** 10 mg p.o – když nestačí opioidy
      - β-blokátory – **metoprolol** 5mg iv – hl. při tachykardii a HT, dle farmakologie se ale nepodává během IM – zablokuje všechny receptory → nemohla bych řešit akutní selhání dopaminem
      - **amiodaron** – při rozvoji opakovaných komorových tachykardií
    - + preparáty užívané u stabilní AP – Ca-blokátory, trimetazidin nebo ivabradin
    - u hemodynamicky stabilizovaného P selektivní koronarografie do 3 dní

EKG změny větš. přechodné
Hospitalizace → heparin, duální antiagregace, antianginózní b (BB, nitráty, blok ca), poté většinou koronarografie

18) AKUTNÍ SRDEČNÍ SELHÁNÍ

Život ohrožující stav charakterizovaný rychlým nástupem příznaků selhání srdeční funkce s přestupem do hypotenze a šokového stavu, který může následně vyústit v MODS/MOF a smrt.

AKUTNÍ LEVOSTRANNÉ SELHÁNÍ

KLASIFIKACE

1. **De novo akutní SS**
2. **Nasedající na chronické SS** (se spouštěcím faktorem = AKS, tachyarytmie, noncompliance léčby, toxické látky, infekce)
3. **Nasedající na chronické SS** (bez spouštěcího faktoru – nejhorší prognóza)

ETIOLOGIE

1. **Akutní infarkt myokardu (90%)**
   - **akutní pokles kontraktility → systolická dysfunkce**
   - **mechanické komplikace** (ruptury papilárních svalů, ruptura stěny s tamponádou)
   - **arytmické komplikace**
2. **Arytmie**
3. **Hypertenzní krize**
4. **Akutní chlopenní vady** (IE, trauma)
5. **Myokarditida**
6. **Dekompenzace chronického srdečního selhání**
7. **Extrakardiální příčiny** (thyreotoxická krize, sepse, těžká anémie)

KLINICKÝ OBRAZ

1. **Kongesce plic** (tlak z městnání krve v srdci je přenesen do plic a přesáhne onkotický tlak bílkovin)
   - **náhle vzniklá klidová dušnost → ortopnoická poloha**
     - *v anamnéze je často předobdobí námahové dušnosti záchvatovitého charakteru (↑ v noci) = tzv. asthma cardiale (obraz chronického srdečního selhání)*
   - **vykašlávání zpěněného sputa** (vzácně narůžovělé – *sputum croceum*)
   - těžší případy → **centrální cyanóza**



2. **Kompenzační stádium šoku** – ještě nebude mít výraznou hypotenzi
   - **tachykardie, hyperventilace**
   - **opocená chladná studená kůže**
   - **oligurie až anurie, pocit žízně**
3. **Dekompenzační stádium šoku**
   - **prohloubení hypotenze**
   - **laktátová acidóza** (pacient kompenzuje hyperventilací → snížené pCO_2)
   - **poškození dalších orgánů → přechod do ireverzibilního stádia šoku**

FYZIKÁLNÍ VYŠETŘENÍ

1. **Celkové**: ortopnoická poloha, neklid, bolesti na hrudi (AIM), bledost až cyanóza
   - **neproduktivní kašel → vykašlávání sputa při edému**
   - **pravostranné příznaky:** městnání ve velkém oběhu
2. **Poslech**: vlhké chrůpky, zpočátku při bazích, při masivním edému po celých plicích
   - **protodiastolický cvalový rytmus** (3. ozva + tachykardie = známka dilatace a ↓ systolické funkce LK) nejlépe slyšitelný v poloze na levém boku
3. **Pohmat**: pulsus alterans (střídání velké a malé amplitudy pulzové vlny)

DIAGNOSTIKA

1. **Anamnéza a fyzikální vyšetření**
2. **Měření vitálních funkcí** (tlak, TF, dechová frekvence, saturace Hb, EKG, teplota)
3. **EKG –** nejčastěji nález AIM či arytmie
4. **Laboratorní vyšetření**
    - **KO** (anémie, leukocytóza)
    - **biochemické vyšetření** (iontogram, renální funkce, ABR a krevní plyny)
    - **BNP/pro-BNP** – normální hladiny vylučují srdeční selhání → hledáme jinou příčinu akutní dušnosti
    - **troponiny** – diagnostika AIM
5. **RTG snímek hrudníku**
    - **ukáže míru městnání** (intersticiální až alveolární edém)
        - **intersticiální edém → Kerleyho B linie** = ztluštěná interlobární septa **+ peribronch. cuffing**
        - **alveolární edém → obraz motýlích křídel** = zastínění v centrálních polích plic perihilárně
    - **dilatace srdečního stínu** (nemusí být, pokud srdce nebylo dříve poškozeno)
    - **symetrická dilatace** – podezření na tamponádu srdeční
6. **Echokardiografie** – průkaz systolické/diastolické dysfunkce, chlopenních vad, tamponády

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA (VIZ. DIF. DG. BOLESTI NA HRUDI A DUŠNOSTI)

1. **Plicní embolie** (náhle vzniklá dušnost, kašel, pleurální bolest, výpotek, hemoptýza) – CAVE ↑TROPONINY!
2. **PNO** (dušnost, bolest, vymizelé dechové pohyby, hypersonorní poklep, neslyšné dýchání)
3. **Pleurální výpotek** (dušnost, bolest, ztemnělý poklep, utlumené dýchání)
4. **Asthma bronchiale** (mladší lidé s OA alergie, anamnéza expozice, prodloužený výdech, pískoty)
5. **Disekce aorty** (krutá mezilopatková bolest, náhlý prudký začátek, těžká hypotenze → ECHO, CT)
6. **Perimyokarditida** (píchavé bolesti na hrudi, elevace ST ve všech svodech, ↑biomarkery)
7. **Tako-tsubo kardiomyopatie** – imituje STEMI přední stěny, myslet na to u postmenopauzálních žen
8. **V rámci dif. dg. bolesti na hrudi lze zmínit abdominální afekce** (GERD, VCHGD, pankreatitida…)**, ale u nich nebude typicky dušnost či šokový stav** (s výjimkou pankreatitidy)

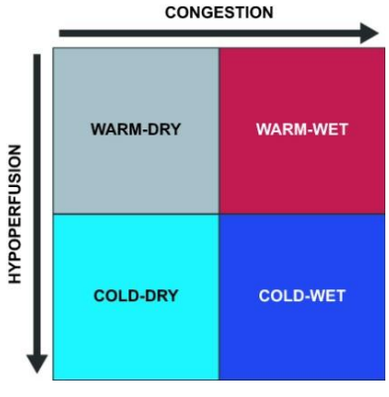
KLASIFIKACE AKUTNÍHO SELHÁNÍ DLE KLINICKÉHO NÁLEZU

Killipova klasifikace selháni při AIM

Killip I	**AIM bez známek srdečního selhání**
Killip II	**chrůpky nad plicními bazemi**
Killip III	**kardiální plicní edém** (difúzní chrůpky)
Killip IV	**kardiogenní šok** (mortalita 81%)

Forresterova klasifikace (podle kardiálního indexu = perfuze / tlaku v zaklínění = kongesce)

- hranicí pro **PAWP** je 18 (↑= wet , ↓= dry) – přítomnost plicního městnání
- hranicí pro **CI** je 2,2 (↑= warm, ↓=cold) – adekvátní periferní perfuze



WARM-DRY	WARM-WET	COLD-DRY	COLD-WET
normální stav	**plicní edém**	**hypovolemický šok**	**kardiogenní šok**
optimalizace p.o. dlouhodobé terapie	**hospitalizace** diuretika vazodilantacia	**JIP** volumexpanziva zvážit inotropika	**JIP** diuretika inotropika vazopresory

TERAPIE

LÉKAŘ PRVNÍHO KONTAKTU (ZÁCHRANNÁ SLUŽBA)

1. **Kyslík** (zvýšení saturace uleví dušnosti a brání MODS, zejména poškození mozku/hypoxické zástavě oběhu)
    - pokud saturace nestoupá maskou k 85% → aplikace PEEP masky
    - rozvoj hypopnoe (vyčerpání dechových svalů) → UPV
2. **Fentanyl/morfin** – k potlačení dušnosti, zklidnění a utlumení bolesti
3. **Furosemid** – pro dekongesci plic, 40 - 80mg i.v.
4. **Vazodilatační léčba** (nitráty)– kontrola doprovodné hypertenze / stenokardie
    - titrace dávky za kontroly TK (od 20 – 200 µg/kg/min), sublinguální či i.v. podání
    - **nitroglycerin, isosorbiddinitrát**
5. **Atropin / efedrin** (syndrom hypotenze s bradykardií)
6. **Inotropika** – v případě progrese do kardiogenního šoku
    - **dopamin:**
        - v nízkých dávkách (< 3 µg/kg/min) působí pouze vazodilatací splanchiku a ledvin
        - střední dávky (3-5 µg) působí inotropně
        - vyšší než 5 µg zase výrazně zvyšují plicní cévní rezistenci
    - **dobutamin**: má inotropní i chronotropní účinky
        - počáteční dávka je 2-3 µg/kg/min → modifikace dle symptomů a hemodynamiky pacienta
    - **inhibitory fosfodiesterázy** 3 (iPDE3) – milrinon
    - **levosimendan** = Ca^{2+} sensitizátor – nezvyšuje spotřebu O_2 → nemá ischemický efekt
7. **Vazopresory** (noradrenalin, vazopresin, adrenalin jen při srdeční zástavě)

Pokud pacient neodpovídá na substituci tekutin při kardiogenním šoku zvýšením tlaku, tak už se nachází na vrcholu Frank-Starlingovy křivky, a další substituce tekutin už mu maximálně přihorší! → nutno zvýšit dávku inotropik!

SPECIFICKÁ LÉČBA

AIM: ASA 400mg nárazová dávka a bolus 10,000 UI heparinu → koronární jednotka → PIC
Hypertenzní krize: kaptopril 25-50mg → nitroglycerin + isosorbid dinitrát / hydralazin / nitroprusid sodný
Fibrilace komor: KRP → defibrilace → adrenalin 1mg i.v + amiodaron 300 mg → opakování defibrilace

PŘÍSTROJOVÁ LÉČBA

1. **Eliminační metody** – pokud ani po furosemidu není dostatečná diuréza / je přítomna hyperkalémie
    - **CVVH** – kontinuální veno-venózní hemofiltrace
    - **SCUF** – pomalá kontinuální ultrafiltrace
2. **IABK (intraaortální balónková kontrapulzace)**
    - využívá se u kardiogenního šoku před kardiochirurgickou operací a u pokročilých stenóz
        - katétr je se zavede přes a. femoralis pod odstup levé subklavie
        - balónek se nafukuje těsně po systole → stoupne tlak a zlepšuje se perfuze karotid a CNS
3. **VA-ECMO** (extrakorporální membránová oxygenace)

NÁSLEDNÁ TERAPIE

Po odeznění akutní fáze se přechází na medikaci chronického levostranného selhání:

- **ACEi/sartany –** brání remodelaci myokardu
- **beta-blokátory** – antiarytmický a antiischemický efekt
- **spironolakton** - také má prokázaný antifibrotický efekt
- **statiny –** každý pacient s ICHS
- **ASA + klopidogrel/prasugrel/ticagrelor** – antiagregační dvojkombinace po AIM

AKUTNÍ PRAVOSTRANNÉ SELHÁNÍ

Charakterizováno dilatací pravé komory důsledkem akutního vzestupu afterloadu pravé komory
Nejčastější příčinou je plicní embolie, dále tenzní pneumothorax či tamponáda srdeční.
Méně časté příčiny:

- pravostranná infekční endokarditida → **akutní trikuspidální regurgitace**
- **infarkt spodní stěny levé komory + infarkt pravé komory**
- **akutní levopravý zkrat** (např. ruptura septa po AIM)

KLINICKÝ OBRAZ A DIAGNOSTIKA

Závisí především na vyvolávající příčině → obecně dochází k systémové hypotenzi z důvodu nedostatečného výdeje pravé komory nebo z nedostatečného plnění (tamponáda/PNO).

- **dušnost, únava, tachykardie, hypoxémie** (až cyanóza)
- **kongesce systémového žilního řečiště** (krční žíly, hepatojugulární reflux, hepatomegalie, otoky DK)
    - vyvíjí se opožděně s odstupem hodin → nemusí se objevit, pokud pacient umírá v rámci hodiny
- **pacient postupně přechází do šokového stavu** (obstrukčního či kardiogenního dle etiologie)

1. **Anamnéza a fyzikální vyšetření**
    - **PE**: dušnost, bolest na hrudi, kašel, poslechově nevýrazné, známky HŽT
    - **tPNO**: vymizelé dýchání na postižené straně, tachypnoe, bolest
    - **tamponáda**: oslabené srdeční ozvy
2. **EKG** – STEMI pravé / spodní stěny, P pulmonale/S1Q3
3. **Echokardiografie** – tamponáda, PE, akutní regurgitační vady, případě i PNO
4. **RTG hrudníku** – PNO, tamponáda
5. **CT** – PE, PNO, tamponáda

TERAPIE

PE → antikoagulační / trombolytická léčba / embolektomie
Tamponáda → urgentní perikardiocentéza
Tenzní PNO → hrudní drenáž
AIM → revaskularizace
Akutní regurgitační/zkratové vady → kardiochirurgické řešení

19) Akutní infarkt myokardu a jeho komplikace

Anatomie

- **coronaria sinistra (ACS)** – po krátkém průběhu kmene (LF = left main) se dělí na 2 větve:
  - r. interventricularis anterior (RIA) – běží v sulcus interventricularis anterior, vydává septální a diagonální větve k přední stěně LK
  - r. circumflexus (RCx) – běží v sulcus atrioventricularis, vydává marginální větve a r. posterolateralis sinister pro laterální stěnu LK
- **coronaria dextra (ACD)** – větví se na:
  - r. interventricularis posterior – v sulcus interventricularis posterior ke hrotu
  - r. posterolateralis dx. – zásobuje spodní stěnu LK
- postižení RIA → infarkt přední stěny, předního septa a hrotu
- postižení RCx → infarkt laterální a/nebo zadní stěny
- postižení ACD → infarkt spodní stěny, zadní části septa nebo hrotu a PK
- v KCH hovoříme o nemoci kmene (LM stenosis) a tří tepen (RIA, RC a ACD)

Akutní infarkt myokardu

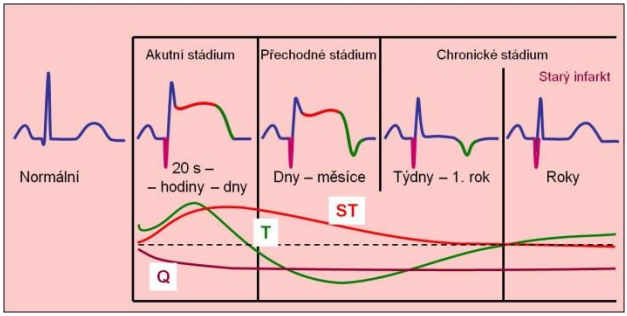
- spolu s nestabilní AP patří mezi **akutní koronární syndrom** – příčina: ruptura nestabilního aterosklerotického plátu v koronární tepně s nasedající trombózou → uzávěr tepny
- u AIM dojde k nekróze myokardu v důsledku prolongované ischemie (X u nestabilní AP ne)
- P s podezřením na akutní koronární syndrom musí být okamžitě hospitalizován na monitorovaném lůžku v kardiocentru!
- příčiny: skoro vždy ateroskleróza (na začátku dysfce endotelu), zcela výjimečně embolizace vegetací nebo trombů, arteritidy, spazmy
- hemodynamicky významná stenóza (zúžení o > 60-70%) – působí ↓ průtoku, které je tím nedostatečné, před a za ní vznikne tlakový gradient
- stenózy: nevýznamné (< 30% zúžení), hraniční (udrží průtok, zúžení o 40-50%), významné a kritické (stenózy s omezením průměru na 95%)
- pláty často narůstají skokovitě kvůli drobným hemoragiím → rychlé ↑ hemodynamické významnosti
- nové guidelines – dělení infarktů na 5 typů – **typ 1** (spontánní AIM), **typ 2** (AIM při ↑ potřeby nebo ↓ dodávky O_2 – tachyarytmie, anemie, SS, ...), **typ 3** (náhlá srdeční smrt z AIM), **typ 4** (AIM v důsledku koronární intervence), **typ 5** (AIM v souvislosti s KCH výkony – v důsledku bypassu)
- klinický obraz AIM
  - **bolest na hrudi** – retrosternální, svíravá, tlaková, pálivá, často iradiace do LHK či krku
  - **dušnost** a **vegetativní doprovod** – nauzea, studený pot
  - anxiozita a bledost
  - obtíže trvají aspoň 30min, někdy hodiny
  - nitráty uleví obvykle částečně a dočasně
  - tzv. koktavý infarkt – opakovaná okluze a spontánní rekanalizace
  - až 20% infarktů tzv. němých (hl. u diabetiků se senzitivní neuropatií)
  - někdy se manifestuje až komplikacemi – hl. poruchami rytmu, včetně náhlé smrti
  - možné známky SS při AIM – dle Killipovy klasifikace –žádné (I)/chrůpky nad plicními bazemi (II)/kardiální plicní edém (III)/kardiogenní šok (IV)
- dg.:
  - anamnéza RF a RA
  - pro dg. zásadní **EKG**
    - starší dělení – dle vývoje Q kmitu na EKG: **Q** nebo **non-Q** – kmit Q značí transmurální jizvu, vzniká cca až za 6h (toto dělení ztrácí význam - léčba rychlejší, než jizva)
    - novější dělení – podle elevace ST úseku na EKG: **STEMI** nebo **non-STEMI**
    - **STEMI**
      - infarkt s ST elevací
      - kompletní uzávěr proximálního úseku některé z koronárních arterií → emergentní PCI
      - musí být aspoň ve 2 sousedních svodech, aspoň 1mm nad izoelektrickou linií
      - CAVE! elevace v aVR – společně s bolestí na hrudi a ST depresemi v jiných svodech – může být úplný uzávěr ACS! → superemergentní situace
      - u LBBB a u stimulovaného rytmu nelze EKG dobře hodnotit → při bolestech na hrudi předpokládáme STEMI
      - asi po 6h bez terapie dochází k rozvoji Q kmitu značící transmurální nekrózu myokardu
    - **non-STEMI**
      - infarkt bez ST elevace

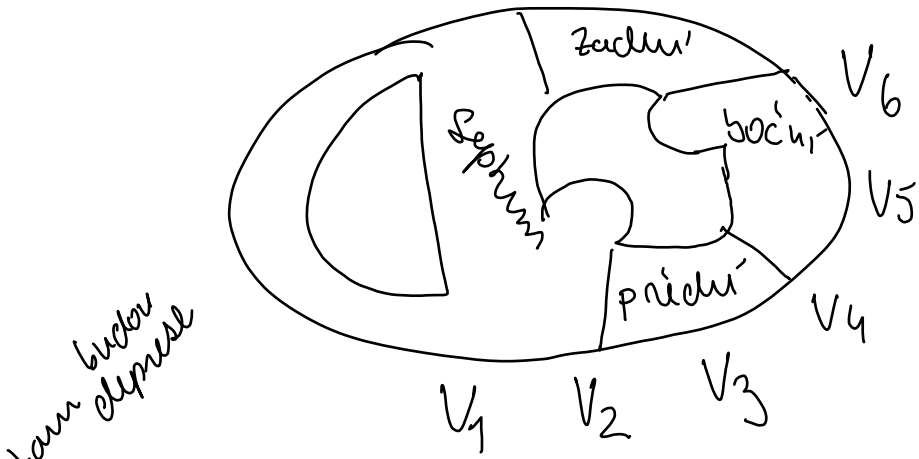
Když přetrvávají elevace po léčbě, pak asi nějaký komplikace

        - akutně vzniklá významná stenóza (ale ještě ne úplný uzávěr) tepny nebo perifernější uzávěr → léčba dle stratifikace rizika
        - přítomná deprese ST úseku a inverze T vlny – změny často slabé nebo dočasné nebo vůbec
        - od nestabilní AP se odliší až kardiospecifickými markery
        - terapie: nejdříve medikamentózně stabilizovat → pak koronarografie
    - **biochemie séra** – kardiospecifické markery uvolňovány později – diagnostické okno až 2h!
        - myoglobin – objevuje se první (po 90-120min po vzniku AIM), ale může být z kosterních svalů
        - kreatinkináza – hl. CK-MB (myocardium+brain), stoupá jako druhá, taky nízká specificita, ale po léčbě AIM slouží pro odhad rozsahu ložiska
        - troponiny – nejspecifičtější, ale stoupá až po 3-5h, klesne na normu až za 7-10dní (cca do 0,03 μg/l), ale elevace i u disekce aorty, PE, hypertrofické KMP, myokarditidy + renální insuficience, rabdomyolýzy, hypotyreózy, …
    - **zobrazovací metody**
        - selektivní koronarografie – nejdůležitější, není čas ztrácet čas
        - RTG hrudníku – zjištění stupně městnání (intersticiální a alveolární plicní edém, výpotky)
        - ECHO – segmentární hypokineze/akineze ložiska, mechanické komplikace
- dif. dg.: disekce aorty (bolest jako prásknutí bičem mezi lopatkama), PE (bolest je závislá na dýchání), refluxní esofagitida, popř. vředová choroba žaludku, spontánní PNO, … pak už méně závažné stavy
- komplikace AIM
    - **mechanické komplikace** – většinou u STEMI, vedou k SS (asymptomatické až kardiogenní šok)
        - jizva postižené části myokardu → segmentální hypokineza/akineza
        - stunning (omráčený myokard) – několikadenní hypokineza ještě po znovuzprůchodnění tepny
        - aneuryzma myokardu
            - při transmurální nekróze
            - stěna tvořena fibrózní tkání a aneurysma může být vyplněno trombem,
            - postižená část se vyklenuje v důsledku tlaku krve
            - rozlišujeme: **pravé** (tvořeno bělavou jizevnatou tkání) a **nepravé** (pseudoaneuryzma, vzniká postupnou rupturou stěny, která je kryta srůsty mezi epi- a perikardem)
            - terapie: resekce aneurysmatu s přímou suturou, u větších uzávěr krčku aneurysmatu cirkulárním stehem a záplatou – cíl: zmenšení pat. zvětšeného objemu LK
        - ruptura
            - aneuryzmatu → pseudoaneuryzma nebo tamponáda
            - papilárního svalu → akutní těžká mitrální insuficience (poslechově systolický šelest na hrotu)
            - mezikomorového septa → krev teče z L do P komory → selhávání P komory
            - volné stěny → hemoperikard a tamponáda srdeční
    - **perikardiální výpotek** – v důsledku SS nebo nad nekrózou
    - **pericarditis epistenocardiaca** – sterilní zánět, při transmurálním infarktu, většinou asymptomatická, někdy Dresslerův syndrom (vzniká na podkladě autoimunity za několik týdnů po IM)
    - **arytmie**
        - AV blokáda II. a III. stupně – hl. u AIM spodní stěny, terapie: atropin + dočasná kardiostimulace
        - FiS
        - komorová tachykardie a FiK – maligní arytmie → zástava oběhu – terapie: defibrilace, amiodaron
- změny na EKG
    - hypoxie → není energie → projeví se hl. na repolarizaci („změny jdou odzadu – tj. od vlny T)
    - vlna T
        - vysoké, hrotnaté T („hyperakutní“) → spíše STEMI IM
        - inverze vlny T → spíše non-STEMI IM
    - úsek ST
        - v důsledku nahromadění Na → vzniká depolarizace ischemického ložiska, zbytek myokardu repolarizovaný → rozdíl potenciálů → elevace nebo deprese ST úseku
    - komplex QRS
        - snížení kmitu R

- u transmurálního IM (Q-infarktu) – v oblasti nekrózy úplná ztráta el. aktivity → sonda snímá potenciály jakoby byla vevnitř srdeční dutiny (tzv. elektrické okno srdeční) → ↓ R, depolarizační vektor směruje od sondy → negativní hluboký kmit Q

- změny na EKG v čase u Q-infarktu
  - do několika dnů – Pardeeho vlna (v důsledku elevace úseku ST → kmit R plynule přechází do vlny T) – typická pro STEMI infarkty
  - během několika měsíců – T klesá
  - do 1 roku – ST izoelektrický, T inverzní
  - během roků – zůstává pouze negativní hluboké Q (jizva je totiž nevodivá)
  - dlouhodobě perzistující elevace úseku ST po prodělaném IM – podezření na vznik aneuryzmatu
- non-Q-infarkt
  - většinou non-STEMI, na EKG změna jen v repolarizační části (není přítomno patologické Q)
  - menší ložisko nekrózy, není transmurální





	anteroseptální	boční	spodní	zadní
STEMI	V_1 – V_4	I, aVL, V_5, V_6	II, III, aVF	∅
zrcadlové Sv.	∅	II, III, aVF	I_1	

20) Léčba infarktu myokardu

Akutní infarkt myokardu => obecně viz ot. 17A

Léčba AIM

- dělení dle jednotlivých fází:
  - domácí léčba
    - rozmýšlení P trvá průměrně 4-6h → 155 nebo 112
    - možno podat **ASA** (400-500mg, inhibuje růst destičkového trombu), popř. **nitroglycerin**
  - rychlá záchranná služba/lékař prvního kontaktu
    - MONACo – Morfin, Oxygen, Nitráty, Aspirin, ClOpidogrel
    - **fentanyl** 25-50µg – k potlačení bolesti (úleva pro P) + omezení sympatoadrenální reakce

- **oxygenoterapie –** při saturaci <90%, 2-6l/min
- duální antiagregace (hl. po stentech) – **ASA** (200-400mg po nebo 200mg i.v) + **tikagrelor** (180mg)
- antikoagulace – **heparin** (60-100j/kg iv → tj. 5-10tisíc jednotek iv) – lepší než LMWH pro účely potenciálního PCI (na sále lze u nefrakcionovaného heparinu změřit účinnost pomocí ACT = activated clotting time)
- **nitráty** – isosorbid dinitrát – 3 vstřiky pod jazyk, ne paušálně, použít při známkách SS, mohou povolit častý spazmus, KI: hypotenze
- další léky dle potřeby:
  - BZD – **diazepam** 10 mg p.o – když nestačí opioidy
  - β-blokátory – **metoprolol** 5mg iv – hl. při tachykardii a HT, dle farmakologie se ale nepodává během IM – zablokuje všechny receptory → nemohla bych řešit akutní selhání dopaminem
  - **amiodaron** – při rozvoji opakovaných komorových tachykardií

- nemocniční léčba
  - dle aktuální situace a dle přednemocniční péče
  - u NSTEMI – jako v přednemocniční péči
  - u STEMI – co nejdřív otevřít infarktovou tepnu
    - **systémová trombolýza** – v ČR ne, když je kardiocentrum od P dále než 1h cesty, používá se tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA)
    - **perkutánní koronární intervence** (PCI)
      - katetrizační výkon směřující ke zlepšení průtoku zúženou nebo uzavřenou koronární tepnou
      - zavedení balonku se stentem, možné i odstraňování trombů
      - indikace: významná AP, AIM (pro obnovení průtoku)
      - pozn. bypass lepší u složitých stenóz a chronických uzávěrech
      - provádí se klasická **selektivní koronarografie** – přes a. radialis nebo a. femoralis
      - při přítomnosti trombu nejdřív tromboaspirace → perkutánní koronární angioplastika (pomocí balónku predilatace tepny) a pak implantace stentu nebo rovnou stent na balonku
      - rescue PCI – nejdřív zaléčení trombolýzou, pak PCI
      - direct PCI – přímá PCI do 6-12h
      - delayed PCI – po 6-12 hodinách
    - **akutní aortokoronární bypass**
      - provádí KCH
      - u postižení kmene levé koronární arterie nebo při technicky neproveditelné PCI
      - několik hodin po AIM obtížný výkon (rozbředlý myokard)
      - dle koronarografie se rozhodneme, kam (která koronárka a místo na ni) našijeme periferní anastomózy aortokoronárních bypassů + rozhodnutí o typu štěpu (NE umělá cévní protéza
      - štěpy: žilní štěpy nebo tepenné štěpy
      - samotnou revaskularizaci lze provést dvojím způsobem – s použitím MTO nebo bez (výsledky obou typů revaskularizací jsou obdobné)
  - celková hospitalizace 3-10 dní – úkoly: postupné ↑ fyzické námahy, nastavení léků sekundární prevence, stratifikace budoucího rizika

- sekundární prevence
  - cíl: zlepšení prognózy, ↓ mobidity a mortality, komplikací
  - úprava životního stylu
  - léky: **ASA** (100mg denně) + **statin** (stabilizace nestabilních plátů, zlepšení fce endotelu) + **β-blokátory** (např. bisoprolol, podávat max tolerovanou dávku – určím podle hypotenze a bradykardie) + **ACE inhibitory**
  - duální antiagregace (tj. + klopidogrel) – po stentu – klasický stent se endotelizuje za 1-3měsíce → minimálně po tuto dobu by tedy duální antiagregace měla trvat
- stratifikace rizika
  - pro zjištění rizika náhlé arytmické smrti
  - posuzujeme: rozsah léze, čas do zprůchodnění tepny, fce vegetativního systému (např. variabilita TF), ejekční frakci LK a výskyt komorových tachykardií (při pozitivitě implantace ICD nebo ablace)
  - nejvyšší riziko: AIM s postižením více tepen nebo AIM způsobujícím SS

21) Vrozené srdeční vady v dospělosti

Vrozené srdeční vady v dospělosti

- vady, o nichž se ví od dětství (léčené nebo neléčené) a ty, které se manifestují až v dospělosti
- vrozené srdeční vady – výskyt pod 1% živě narozených (samostatně nebo sdružené s jinými vadami)
- multifaktoriální etiologie – RF: působení teratogenů (rubeola, některé léky), pozitivní RA vrozené srdeční vady (VSV), přidružená patologie trisomií, vyšší výskyt lze očekávat u matek s DM
- dělení VSV: kritické (vyžadují okamžitou poporodní intenzivní léčbu a často i operaci, např. transpozice velkých tepen) a ostatní (mírnější, operovány plánovaně v kojeneckém nebo batolecím věku)
- základní mechanismy fetální cirkulace
  - VCI vede okysličenou krev z placenty, ale i neokysličenou z dolní části těla → PS → pomocí crista dividens směřuje do foramen ovale → LS → aorta
  - VCS vede krev z horní části těla→ PK → plicnice → ductus arteriosus → začátek descendentní aorty → placenta
  - 1. nádech → rozepnutí plic a ↑ průtoku krve plícemi, uzavření foramen ovale, ductus arteriosus, ductus venosus, …
  - během gravidity – ECHO screening VVV srdce v graviditě, nutná prevence rubeoly
  - fetální Hb umožňuje rychlejší výměnu plynů (posun disociační křivky doleva) – stačí nižší saturace O2
- 2 skupiny VVV srdce: **necyanotické** a **cyanotické** (cyanóza způsobena přítokem desaturované krve do L srdce)

Necyanotické VVV srdce

- **stenotické chlopenní vady**
  - vrozená stenóza aortální chlopně
    - dle lokalizace:
      - **valvulární** – na úrovni aortální chlopně, nejčastější, většinou u dvoucípé chlopně (dlouho funduje normálně, ale je náchylnější k degeneracím v důsledku atypické hemodynamiky)
      - **subvalvulární** – pod, ve výtokovém traktu LK přítomné septum, 2 formy: membranozní (způsobená fibrózní membránou) nebo muskulární (asymetrická hypertrofie komorového septa)
      - **supravalvulární** – nad úrovní aortální chlopně, nejvzácnější, příčina: hypoplazie kořeně aorty nebo membrány
      - **víceetážová** – kombinace více stenóz najednou
    - terapie: valvární (protětí a uvolnění srostlých komisur chlopně), subvalvární (resekce fibrózní membrány nebo hypertrofické části septa), supravalvární (záplatou rozšiřujeme ascendentní aortu)
    - v dospělosti obvykle náhrada chlopně
    - P nejvíce ohrožení infekční endokarditidou – nutná její prevence
  - vrozená stenóza pulmonální chlopně
    - dle lokalizace: **valvulární** (v místě chlopně), **supravalvulární** nebo **subvalvulární stenóza**
    - výskyt u Fallotovy tetralogie nebo izolovaně (symptomy P-stranného SS nebo synkopy)
    - CAVE! při léčbě nesmí být součástí komplexní VVV srdce – může chránit před rozvojem plicní hypertenze
- **regurgitační chlopenní vady**
  - prolaps Mi chlopně – poměrně častá, podkladem je nadměrná velikost jednoho nebo obou cípů s myxomatózní degenerací s prodloužením a ztenčením šlašinek, možná i dilatace chlopenního prstence
  - prolaps Ao chlopně – spíš sekundárně při defektu komorového septa v pars membranosa (zkrat nasává cíp Ao chlopně)
  - Ebsteinova anomálie
    - zdánlivý apikální posun trikuspidální chlopně – dáno adherencí části jednoho nebo více cípů ke stěně PK (úpon cípu posunut k hrotu) → zvětšení PS a zmenšení PK – tzv. **atrializace PK**
    - → rozvoj trikuspidální regurgitace

    - až v 50% mají WPW syndrom
- **zkratové necyanotické vady**
    - mísí okysličenou (z L srdce) a neokysličenou krev (z P srdce)
    - dělení dle spojení oddílů: vysokotlakých (komory, aorta, plicnice) a nízkotlakých (síně)
    - u vysokotlakých: tok zleva doprava (okysličená k neokysličené) → objemové přetížení PK → plicní hypertenze → obrácení poměru tlaků → obrácení směru toku na zprava doleva = **Eisenmengerův sy**
    - klinicky se obrácení směru toku projeví cyanózou
    - u nízkotlakých: méně klinicky významné (TK v síních je skoro stejný), jsou L-P (protože PK oproti LK je poddajnější → při otevření triskupidální chlopně je rychleji plněna)
    - defekt komorového septa
        - častá vada, většinou je sdruženo s jinými vadami (Fallotova tetralogie)
        - různá lokalizace, velikost a četnost:
            - **defekty perimembranozní** – v okolí membranozní části septa, nejčastěji
            - **muskulární** – v muskulární části, často mnohočetné
            - **suprakristální** – ve výtokovém traktu, nejvzácnější
        - až 25-50% těchto vad se spontánně uzavře v prvních letech života, hl. muskulární
        - dle velikosti defektu se mohou vyskytovat příznaky buď ihned po narození nebo v pozdější době (projevy chronického SS)
        - hemodynamické důsledky závisí na: velikosti defektu a cévní rezistenci příslušného povodí
        - malý defekt – ohrožuje spíš vznikem infekční endokarditidy než změnami hemodynamiky
        - velký defekt → větší zkrat → objemové přetížení P-stranných oddílů
        - vyšetření: poslech – holosystolický šelest v Erbově bodě (3. mezižebří vlevo parasternálně), ECHO a katetrizační hemodynamické vyšetření
        - terapie: symptomatická SS, prevence infekční endokarditidy, někdy uzávěr defektu KCH
    - defekt síňového septa
        - velmi častá vada, až 1/3 VVV u dospělých
        - formy dle lokalizace defektu: **sekundární** (v centrální části septa – fossa ovalis), **primární** (v distální části – blízko AV chlopně), **sinovenózní** (u ústí VCS do síně)
        - častější u potomků matek-alkoholiček
        - obvykle asymptomatická, až do dospělosti → diastolická dysfce LK → zvýraznění L-P zkratu → dilatace PS (riziko arytmií) a rozvoj SS, Eisenmengerův syndrom je vzácný
        - paradoxní embolizace – při zakašlání se tok obrací a hrozí systémová embolizace
        - vyšetření: poslech – systolický šelest ve 2. mezižebří vlevo
        - terapie: u symptomatických – uzávěr defektu katetrizací (pomocí okludéru)
    - ductus arteriosus patens
        - po narození (hl. u nedonošených dětí) persistující komunikace mezi plicní artérií a aortou
        - klinický obraz: menší zkraty asymptomatické, popř. neprospívání a časté respirační infekty
        - přetížení plicní cirkulace → plicní hypertenze + riziko infekční endokarditidy
        - vyšetření: poslech – kontinuální šelest v 2. mezižebří vlevo
        - terapie: katetrizační uzávěr nebo OP s podvazem nebo přerušením dučeje z L-stranné torakotomie
- **anomálie odstupu a průběhu koronárních arterií**
    - odstup z jiného koronárního sinu → průběh tepny mezi aortou a truncus pulmonalis – mohou koronárku utlačovat → ICHS, náhlá smrt, nejčastěji nic
    - odstup z plicnice – vzácnější, vytvoření L-P zkratu (krev přitékající do myokardu z aorty (normální koronárka) je zkratována postupně se vytvářejícím kolaterálním oběhem přes anomální druhou tepnu do plicnice) → bez hemodynamické významnosti, ale přítomné chronická ischemie myokardu

Cyanotické VVV srdce

- **Eisenmengerův sy** – těžká plicní hypertenze s otočením původce L-P zkratu na P-L, viz výše
- **Fallotova tetralogie**
    - nejčastější cyanotická vada
    - kombinace: 1. stenóza plicnice, 2. subaortální defekt komorového septa, 3. aorta nasedající na defekt komorového septa a 4. hypertrofie PK
    - přítomný P-L zkrat s těžkou cyanózou a s hypoxickými stavy (přes zúženou plicnici protéká málo krve do plic, jde do společné aorty přes defekt komorového septa)
    - klinický obraz: v prvních měsících života – cyanóza, hypoxické záchvaty, opožděný somatický vývoj způsoben chronickou hypoxií
    - terapie: chirurgická – desobliterace výtokového traktu PK + uzávěr defektu septa

- **transpozice velkých tepen** – aorta vyrůstá z PK a plicnice z LK – život možný pouze při zkratu mezi malým a velkým oběhem (např. otevřený ductus arteriosus, defekt síní nebo komor)

Koarktace aorty

- patří mezi vady způsobující obstrukci toku krve
- jedna z nejčastějších vrozených anomálií (ale může být i získaná), 2x častěji u mužů
- často sdružena s jinými VVV (např. s bikuspidální Ao chlopní), s mozkovými aneuryzmaty
- charakterizována segmentálním zúžením aorty na tzv. „typickém místě“ – na začátku sestupné hrudní aorty pod odstupem levé a. subclavia
- tvoří překážku krevnímu toku a působí tlakový gradient → vznik kolaterální cirkulace – hl. v povodí a. thoracica interna a aa. intercostales – zabezpečuje perfuzi dolní ½ těla
- dle vzniku: kongenitální a získaná (např. u Takayasuovy arteriitidy)
- patologicky: hypertrofie medie, hyperplazie intimy → posterolaterální hřeben obkružující lumen
- klinický obraz
  - systolický TK vyšší na HKK (hypertenze), než na DKK (hypotenze)
  - puls na DKK zpožděn a méně znatelný → klaudikační syndrom a chlad
  - hypertenze → epistaxe, cefalea, hypertrofie LK, námahová dušnost, intrakraniální aneuryzmata, akcelerovaná ateroskleróza, disekce aorty
  - většina se nedožije 45 let (z důvodu: SS, CMP, mozkové krvácení, disekce aorty, inf. endokarditida) → nutná operace koarktace před 20. rokem → dobrá prognóza
- charakteristický vývoj kolaterál mezi větvemi arterií před koarktací a za koarktací (souvisí s erozemi žeber viditelnými pomocí zobrazovacích technik) – hl. aa. subclaviae, intercostales
- diagnostika
  - **anamnéza** – arteriální hypertenze obtížně odpovídající na léčbu, Turnerův syndrom, jiné VVV
  - **fyzikální vyšetření**
    - HK/DK diskrepance (může být i u aterosklerózy a u Ao disekce)
    - současné palpování pulzu na HK a DK (pro posouzení zpoždění)
    - šelest vlevo interskapulárně hl. systolický, překračující přes 2. ozvu + kontinuální šelesty nad dilatovanými kolaterálami (aa. mammariae)
  - **EKG** – normální nebo známky zatížení LK
  - **RTG** – u starších usurace žeber (dilatace aa. intercostales), možný zářez na oblouku aorty
  - **ECHO** – ke kalkulaci trasnstenotického gradientu, vhodné vyšetřit i při zátěži cvičením
  - **MRI** nebo **CT angiografie** – před zákrokem a v pooperačním sledování, i k vyloučení mozkových aneuryzmat
- léčba:
  - dle věku, manifestace a morfologie
  - řešení nejlépe v dětství před rozvojem komplikací
  - doporučeno vyloučit extrémní sporty
  - CAVE! těhotné ženy s nekorigovanou koarktací - ↑ riziko disekce aorty, intrakraniálního krvácení
  - **u novorozenců** – prostaglandin E1 (pro udržení otevřeného ductus arteriosus), chirurgické řešení, podpora vitálních funkcí
  - **u dětí a dospělých** – indikace k řešení: arteriální HT, SS, kolaterální cirkulace – chirurgické řešení (end-to-end anastomóza, aortoplastika, graft), angioplastika (stent, stentgraft)

22) Mitrální stenóza a mitrální insuficience

Chlopenní vady

- dříve jako příčina převládala revmatická horečka, teď dominují degenerativní (stenóza aortální chlopně) a sekundární vady (mitrální insuficience v důsledku dilatace a dysfce LK) + VVV
- P se stenózou lépe snáší bradykardii (prodloužení doby pro evakuaci), P s insuficiencí lépe snáší tachykardii (kratší doba pro zpětný tok)
- pořád není ideální náhrada → preferujeme záchovné výkony
- dg. ECHO
- pozn. **umělé srdeční chlopně**
  - dělení:
    - mechanické – skládají se z opleteného prstence (k našití chlopně do srdečního anulu) a z mechanismu zajišťujícího jednosměrné proudění krve (dle toho různé typy – např. dvouletkové se 2 poloměsíčitými disky)
    - biologické – 2 skupiny: stentované (tvořeny kostrou z kovu/umělé hmoty, do které jsou zasazeny 3 kapsičky vyrobené z prasečí chlopně – tzv. xenograft), bezstentové (bez kostry, více fyz.)
  - zvláštní skupiny: allograft (lidská kadaverózní chlopeň) a autograft (odebraná operovanému P, např. Rossova OP)

Stenóza mitrální chlopně (MiS)

- fyz. biskupidální s plochou ústí 4-6cm^2 → symptomy při zmenšení plochy < 1,5cm^2, kritická pod 1,0cm^2
- brání dostatečnému plnění LK → tlakové i objemové přetížení LS
- příčiny:
  - revmatická horečka
    - vzácná díky ATB, dlouho asymptomatická, vzniká desítky let po horečce
    - srůstání komisur + kalcifikace → LS hypertrofuje, časem i dilatuje → další zužování vede ke ↑ tlaku v LS – pokud nad 25mmHg (onkotickému tlaku intersticia) → plicní edém – dušnost
    - nakonec až trikuspidalizace – dušnost ustoupí a nastoupí kongesce tekutiny ve velkém oběhu
  - karcinoid, SLE, mukopolysacharidóza, chronické selhání ledvin, …

- manifestace: námahová dušnost, hemoptýza, FiS se systémovou embolizací, infekční endokarditida
- vyšetření:
  - pohled – facies mitralis – růžovo fialové zbarvení, venektazie
  - poslech – akcentace I. ozvy a opening snap (otevírací zvuk, daný napnutím závěsného aparátu chlopně při jejím otvírání), diastolický šelest nad Mi chlopní
  - + známky levostranného, popř. i pravostranného selhání
  - ECHO – základ, zjistíme morfologii chlopně, kalcifikace, dilatace LS, tromby v LS (jícnově), rychlost toku přes mitrální ústí (dopplerem)
- dif. dg.: myxom LS, stopkatý trombus, obří vegetace, cor triatriatum (vrozená membrána v LS)
- terapie:
  - **valvulotomie** (plastika) – v chudých státech poslepu rozrušení slepených komisur prstem, jinde balonková valvuloplastika pod RTG kontrolou (katetrizační metoda) – spíše paliativní řešení
  - **náhrada chlopně**
  - **medikamentózní léčba**
    - léčba SS (diuretika)
    - udržení sinusového rytmu (antiarytmika, kardioverze)
    - prevence infekční endokarditidy

Insuficience mitrální chlopně = mitrální regurgitace – při dilataci a dysfci LK

- LK se v době systoly vyprazdňuje do aorty, ale i do LS
- příčiny:
  - **postižení mitrálního anulu**
    - normálně je elastický, 10cm průměr, hýbe se při kontrakci myokardu
    - dilatace LK → dilatace anulu → oddálení cípů mitrální chlopně → MiR
    - závisí ale nejenom na obvodu, ale i na jeho geometrii – těžká kalcifikace anulu (RF jako u aterosklerózy) → omezení pohyblivosti cípů → MiR
  - **postižení cípů mitrální chlopně**
    - prolaps – u myxomatózní degenerace cípů → nadměrné zvětšení jejich plochy → prolaps – často u Marfanova nebo Ehlers-Danlosova syndromu
    - infekční endokarditida → perforace cípů, vzácně zábrana koaptace cípů objemnou vegetací
  - **postižení chordae tendinae** – vrozená degenerace, roztržení při infekční endokarditidě
  - **postižení papilárního svalu** – dysfce nebo ruptura při ICHS – tzv. ischemická mitrální regurgitace
- dle průběhu:
  - akutní MiR
    - příčina: např. ruptura závěsného aparátu
    - bouřlivý klinický obraz z prudkého přenosu vysokého TK do nepřipravené LS a plic – rozvoj kardiálního plicního edému
  - chronická MiR
    - pozvolná dilatace LS → objemové přetížení LK (přítok z plic je zvětšen o regurgitovaný objem) → dilatace a excentrická hypertrofie LK
    - až desítky let asymptomatická, pak námahová dušnost (plicní venostáza), únava (dopředné SS) a palpitace (FiS)
- vyšetření:
  - poslech – holosystolický šelest na hrotu s propagací do axily, auskultační projevy LSS
  - palpace – posunutí hrotu při zvětšení srdce, popř. vír
  - ECHO – zásadní pro posouzení závažnosti i etiologie MiR a následně pak i pro KCH výkon
  - levografie – nástřik KL do LK – pro posouzení stupně regurgitace
  - koronarografie a P-straná katetrizace – při plánování operace u rizikových P
- léčba:
  - **medikamentózní léčba –** prevence infekční endokarditidy (viz ot. 22A), léčba FiS (viz ot. 8A) a léčba SS u symptomatických (hl. diuretika a ACE inhibitory, popř. sartany)
  - **plastika mitrální chlopně** (záchovné výkony – s cílem zachovat původní chlopeň)
    - preferovány, spojeny s nižší morbiditou a mortalitou, nemusí dostat antikoagulaci
    - anuloplastika – korekce dilatace mitrálního anulu, nejčastěji pomocí implantace anulárního prstence
    - valvuloplastika – výkon na cípech, šlašinkách nebo papilárních svalech, např. u prolapsu cípu zkrácení šlašinek, u restrikce cípu přerušení šlašinek
  - **náhrady mitrální chlopně**
    - mechanické chlopně – ↑ životnost, ale nutnost antikoagulace
    - bioprotézy – kratší životnost, ale antikoagulace jen na několik měsíců

23) Aortální stenóza a aortální insuficience

Chlopenní vady => viz ot. 20.A

Stenóza aortální chlopně

- fyz. trojcípá s plochou ústí 2,5-4 cm^2 → symptomy při zmenšení plochy < 1,0 cm^2
- v zúženém ústí se zrychluje tok krve – zrychlení odráží tlakový gradient mezi L komorou a aortou při systole → určení rychlosti/gradientu slouží pro odhad významnosti stenózy
- ↑ afterload – dle Laplaceova zákona: **tlakové přetížení LK** → koncentrická hypertrofie
- při koncentrické hypertrofii je ↑ vzdálenost mezi myokardiálními kapilárami → difúzní ischemie některých svalových bek → náhrada myocytů fibroblasty a vazivem → diastolická dysfce LK
- klidový výdej dlouho normální až do pozdní fáze, ale při zátěži je nedostatečný → pozdní fáze: dilatace LK → systolická dysfce LK → ↓ i klidového výdeje – CAVE! zde paradoxně klesá gradient na Ao chlopni
- příčiny:
  - degenerace cípů chlopně procesem podobným ateroskleróze (podobné RF)
  - vrozená bikuspidální aortální chlopeň
  - revmatická horečka – srůsty v komisurách, často sdružena s postižením mitrální chlopně
- ↑ riziko infekční endokarditidy (hl. při těžké kalcifikaci)
- manifestace – dlouho asymptomatická, symptomy až v pozdní fázi
  - **angina pectoris** – z důvodů ↑ požadavků hypertrofické LK na O2, nedostatečného ↑ výdeje při zátěži + hemodynamicky významných stenóz koronárních tepen následkem aterosklerózy
  - **synkopy** – nedostatečné ↑ výdeje při zátěži → nedokrvení tkání (hl. končetinové svaly) → vazodilatace (snaha o zlepšení perfuze) → hypotenze → neprokrvení mozku → synkopa
  - **srdeční selhání** – bledost při námaze, v pozdní fázi systolická dysfce a postkapilární plicní hypertenze
  - **náhlá smrt** – myokard postižený fibrózou je náchylnější pro vznik maligní arytmie – např. reentry okruh okolo vaziva
- vyšetření
  - fyzikální vyšetření – auskultace: hlučný systolický šelest nad Ao chlopní, propagující se do obou karotid, v pozdní fázi auskultační známky SS, slabší pulz
  - EKG – známky hypertrofie LK
  - RTG – aortální konfigurace srdečního stínu
  - transtorakální a transezofageální ECHO – nejdůležitější, pro kvantifikaci stupně stenózy, posouzení struktury cípů (srůsty, kalcifikace) a jejich mobility
  - katetrizační vyšetření, koronarografie
- léčba:
  - **chirurgická náhrada Ao chlopně**
    - hl. u symptomatických jedinců s významnou stenózou (určím dle různých kritérií – např. dle plochy, dle gradientu na chlopni)
    - používají se chlopně xenogenní (např. vepřové, menší životnost, ale bez antikoagulace) nebo mechanické (delší životnost, ale nutná antikoagulace), homografty (speciálně upravené kadaverózní)
    - **Rossova operace** – místo Ao chlopně vlastní pulmonální chlopeň, která se nahradí bioprotézou
  - **medikamentózní léčba SS**
    - bráníme tachykardii
    - nedávat arteriodilatans (nitráty, ACEi. ... – doslo by k ↑ gradientu na aortálním ústí → synkopy)
- dif. dg.: obstrukce výtokového traktu při obstrukční KMP

Insuficience aortální chlopně = aortální regurgitace

- část krve se vrací z ascendentní aorty do LK → objemové přetížení LK
- dlouho asymptomatická → krátké symptomatické období, kdy je vada řešitelná → ireverzibilní postižení LK
- příčiny:
  - dilatace kořene aorty (annuloaortální ektázie) – nejčastější, cípy oddáleny, příčiny: Marfanův syndrom, Bechtěrevova choroba, syfilis, výskyt i v běžné populaci, hl. u hypertoniků
  - bikuspidální Ao chlopeň nebo jiné VVV

    - porevmatické postižení
    - infekční endokarditida nebo trauma → akutní AoR
- manifestace chronické AoR: dušnost + únava (projevy dopředného i kongestivní SS), špatná tolerance FiS a komorových extrasystol
- vyšetření:
    - fyzikální vyšetření
        - diastolický šelest nad Ao chlopní (max ve 3. mezižebří vlevo parasternálně – tzv. Erbův bod)
        - šelest Austina Flinta (presystolický šelest slyšitelný nad mitrální chlopní)
        - ↑ systolický (↑ náplň → ↑ tepový objem → ↑ systolický TK), ale ↓ diastolický TK (chlopeň krev neudrží) - tzv. pulzový tlak (velký rozdíl mezi systolickým a diastolickým TK)
    - ECHO – zjistíme rozměr kořene aorty a anulu, vyšetříme cípy, regurgitační jet, retrográdní diastolický tok v aortě, rozměry LK, ejekční frakce (až do pozdního stádia je zvýšená)
- léčba:
    - **chirurgická náhrada Ao chlopně**
        - **Bentallova operace** – náhrada chlopně + kořene aorty
        - záchovné operace – při absenci výrazných kalcifikací
    - **medikamentózní léčba**
        - léčba hypertenze → prevence dilatace kořene aorty
        - dočasně ACEi, Ca-blokátory, popř. diuretika pro ↓ diastolického TK → ↓ regurgitační frakce

24) Endokarditidy

Infekční endokarditida

- mikrobiální zánět endokardu
- postihuje srdeční chlopně (hl. postižené vadou nebo kalcifikacemi) nebo chlopenní náhrady
- typická přítomnost vegetací – hmota tvořená trombocyty, fibrinem, mikroby a leukocyty – může se embolizovat
- rizika embolizace, perforace cípů chlopně nebo paravalvulárního abscesu
- dělení dle patogeneze:
  - **na nativních chlopních** – u prolapsu Mi chlopně, degenerativních vad Ao a Mi chlopně, porevmatických chlopenních vad a vrozených srdečních vad (biskupidální Ao chlopeň, koarktace aorty)
  - **u iv narkomanů** – typicky postižené pravostranné chlopně (hl. trikuspidální), také vznikají nozokomiálně u nesprávně ošetřovaných žilních vstupů (CVK a portů)
  - **u chlopenních náhrad** – časné (do 1roku po náhradě), pozdní
- patofyziologie
  - vzniká na primárně změněné chlopni nebo u imunokompromitovaných jedinců
  - přechodné uvolnění mikrobů do cirkulace (příčina: infekční onemocnění, chirurgický výkon, trauma) → vznik vegetace → mikroembolizace i rozsáhlé embolizace
  - embolizace → akutní ischemie (CNS, splanchnických tepen), vznik abscesů
  - cirkulující imunokomplexy → artritida, glomerulonefritida, Oslerovy uzlíky
- etiologie:
  - bakterie – hl. streptokoky, stafylokoky, enterokoky, hemofily, … ale i rickettsie a chlamydie, gonokok, na protézách často G- tyčky
  - kvasinky – hl. kandida
- manifestace
  - subfebrilie až sepse se zimnicí a třesavkou
  - malátnost, únavnost, nechutenství, hubnutí
  - artralgie, myalgie
  - projevy komplikací – náhle vzniklé regurgitace v důsledku perforace cípů nebo přetržení šlašinek, systémové embolizace (např. infarkty sleziny, PE)
  - neurologické příznaky – v důsledku embolizací, abscesů nebo mykotických aneuryzmat
- vyšetření
  - na IE nutno myslet hl. u P s chlopenním postižením, u atypického průběhu zdánlivě běžných onemocnění
  - fyzikální vyšetření
    - nově vzniklý srdeční šelest
    - petechie – hl. spojivky a sliznice, **Janewayovy léze** (maličké hemoragie na dlaních a ploskách), **Rothovy skvrny** (hemoragie do sítnice)
    - **Oslerovy uzlíky** – měkké uzlíky hlavně na bříškách prstů, předloktí nebo ploskách
  - biochemie a vyšetření moče – proteinurie, hematurie, renální insuficience
  - vyšetření hemokultur – určení etiologického agens obzvlášť důležité
  - ECHO – hl. transezofageální – pro zobrazení vegetací, paravalvulárních abscesů a jejich komplikací (např. perforace cípů, dehiscence chlopenních náhrad)
- dg. založena na splnění tzv. **Durackových kritérií** – patologicko-anatomická kritéria (např. průkaz pat. nitrosrdečních útvarů s HI průkazem aktivní endokarditidy) a klinická kritéria (např. pozitivní hemokultury)
- dle splnění kritérií rozlišujeme: prokázaná, možná a vyloučená infekční endokarditida
- terapie
  - primárně konzervativní – tj. pomocí ATB + léčba důsledků komplikací (SS, renální selhání, systémové embolie), možná KCH operace (při rozvoji významné chlopenní vady)
  - ATB léčba – cílená, vyšší dávky, trvá 4-6týdnů (obtížný průchod ATB do vegetace)
  - vhodná konzultace s ATB centrem
  - streptokoky citlivé na PNC – krystalický PNC (G) 12-20mil jednotek/den nebo cefotaxim 8g/den
  - streptokoky špatně citlivé na penicilin + enterokoky – ampicilin 12-20g/24h
  - stafylokoky – oxacilin nebo vankomycin
  - nozokomiální endokarditida bez zjištěné etiologie – vankomycin + rifampicin + gentamycin + cefepim
- prevence: péče o dutinu ústní (hl. u paradontózy), ATB profylaxe u chirurgických výkonů (1-2 dávky obvykle amoxicilinu)
- komplikace:
  - **kardiální** (chlopňová insuficience nebo stenóza, SS, abscedující zánět srdečního prstence s možností perforace aorty, hnisavá perikarditida)

- **extrakardiální** – embolické (do mozku, srdce, sleziny, ledvin apod.) – pokud málo virulentní organismy → infarkty, pokud septické emboly → infikované infarkty a abscesy
  - renální (embolické infarkty, glomerulonefritida, mnohotné korové abscesy)
  - neurologické (hnisavá meningitida, abscesy mozku)

Neinfekční endokarditida

- zánětové změny provázené tvorbou sterilních destičkových trombů
- patří zde:
  - **endokarditidy při revmatickém onemocnění srdce** (viz ot. 19C)
    - revmatická choroba – AI choroba pojivové tkáně, patogeneze: hypersenzitivní reakce – Ig proti M proteinu streptokoků reagují zkříženě s glykoproteiny myokardu, kloubů, …
    - karditida – až u poloviny P (častější u mladších), v akutním stádiu hrozí smrt na SS, může přejít do chronicity
    - HI: **Aschoffův granulom** (uzel) – ložiska fibrinoidní nekrózy, výskyt pod povrchem perikardu i v myokardu nebo endokardu, včetně chlopní nebo baze aorty
    - endokarditida – při progresi do chronického stádia – vznik trvalých deformit srdečních chlopní, tzv. **revmatoidní valvulitida** → ztluštění, kalcifikace a deformace chlopní, adheze komisur – příčina získaných chlopňových vad (hl. stenóza mitrální chlopně a mitrální regurgitace)
  - **endokarditidy při lupus erytematodes = Libman-Sachsova** (vit ot. 1C)
    - atypická verukózní endokarditida – nebakteriální, s vegetacemi, postihuje hl. mitrální chlopeň a nástěnný endokard, nutno odlišit od bakteriální endokarditidy
    - pozn. kvůli imunosupresivní léčbě P s SLE ↑↑ riziko bakteriální endokarditidy
  - **endokarditidy u P s kachektizujícím onemocněním**
    - příčina: hyperkoagulační stav, kdy spolu s žilními trombózami a syndromem DIC je při malignitě řazena mezi krevní paraneoplastické syndromy

25) Myokarditidy

ZÁNĚTLIVÁ ONEMOCNĚNÍ SRDCE

Zánětlivá onemocnění srdce v sebe mohou volně přecházet:

1. **izolovaná myokarditida / perikarditida**
2. **perimyokarditida** (dysfunkce srdce v rámci myokarditidy s výpotkem)
3. **myoperikarditida** (perikarditida s elevací kardiálních enzymů bez dysfunkce srdce)

MYOKARDITIDA

Zánětlivé onemocnění intersticia myokardu. Může se jednat o banální asymptomatické onemocnění až život ohrožující stav spojený s rozvojem maligní arytmie nebo těžkého systolického selhání srdce.

Obvykle jsou součástí celkového virového onemocnění (doprovázené i GIT/respiračními příznaky)

- klinický obraz může být banální (chřipkové příznaky) až život ohrožující (kardiogenní šok / maligní arytmie)
- i po přechodu nemoci může dojít k progresi do DKMP → častá příčina kardiálního selhání u mladých jedinců

ETIOLOGIE

1. **Virové myokarditidy** (nejčastější příčina)
   - **Coxsackie A/B, adenoviry**
   - **influenza virus, EBV, CMV, HIV**
   - **parvovirus B19, HHV-6**
2. **Bakteriální myokarditidy**
   - **Borrelia burgdorferi** – typicky postižení převodního systému
   - **Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae**
   - **revmatická horečka** (neinfekční zánět!)
3. **Parazitární myokarditidy – Trypanosoma cruzi** (Jižní Amerika) – Chagasova nemoc
4. **Hypersenzitivní polékové myokarditidy**
   - **sulfonamidy**
   - **beta-laktamy** (penicilin,cefalosporiny)
   - **tricyklická antidepresiva**
5. **Autoimunitní myokarditidy**
   - **onemocnění pojiva** (SLE, sklerodermie, dermato/polymyosidita, Sjöogrenův syndrom)
   - **sarkoidóza**
   - **obrovskobuněčná myokarditida** – idiopatická, velmi vážná prognóza (medián přežití 6 měsíců)

PATOGENEZE VIROVÝCH MYOKARDITID

1. **Akutní fáze** (1. – 3. den) – přímé poškození myokardu viry
2. **Subakutní fáze** (4. – 14. den) – poškození myokardu infiltrací lymfocytů
3. **Chronická fáze** – remodelaci EMC spojená s přechodem do zánětlivé dilatační KMP

PRŮBĚH NEMOCI A PŘÍZNAKY

Má velmi široké rozmezí projevů – od asymptomatických jedinců v rámci např. chřipkového onemocnění po těžké onemocnění se srdečním selháním. Dle toho dělíme myokarditidy na dvě formy:

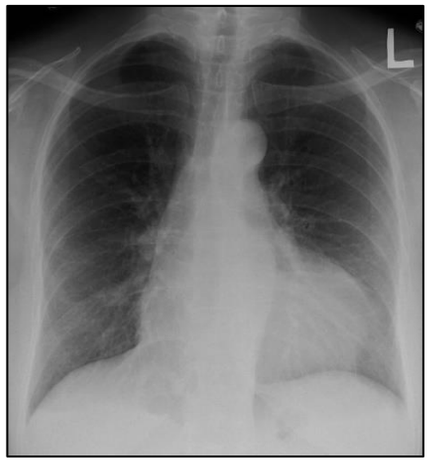
1. **Akutní myokarditida**
   - **celkové příznaky** (febrilie, schvácenost, únava, myalgie, artalgie)
   - **mohou být respirační a GIT příznaky** (u virových etiologií)
   - **tachykardie, dušnost, mohou být palpitace**
   - **bolest na hrudi** (perikardiální či pleurální typ)
2. **Fulminantní myokarditida** – velmi rychlý průběh, po virové fázi nastupuje akutní srdeční selhání
   - **těžká dušnost se slabostí**
   - **známky městnání**
   - **až kardiogenní šok s hypotenzí**

Komplikace: arytmie (synkopa až náhlá srdeční smrt) / chronické srdeční selhání v rámci DKMP

DIAGNOSTIKA

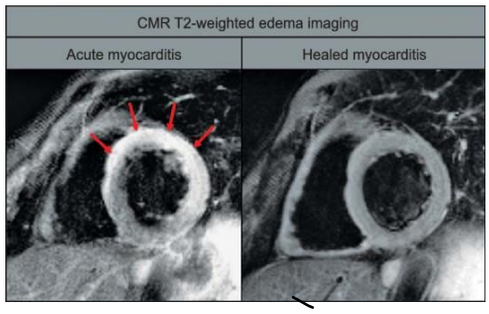
1. **Laboratorní diagnostika**
   - **KO** – leukocytóza, ↑CRP, ↑FW
   - **Biochemie** – ↑troponiny, ↑CK-MB, ↑NT-proBNP (marker srdečního selhávání)
   - **sérologie / PCR / panel autoprotilátek** (ANA, ENCA, ANCA, RF)
     - *PCR má význam jen v první fázi, kdy je aktivní virémie (ale jde dělat PCR z biopsie)*

2. **RTG hrudníku** – velmi nespecifické
   - **nález kardiomegalie u 2/3 případů** (↑kardiothorakální index)
   - **městnání v plicním řečišti**



3. **EKG** (patologie se objevují u více než 90%)
   - *obecně nespecifické, může tam být cokoliv, důležitá je dynamika*
   - **ST-T změny** (elevace ST, negativní T vlny)
   - **AV blokády, RBBB či LBBB**
   - **nižší voltáže QRS, rozšíření QRS**
   - **tachyarytmie**

4. **Echokardiografie –** senzitivita 70%, specificita není zas tak velká
   - **dilatace srdečních oddílů s hypokinezií** – imituje obraz DKMP, někdy i HKMP
     - edém stěny
     - výpotky v perikardu *(perimyokarditida)*
     - systolická/diastolická dysfunkce komor
     - chlopenní insuficience (typicky mitrální)



5. **Magnetická rezonance –** senzitivita 85%, specificita 95%
   = DNES HLAVNÍ NEINVAZIVNÍ DIAGNOSTICKÁ METODA
   - **edém myokardu v akutních fázích**
   - **zvýšené vychytávání gadolinia v akutní/subakutní fázi**
   - **pozdní sycení T2 vážených sekvencí** = nekrózy / fibrózy

6. **Endomyokardiální biopsie –** senzitivita 40 – 65%, specificita téměř 100%
   - *katetrizačně se odštípne kousek myokardu (typicky cca 3 vzorky)*
   - **NUTNÁ PRO DG. OBROVSKOBUNĚČNÉ MYOKARDITIDY**
   - **Problém** – záleží na místě odběru a počtu vzorků (1 vzorek má senzitivitu 25%, 17 vzorků 80%)
     - některá pracoviště provádějí biopsie dle MRI nálezů → větší šance zachytit fokus choroby
   - **Rizika komplikací**: pacienti na ionotropní podpoře, plicní hypertenze, biopsie z levé komory

LÉČBA

1. **Klid na lůžku alespoň 14 dní** (i u lehkých forem) – zátěž zvyšuje replikaci viru
   - následně šetřící režim v rámci měsíců od ataky
   - pacienti by měli **omezit NSA** (dle studií zvyšují mortalitu)
2. **Léčba srdečního selhání a komplikací**
   - **ACEi, BB, kličková diuretika**
   - **inotropika**
   - **dočasná kardiostimulace**
   - **oběhová podpora / UPV / EMCO**
   - **intraaortální balonková kontrapulzace** (IABC)
3. **Imunosupresivní léčba**
   - **Indikace**: obrovskobuněčná a eosinofilní myokarditidy
   - **u virových infekcí jen v subakutní fázi** (v akutní lze zkusit IVIGy, ale vedou se o tom diskuse)
4. **ATB –** u bakteriálních myokarditid
   - **lymeská borelióza:** aminopenicilin / tetracyklin / cefalosporin 21 dní

26) Kardiostimulace (indikace, způsoby stimulace)

Poruchy srdečního rytmu

- arytmie – jiný než normální sinusový rytmus s normální frekvencí
- dělení:
  - **dle frekvence –** tachykardie (> 100/min, pravidelný), bradykardie (< 60/min, pravidelný)
  - **dle pravidelnosti** – tachyarytmie (zrychlený, nepravidelný), bradyarytmie (zpomalený, nepravidelný)
  - **dle lokalizace podle Hissova svazku** – supraventrikulární, ventrikulární
  - **dle závažnosti** – benigní, maligní (život ohrožující)
- příčiny:
  - **poruchy tvorby vzruchu**
    - homotropní automacie – vznik vzruchu v SA uzlu, dělení: fyziologická (sinusová tachykardie a bradykardie), patologická (sinus arrest, sick sinus syndrom)
    - heterotropní automacie – vznik vzruchu mimo SA uzel, dělení: vznik na úrovni síní (supraventrikulární), vznik na úrovni komor (ventrikulární) – extrasystoly, tachykardie, Fi, flutter
  - **poruchy vedení vzruchu**
    - patří zde: šíření vzruchu přídavným svazkem, blokády šíření vzruchu, vracející se vzruch (reentry), srdeční fibrilace, flutter a tachykardie
      - pozn. **reentry** – kroužení vzruchu v srdci po definované dráze (např. kolem jizvy po infarktu)
- nutná přítomnost strukturální nebo fční odchylky v srdci – tzv. **arytmogenní substrát** – např. reentry okruh (fční dualita AV vedení u AVNRT, …), ektopické fokusy srdeční automacie (v plicních žilách při paroxyzmální FiS, …), poruchy iontových kanálů (sy dlouhého QT intervalu, …), …
- arytmogenní substrát aktivován jen za účasti vyvolávajících faktorů – např. minerálová dysbalance (hypokalemie a hypomagnezemie → FiS), tyreotoxikóza, AIM (→ FiK)
- klinické projevy: **palpitace**, **syndrom nízkého minutového výdeje** (symptomy přechodné orgánové hypoperfuze – slabost, unava, vertigo, synkopy, bradypsychie, stenokardie), dušnost, šok, náhlá smrt
- dg. 12svodové EKG, 24h holterovské monitorování EKG, epizodický záznamník EKG (u zřídka se vyskytujících arytmií, trvá několik týdnů) , zátěžové EKG, elektrofyziologické vyšetření
- terapie:
  - ovlivnění vyvolávajících faktorů – suplementace iontů, léčba tyreotoxikózy, …
  - režimová a dietní opatření – k potlačení okolností, při kterých dojde k arytmii
  - vagové manévry – pro ukončení arytmií, které pro udržení vyžadují vedení přes AV uzel (AVNRT a AVRT), např. Valsalvův manévr, masáž karotických sinů, ponoření obličeje do studené vody
  - farmakoterapie – třídění dle Vaughana Williamse (celkem 4 třídy, viz níže)
  - elektrická kardioverze a defibrilace – ukončení běžící arytmie, resp. fibrilace komor, el. výbojem stejnosměrného proudu (depolarizuje celý myokard → obnovení fyz. center tvorby vzruchu)

- kardiostimulace
- implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD)
  - slouží k ukončení komorové tachyarytmie (FiK a KT)
  - využívá antitachykardický pacing (kardiostimulace) a výboj,
  - indikace: primární (u P s vysokým rizikem vzniku maligní arytmie, při významné systolické dysfci L komory – po AIM a u dilatační KMP) a sekundárně prevence (po resuscitaci pro maligní arytmii bez AIM)
- katetrová ablace tachyarytmií
  - cílená destrukce nebo modifikace arytmogenního substrátu teplem při průchodu vysokofrekvenčního proudu
  - katetr zaveden do P srdce přes v. femoralis, do L srdce přes a. femoralis
  - ablace v LS transseptálním přístupem
  - indikace: flutter síní, AVNRT a AVRT (výkony v PS), FiS (nutná transseptální punkce a mnohočetné aplikace radiofrekvenční energie za plné heparinizace jako prevence komplikací, při selhání medikace)
- chirurgická ablace – méně používána díky katetrizaci, hl. léčba FiS

Kardiostimulace

- dráždění myokardu el. impulzy nadprahové intenzity → vznik depolarizační vlny → kontrakce
- indikace: symptomatická bradykardie, těžká systolická dysfce LK s dyssynchronií
- klinické dělení:
  - **dočasná kardiostimulace**
    - indikována v akutních situacích (např. pokročilá bradykardie s hypotenzí nebo šokem) – předávkování antiarytmiky, digoxinem, hyperkalemie, AIM...
    - externí stimulace – rychlejší, defibrilátorem s kardiostimulační fcí – potřebuje vyšší proud (pro překonání el. odporu hrudníku), proto dáváme opioidy k překonání bolesti, využití hl. v záchrance
    - transvenózní kardiostimulace – elektroda zavedena zpravidla přes P v. jugularis nebo v. subclavia do hrotu PK, použití u těžkých symptomatických bradyarytmií, popř. k peroperačnímu zajištění rizikových P
  - **trvalá kardiostimulace**
    - indikována hl. u symptomatických bradykardiích (sick sinus sy, AV II a III, FiS, flutter síní) nebo u asymptomatických (riziko z progrese arytmie > riziko spojené s kardiostimulací)
    - rizika kardiostimulace: tamponáda, infekce, progrese SS...
    - kardiostimulátor implantován do podkožní kapsy pod klíční kostí, stimulační elektrody zavedené do dutin zároveň snímají intrakardiální el. aktivitu
    - dle počtu ovládaných dutin:
      - jednodutinové – PS nebo PK
        - PS – u izolované poruchy SA uzlu s normálním AV převodem – stimulační režim AAI (přístroj je inhibován při dostatečné spontánní síňové frekvenci)
        - PK – u bradykardií, kde nelze obnovit sinusový rytmus (permanentní FiS aj.) – režim VVI
      - dvoudutinové – PS i PK
        - při alespoň intermitentně zachované fci SA uzlu (střídavě porucha SA nebo AV uzlu) – režim DDD
      - biventrikulární – PK i LK
        - indikace: léčba SS → lepší synchronizací komor → zlepšení prognózy a projevů SS
        - elektroda pro LK se zavádí cestou PS přes koronární sinus do žíly pro LK
    - kódování: 3-5 znaků
      - 1. znak – stimulovaná dutina – A, V nebo D pro obojí)
      - 2. znak – snímaná = sensovaná dutina – A, V, D nebo 0 bez
      - 3. znak – reakce stimulátoru na sensing – T (spustí stimulaci), I (spustí inhibici), D (obojí)
        - např. stimulace VAT (snímaná aktivita v síních a spouštění komorové stimulace
      - 4. znak – pro „rate responsive" stimulátory – mění stimulační F dle aktulárních nároků organismu (na základě senzorů pohybu těla, senzorů respirační frekvence)
    - stimulátory nastaveny tak, aby preferovaly vedení impulzu přirozenou drahou, pokud vedení mimo převodní systém → ↑ riziko vzniku nebo progrese SS

Antiarytmika

- třídění dle Vaughana Williamse (celkem 4 třídy):
  - **I. třída –** inhibitory napěťově řízených Na kanálů
    - a) nepoužívá se

- b) **lidokain** (lokální anestetikum, indikace: komorová tachykardie komplikující akutní IM), **fenytoin** (antiepileptika, indikace: arytmie způsobené předávkováním digoxinem – vzácné)
- c) **propafenon** – prevence paroxyzmální FiS (nejčastější), ↓ riziko záchvatu FiS, příznak FiS: periferní pulzový deficit, cíl léčby FiS: sinusový rytmus

- **II. třída** – β-blokátory – hl. supraventrikulární tachykardie (FiS) → zablokování AV uzlu
- **III. třída**
  - **amiodaron**
    - součást rozšířené kardiopulmonální resuscitace
    - funguje na všechny arytmie, ale není lékem 1.volby
    - indikace: závažné tachykardie neodpovídající na jinou léčbu, WPW syndrom, kardiopulmonální resuscitace
    - velmi toxický → masivní NÚ: poruchy ŠŽ (hypertyreóza → hypotyreóza), plicní fibróza a intersticiální pneumonitida, hepatopatie, ukládání do rohovky, šedavé zbarvení kůže, prodloužení QT intervalu (bradykardie)
    - při prodloužení QT intervalu (QTc = „korigovaný“ – přepočítaný na srdeční frekvenci) → riziko torsade de pointes (hypokalémie, …)
    - KI: bradykardie, sick sinus, těžká hypotenze, kombinace s léky zvyšujícími riziko torsade de pointer, porucha fce štítné žlázy, přecitlivělost na jód
  - **sotalol –** β-blokátor, využití u mladších P, méně toxický, ale méně účinný
  - **dronedaron**
- **IV. třída** – Ca blokátory – např. verapamil
  - má spíše selektivitu k Ca kanálům v srdečním převodním systému
  - mechanismus účinku: zpomalení vedení vzruchu v srdci hl. v AV uzlu → zpomalení (negativně inotropní a dromotropní účinek)
  - indikace: supraventrikulární arytmie (FiS), angina pectoris, výjimečně u hypertenze
  - NÚ: blokáda přenosu vzruchu AV uzlem, bradykardie, srdeční zástava, palpitace, zácpa

- léky neklasifikované Vaughan-Williams klasifikací:
  - **digoxin**
    - zpomaluje AV uzel – negativně chronotropní, ale pozitivně inotropní účinek
    - + centrální účinek - ↑ vagovou aktivitu (vagotonikum)
    - soupeří s K ve vazbě na pumpu → vyšší toxicita u hypokalémie
    - indikace: léčba FiS s rychlou odpovědí komor, CHSS při nedostatečném účinku plné léčby 1. linie
    - nízké terapeutické rozmezí! 0,5-1,2μg/l
    - pozor na kumulaci – fenytoin při komorových poruchách rytmu, atropin u bradykardie, u těžké intoxikace protilátka proti digoxinu (antidigoxin, digifab)
    - KI: čerstvý infarkt s tachykardií, hypertrofická obstrukční KMP, bradykardie, vyšší stupně AV blokády

2. ICD = Implantabilní kardioverter-defibrilátor

= elektrický přístroj využívaný k **ukončení život ohrožujících KOMOROVÝCH TACHYARYTMIÍ** (fibrilace komor či komorová tachykardie) a to jednak pomocí **výboje** a jednak pomocí **krátkodobé velmi rychlé kardiostimulace** (tzv. antitachykardický pacing)

Indikace: **1. primární prevence** = u nemocných s vysokým rizikem maligní arytmie – př. u P s dysfunkcí LK (EF < 0,35)
2. sekundární prevence = u nemocných, kteří již prodělali maligní arytmii – př. u P po resuscitaci (nebyl-li příčinou AIM)

27) KARDIOMYOPATIE

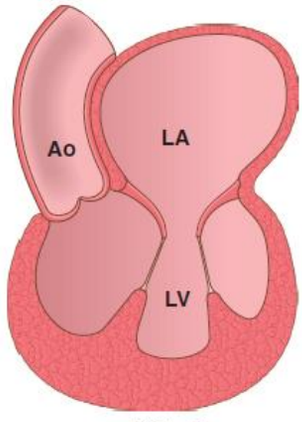
Kardiomyopatie (KMP) jsou srdeční choroby způsobené strukturální či funkční dysfunkcí myokardu při absenci faktorů jako ICHS, hypertenze, chlopenní nebo vrozené vady, které by mohli k abnormalitě vést.
Dnes se využívá klasifikace dle Evropské kardiologické společnosti:

1. **dilatační KMP**
2. **hypertrofická KMP**
   - **s obstrukcí** (HOKMP)
   - **bez obstrukce** (HKMP)
3. **restriktivní KMP**
4. **arytmogenní KMP**
5. **nezařazené KMP**
   - **spongiformní kardiomyopatie**
   - **tako-tsubo kardiomyopatie**

DILATAČNÍ KARDIOMYOPATIE (DKMP)

Charakteristikou je dilatace a dysfunkce levé komory, které vedou k poškození systolické i diastolické funkce srdce → oběhové selhání. Diagnóza je často pozdní ve fázi dilatace všech srdečních oddílů spojené se ↓kontraktilní funkcí myokardu. Jedná se o nejčastější fenotyp KMP (90%).

- **Incidence 8 / 100,000**
- **pro dg. je vždy nutno vyloučit ICHS, chlopenní vady a hypertenzi**



Dilated cardiomyopathy

ETIOPATOGENEZE (VČETNĚ SEKUNDÁRNÍCH FOREM)

1. **25% Idiopatická**
2. **30% Genetické příčiny** (AD DKMP, svalové dystrofie – Duchenn, Becker)
3. **Zánětlivá KMP** (chronická fáze virové myokarditidy)
4. **Toxické látky**
   - **alkoholová KMP** (mnichovské srdce) – přímý toxický efekt + deficit B_1/selenu/Mg/K
   - **cytostatika** (antracykliny, doxorubicin, adriamycin)
   - **kokainový abusus**
5. **Tachykardická kardiomyopatie**
   - **fibrilace/flutter s rychlou odpovědí komor**
   - **Terapie**: léčba arytmie typicky vede k normalizace funkce komor
6. **Těhotenská kardiomyopatie**
   - **manifestuje se poslední týdny či krátce po porodu** (do 5 měsíců)
   - **etiologie je multifaktoriální** (hypertenze, metabolické deficity, imunologie)
   - **v 50% se spontánně vyhojí, nedoporučuje se další gravidita**
   - **Terapie:** nízké dávky diuretik, betablokátory
7. **Hemochromatóza** (spíše dělá restrikční KMP)
8. **Ischemická KMP** (ale pak to už není přesně kardiomyopatie, že?)

PATOFYZIOLOGIE

Dilatace levé komory postupně přechází k dilataci celého srdce

- poškození systolické i diastolické funkce → **↓EF**
- nástěnné tromby v dilataci → **riziko embolizace do systémového oběhu**
- přenos tlaku do plicního řečiště → **plicní hypertenze**

KLINICKÝ OBRAZ



V podstatě se neliší zásadně od obrazu chronického městnavého srdečního selhání jiné etiologie. Hlavní komplikací jsou embolizace a arytmie.

1. **Projevy levostranného selhávání**
    - **námahová dušnost, únava**
    - **plicní edém**
    - **intolerance horizontály** (noční dušnost)
2. **Projevy pravostranného selhávání**
    - **otoky DK, ↑ náplň karotid**
    - **nechutenství, hepatomegalie**
    - **výpotky**
3. **Embolizační příhody**
    - **do plic** (z pravé komory či žil při venostáze)
    - **do systému** (z dilatované levé síně/komory)
4. **Arytmie a poruchy vedení** (mohou být příčinou synkop či náhlé smrti!)

DIAGNOSTIKA

1. **Fyzikální vyšetření**
    - **rozšířené srdce** (hypertrofie a dilatace)
    - šelesty typické u **mitrální a/nebo trikuspidální insuficience** (z dilatace)
    - projevy levostranného / pravostranného selhání
        - **poslechově protodiastolický cval** (s 3. ozvou)
2. **EKG** – hypertrofie LK, velmi často LBBB (rozšíření QRS, obraz RR V6, široké S V1)
3. **RTG** - kardiomegalie → zvýšený kardiothorakální index KTI, redistribuce → intersticiální → alveolární edém
4. **Echokardiografie** – základní diagnostická metoda
    - **dilatace všech oddílů**
    - **difúzní porucha kontraktility**
    - **vyloučení primární chlopenní vady** (časté jsou ale sekundární regurgitace)
5. **Laboratorní diagnostika** – BNP a NT-proBNP pro monitoraci selhávání
6. **Zátěžové testy –** objektivizace symptomů a stanovení rizika náhlé smrti
    - **zátěžové EKG**
    - **zátěžové ECHO**
    - **spiroergometrie**
7. **CT nebo invazivní angiografie** - vyloučení aterosklerotické koronární nemoci (jinak nelze udělat dg.)
8. **Endomyokardiální biopsie** (nespecifická hypertrofie + variabilní fibrotizace) – indikována u rychle progredující dysfunkce levé komory nejasné etiologie (zejména pro dg. zánětlivé KMP)

TERAPIE

Odpovídá terapii systolického srdečního selhání:

1. **Režimová opatření a nefarmakologická léčba**
2. **Farmakologická léčba srdečního selhání** (diuretika, BB, ACEi, digoxin)
3. **Antikoagulační terapie** (při dilataci vyššího stupně)
4. **Biventrikulární kardiostimulátor** (LBBB s desynchronií komor)
5. **ICD** (vysoké riziko či prodělaná maligní arytmie)
6. **Transplantace srdce**

CAVE – NĚKTERÉ FORMY MOHOU MÍT KURATIVNÍ LÉČBU

1. **Zánětlivá KMP** – imunomodulační terapie (prednison, azathioprin)
2. **Alkoholová KMP** - abstinence (může dojít k úplné klinické i morfologické úpravě)
3. **Tachykardická KMP –** úprava arytmie

HYPERTROFICKÁ KARDIOMYOPATIE (HKMP)

Je charakterizována hypertrofií myokardu, jež není spojena s tlakovým ani objemovým přetížením, které by mohlo hypertrofii indukovat. Je spojená s poruchou diastolického plnění a v 1/3 případů obstrukcí. Jedná se o nejčastější monogenně dědičné kardiovaskulární onemocnění (prevalence okolo 0,2% v ČR – 20,000).

1. **HOKMP** –s obstrukcí výtokového traktu levé komory (tzv. septální forma)
2. **HKMP bez obstrukce**

ETIOPATOGENEZE

Způsobena AD mutacemi v proteinech kontraktilního aparátu (sarkoMERICKÉ proteiny)

- **nejčastěji je postižen těžký řetězec beta-myosinu či troponin T**
- *mutace způsobují zvýšenou účinnost myofilament → projevuje se jako hyperkontraktilita kardiomyocytů*
- existují i nesarkomerické formy hypertrofické kardiomyopatie:
  - **Friedreichova ataxie**, **Fabryho choroba, mitochondriopatie**

PATOFYZIOLOGIE

1. **Hypertrofie → porucha relaxace → snížená poddajnost → ↓EDV** (kompenzováno ↑kontraktilitou)
2. **Hypetrofie zároveň činí svalovinu náchylnou k ischemii → projevy chronické ICHS**
3. **SAM (systolic anterior motion)** – přední cíp mitrální chlopně naráží během systoly do hypertrofického interventrikulárního septa → **vzniká subaortální systolická obstrukce levé komory**
   - **obstrukce vytváří nitrokomorový tlakový gradient mezi hrotovou a výtokovou částí levé komory**
     - **u 1/3 pacientů je obstrukce klidová**
     - **u 1/3 pacientů je latentní** (vyvolá ji zátěž, Valsalvův manévr či podání nitrátů / diuretik)
     - **u 1/3 pacientů zcela chybí**
4. **Městnání krve v levé síni → postkapilární plicní hypertenze**
5. **Dezorganizace a fibróza myokardu → riziko maligních arytmií**

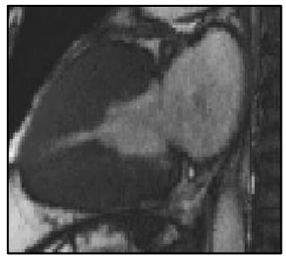
KLINICKÝ OBRAZ

Řada pacientů je asymptomatických. Může se manifestovat během puberty i během 5. – 7. dekády života.

- **90% dušnost + nespecifické příznaky** (únava, závratě, palpitace, stenokardie, synkopy)
- **nejtěžší manifestace je v létě** (horko → vazodilatace a dehydratace → podporuje obstrukci)
- **prvním projevem u sportovců může být maligní arytmie!**

DIAGNOSTIKA

1. **Fyzikální vyšetření:**
   - **u osob bez tlakového gradientu může být normální** (může být zvedavý úder hrotu, posun doleva)
   - **obstrukce výtokové části → mezosystolický šelest crescendo-decresendového charakteru** (max. u aort. chlopně) + zesiluje při Valsalvově manévru (většina systolických šelestů slábne!) a po nitrátech
   - **zároveň typicky šelest z mitrální regurgitace** (systolický šelest na hrotě s propagací do axily)
2. **EKG:** velmi nespecifické – hypertrofie levé komory, patologické kmity Q ve svodech II, III, aVF, negativní T
3. **RTG:** může být normální X známky zvětšení levé komory
4. **Echokardiografie** – základ diagnostiky
   - **kritérium**: tloušťka stěny levé komory alespoň 15 mm
   - **asymetrická hypertrofie septa**
   - **obstrukci a dopředný pohyb lze prokázat Dopplerem** (signifikantní gradient > 30 mm Hg)
   - **pozátěžové ECHO** – top na kvantifikaci obstrukce a stratifikaci rizika náhlé smrti
5. **MRI –** kromě zhodnocení hypertrofie lze hodnotit fibrotizace na základě sycení gadoliniem
   - **fibrotická ložiska –** pomaleji se sytí (zobrazí se jako ložiska pozdního sycení)
6. **EKG Holterovské monitorování** – U VŠECH PACIENTŮ S HKMP!
7. **Doplňková vyšetření**
   - **Katetrizace** – víceméně ztratila diagnostický význam, míru obstrukce i gradient lze hodnotit dle ECHO
   - **Selektivní koronarografie** – nutná při stenokardiích pro vyloučení aterosklerotického postižení koronárek
   - **Endomyokardiální biopsie** – hypertrofie a „dissaray“ s intersticiální fibrózou



TERAPIE

Cílem terapie je snížit riziko náhlé smrti a ovlivnit symptomatologii.

- **stratifikace rizika smrti se opírá o ukazatele:**
  - **velké rizikové faktory:** RA náhlé smrti, OA KPR, spontánní setrvalé komorové tachykardie, synkopy
  - **malé rizikové faktory:** koronární nemoc, gradient > 30 mm Hg, „maligní" genotyp, fibrózy na MRI

1. **Omezení sportu a fyzické námahy**
2. **Ovlivnění symptomatologie**
   - **farmakoterapie**
     - **beta-blokátory** (zlepšuje plnění komory + antiarytmický účinek)
     - **BKK** (verapamil)
     - **fibrilace síní →** amiodaron + antikoagulační terapie
     - **KI:** léky snižující preload (nitráty, diuretika, ACEi/sartany) a digoxin
       - pokud pacientovi s podezřením na anginu dáme nitráty a on začne kolabovat → HOMP
   - **alkoholová septální ablace (ASA)** – u symptomatické HOKMP
     - aplikace 96% alkoholu do septální větve → vyvolá lokalizovanou nekrózu septa
     - sníží se tlakový gradient v levé komoře → zlepšení diastolické funkce
     - **Komplikace**: AV blokáda 3. stupně (až 10% případů)
   - **chirurgická léčba (myektomie) –** alternativa alkoholové ablace, letalita až 2%!
3. **ICD (implantibilní kardioverter-defibrilátor) –** jediná léčba ovlivňující prognózu z hlediska náhlé smrti
   - **Indikace**: setrvalé komorové tachykardie, prodělaná KPR, více než jedno velké riziko

RESTRIKČNÍ KARDIOMYOPATIE (RKMP)

Je charakterizovaná výraznou rigiditou myokardu, a tedy poklesem poddajnosti komor, které se projevují poruchou diastolického plnění. Systolická funkce je zpravidla zachována.

Příznaky mnohotného myelomu = CRAB
C = calcium (hyperkalcémie)
R = renal failure (myelomová ledvina)
A = anemia (myeloftizický syndrom)
B = bone lesions/pain (bolesti a fraktury)

ETIOPATOGENEZE

1. **Infiltrativní RKMP**
   - **AL amyloidóza** (nejčastější etiologie u nás)
   - **hemochromatóza**
   - **sarkoidóza**
   - **střádavá onemocnění** (Pompeho nemoc, MPS, Gaucherova nemoc, Niemann-Pick)
2. **Neinfiltrativní RKMP**
   - **endomyokardiální fibróza** (nejčastější etiologie celosvětově, zejména v rovníkových zemích)
   - **systémová sklerodermie**
   - **poradiační fibróza**

KLINICKÝ OBRAZ

1. **Příznaky základního onemocnění** (CRAB, jaterní postižení u hemochromatózy, plicní u sarkoidózy atd.)
2. **Příznaky srdečního selhání** (zejména pravostranného) – dušnost, únava, otoky, hepatomegalie, výpotky
3. **Palpitace a embolizace při fibrilaci síní**

DIAGNOSTIKA

1. **Fyzikální vyšetření:** projevy srdečního selhání a projevy podobné konstriktivní perikarditidě
   - **Kussmaulovo znamení** (↑ náplň krčních žil v inspiriu)
   - **Friedreichovo znamení** (↓ náplň krčních žil v diastole)
2. **EKG** (nízké voltáže QRS, možné rozšíření QRS, deviace osy doleva)
3. **Zobrazovací metody** (ECHO, CT/MRI) – nezvětšené komory, dilatace síní
4. **Katetrizace srdeční s měřením tlaků** (dif. dg. konstriktivní perikarditidy)
   - **dip-plateau v obou komorách**
   - **při nádechu a výdechu konkordantní změny** *(viz. otázka na perikarditidy)*

TERAPIE

1. **Léčba primární etiologie**
2. **Symptomatická léčba** (restrikce tekutin, diuretika)

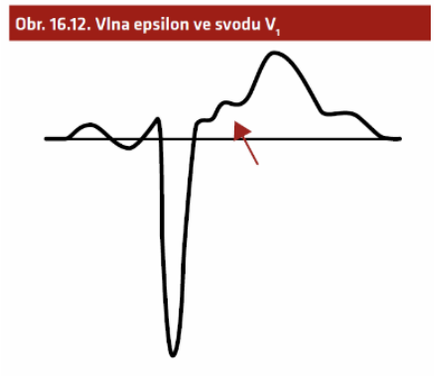
ARYTMOGENNÍ KARDIOMYOPATIE

Jedná se o AD dědičné onemocnění, které se manifestuje náhradou svaloviny srdce tukem a vazivem, což vede k poruchám rytmu, jež mohou způsobit náhlou srdeční smrt. Představuje až 10% náhlých úmrtí atletů.

- **dříve se používal název „arytmogenní KMP pravé komory", avšak může postihnout i levou komoru!**
- **kauzální mutace postihují desmozomální proteiny** (plakoglobin, desmin)
  - při zátěži dochází k odloučení desmosomů, což způsobuje buněk a jejich náhradu tukovou tkání

KLINICKÝ OBRAZ

1. **Arytmie** – extrasystoly, palpitace, synkopy (typicky vázané na zátěž)
2. **Srdeční selhání z dysfunkčního myokardu**
3. **Někdy je první manifestací náhlá smrt**



DIAGNOSTIKA

1. **EKG**
   - **vlny ε** (za komplexem QRS těsně)
   - **negativní T vlny ve svodech V1-V3**
   - **prodloužení QRS**
   - **komorové extrasystoly z pravé komory** (morfologie LBBB)
2. **ECHO** (dilatace pravé komory a poruchy její kinetiky)
3. **Magnetická rezonance** (přesně určí kinetiku stěny pravé komory a zjistí přítomnost tuku a fibrózy)

TERAPIE

1. **Zákaz sportu a tělesné námahy**
2. **Setrvalé komorové tachykardie / KPR → indikace ICD**
3. **Antiarytmika u symptomatických jedinců** (amiodaron, dronedaron)
4. **Léčba srdečního selhání**

TAKO-TSUBO KARDIOMYOPATIE

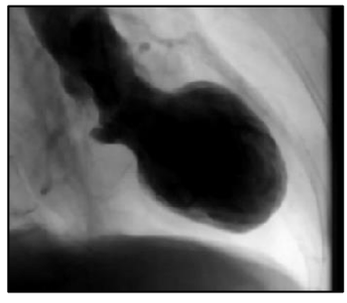
Způsobená výrazným ochabnutím myokardu na apexu srdce → dilatace, přičemž vtoková část bývá normální (napodobuje láhev na chytání chobotnic) → „syndrom zlomeného srdce".

- **bývá vyvolána chronickým excesem katecholaminů** (feochromocytom, silný psychický či fyzický stres)
- **vyskytuje se téměř pouze u postmenopauzálních žen**

DIAGNOSTIKA

Pacienti přichází pro rychlý rozvoj srdečního selhání (od lehčích forem po kardiogenní šok)

1. **EKG i ECHO** obraz připomínají akutní STEMI přední stěny (ST elevace prekordiálních svodů)
2. **normální koronarografický nález**
3. **při levostranné ventrikulografii typický nález**



TERAPIE

1. **Léčba akutního srdečního selhání** (jako AIM, ale bez antitrombotik)
2. **Při šoku NE katecholaminy! → indikuje se intraaortální kontrapulzace (IABK)**

NEKOMPAKTNÍ (SPONGIFORMNÍ) KARDIOMYOPATIE

Vzácná geneticky podmíněná KMP způsobená chybnou embryogenezí myokardu → perzistuje embryonální stav i po narození (hrotový myokard je houbovitého vzhledu s masivní trabekularizací).

Klinicky je prezentace variabilní (komorové arytmie, embolizace, srdeční selhávání)
Dg.: EKG s nálezem arytmií a poruch vedení, ECHO/MRI
Terapie: podobná dilatační kardiomyopatii s důrazem na antikoagulaci, ICD při závažných arytmiích

28) Perikarditidy

PERIKARDITIDA

Označuje zánětlivé onemocnění perikardu (ale řadí se sem i nezánětlivé etiologie – např. nádory či urémie).
Dříve se dělilo do dvou hlavních skupin, které jsou ale většinou pouze různé fáze jednoho onemocnění, a toto dělení tedy z klinického hlediska pozbývá na významu:

- **suchá perikarditida** *(sicca)* – oba listy perikardu jsou potřeny fibrinovými nálety a třou se o sebe → bolestivost
- **vlhká perikarditida** *(exsudativa)* – doprovázena formací výpotku → bolestivost ustupuje

KLASIFIKACE

1. **Akutní perikarditida**
2. **Rekurentní perikarditida** – u 15-30% pacientů s akutní virovou perikarditidou dojde k relapsu
3. **Chronická perikarditida** – trvá-li déle, než 3 měsíce
4. **Konstriktivní perikarditida**

ETIOLOGIE

1. **Infekční perikarditida** (85%) – valná většina je vedena jako „idiopatická“
    - **virové infekce** (nejčastější příčina, obvykle jí předchází virový infekt HCD)
        - coxsackie, echoviry, adenoviry
        - parvoviry, CMV, EBV, HIV
    - **bakteriální infekce** (neléčená hnisavá perikarditida má letalitu 80%!)
        - stafylokoky, streptokoky, pneumokok ale i G- mikroby
        - TBC perikarditida
    - **mykotické a parazitární infekce** (velmi vzácné – candinda, entamoeba)
2. **Imunitně zprostředkované** (6%)
    - **pericarditis episthenocardiaca** – 2. – 5. den po IM, benigní průběh
    - **Dresslerův syndrom** – s odstupem týdnů po IM, těžší průběh s rizikem tamponády
    - **choroby pojiva** (SLE, RA, sklerodermie, dermatomyositida)
    - **vaskulitidy** (polyarteritis nodosa)
    - **polékové** (hydralazin, isoniazid, prokainamid)
3. **Ostatní příčiny**
    - **nádorové postižení perikardu** (metastázy – prs, plíce, střevo, primární mezoteliom)
    - **metabolické** (uremická perikarditida, myxedém)
    - **traumata**
        - **postperikardiotomický syndrom** (výpotky po kardiochirurgických operacích)
        - **hemoperikard** (ruptura stěny při AIM, disekce aorty, poranění hrudníku)

KLINICKÝ OBRAZ

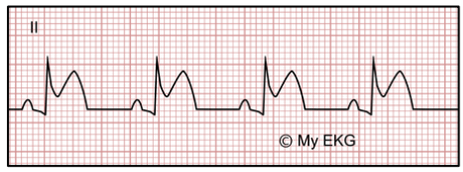
1. **Bolesti na hrudi v prekordiu**
    - **OSTRÁ A BODAVÁ** (ALE MŮŽE BÝT I TUPÁ)
    - vyzařuje do hrdla, ramenou, epigastria
    - zhoršuje se při nádechu, kašli, zlepšuje při předklonu
    - může vymizet při přechodu do exsudativní formy!
2. **Subfebrilie až febrilie** (u hnisavé perikarditidy až obraz sepse)
3. **Doprovodné příznaky virových infekcí** (únava, kašel, nevolnost, průjmy…)
4. **Doprovodné příznaky spojené s výpotkem** (dušnost, slabost, synkopy)

FYZIKÁLNÍ NÁLEZ

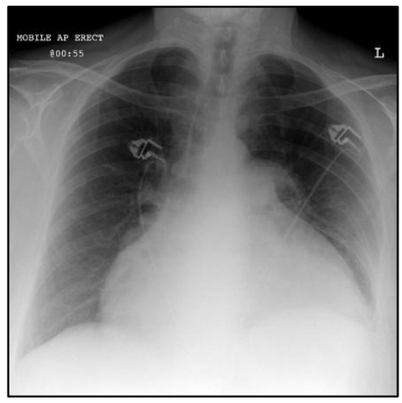
1. **Perikardiální třecí šelest** (drsný, škrábavý – křupání zmrzlého sněhu)
    - **často mizí a znovu se objevuje v rámci několika hodin**
    - **zcela vymizí po tvorbě výpotku**
2. **Oslabené srdeční ozvy** (velký výpotek)
    - hromadění výpotku omezuje diastolickou funkci srdce → **dušnost, slabost, synkopy**
3. **Tachykardie, tachypnoe**

→ **CAVE při tachykardii, paradoxním pulzu a hypotenzi → MYSLET NA TAMPONÁDU**

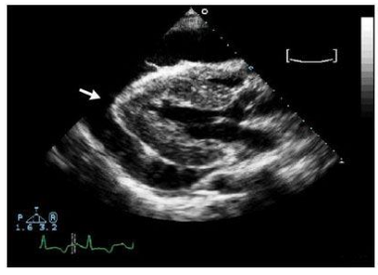
DIAGNOSTIKA



1. **Laboratorní diagnostika**
   - **zánětlivé markery** (↑CRP, leukocytóza)
   - **biochemie** (troponiny pro vyloučení myoperikarditidy / perimyokarditidy)
   - **sérologie / PCR / autoprotilátky** (pro určení etiologie)
2. **EKG** (patologie se objevují u >90%), důležitá je dynamika T vln
   - **I. fáze – ST elevace všech svodů** (kromě aVR a V1) a **denivelace segmentu PR** (mezi koncem vlny P a QRS je opačná voltáž)
   - **II. fáze – normalizace ST úseku a oploštění T-vln** (v rámci dní)
   - **III. fáze – negativní vlny T ve všech svodech**
   - **IV. fáze – úprava EKG změn v rámci týdnů až měsíců**
3. **RTG –** pozitivní nález jen u vážnějších forem s rizikem tamponády**, je ale klíčový pro dif. dg. plicních etiologií**



4. **Echokardiografie –** základ, ale nález výpotku není podmínka perikarditidy!
   - výpotek se projeví jako **anechogenní kolekce** kolem srdečních dutin
   - **určí i ukazatel „hrozící tamponády"** – diastolický útlak srdečních oddílů
5. **Vyšetření výpotku** – vyhrazeno pro stavy s výrazným výpotkem či podezřením na bakteriální, TBC či nádorovou perikarditidu
   - **vzhled výpotku**
     - serózní výpotky při virových/autoimunitních **perikarditidách**
     - hemoragický vzhled je u TBC a maligního postižení
     - hnisavý výpotek u bakteriálních perikarditid
   - **cytologie** (neutrofily, nádorové buňky)
   - **kultivace / PCR**
   - **biochemie** (exsudát / transsudát)
     - bílkovina, Glc, LDH – ta je typicky u maligních výpotků



TERAPIE JEDNOTLIVÝCH FOREM

Zvážit elektivní drenáž (velký výpotek, suspektní hnisavá/maligní forma, nejasná etiologie)

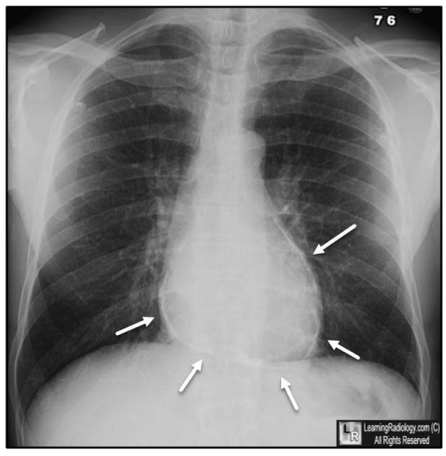
Specifická terapie dle formy onemocnění:

1. **virové a idiopatické perikarditidy**
   - tamponáda je vzácná
   - **Terapie**: klid na lůžku, NSA ve ↑ dávce, kolchicin v nízké dávce (snižuje riziko rekurence)
     - elektivní drenáž u většího množství tekutiny
2. **hnisavá perikarditida**
   - fulminantní průběh s vysokou letalitou (80%)
   - může progredovat do obrazu tamponády
   - **Terapie**: je nutná drenáž + vysoké dávky ATB (až chirurgická laváž)
     - i při důsledné terapii většinou vede ke srůstům
3. **TBC perikarditida**
   - klinicky od akutní perikarditidy po chronickou formu i obraz tamponády
   - hemoragický výpotek s průkazem mykobakterií (mikroskop, PCR, kultivace)
   - **Terapie**: antituberkulotika + kortikosteroidy pro zabránění fibrotizace
4. **pericarditis epistenocardiaca** (u transmurálních infarktů)
   - vzniká 2.-5. den v důsledku imunitní reakce reakce na nekrózu, zcela benigní průběh
   - **Terapie**: analgetika, NSA
5. **Dresslerův syndrom** (autoimunitní zánět s odstupem týdnů)
   - vzácnější, vzniká v rámci týdnů až měsíců po IM nebo perikardiotomii, mnohem vážnější
   - může vést k tamponádě!
   - **Terapie**: analgetika, NSA, glukokortikoidy → drenáž u tamponády
6. **autoimunitní perikarditidy** (kortikosteroidy a léčiva využívaná u základního onemocnění)
7. **uremická perikarditida** (bývá asymptomatická, ale může vést ke srůstům až konstrikci)

KONSTRIKTIVNÍ PERIKARDITIDA

Komplikace perikarditidy charakterizovaná vazivovým srůstem obou listů perikardu a jejich následnou možnou kalcifikací *(p. petrosa)*. **Srůsty brání relaxaci komor v diastole → porucha plnění s kongestivním srdečním selháním. Nejčastější etiologie jsou:**

- **rekurentní virové perikarditidy** – 45% případů
- **postperikardiotomický syndrom** (dnes no. 2)
- **hnisavé perikarditidy**
- **TBC perikarditida** (dříve top etiologie)
- **hemoragické výpotky** (maligní výpotky, prodělaná tamponáda)
- **postiradiační poškození**



KLINICKÉ PŘÍZNAKY A VYŠETŘENÍ

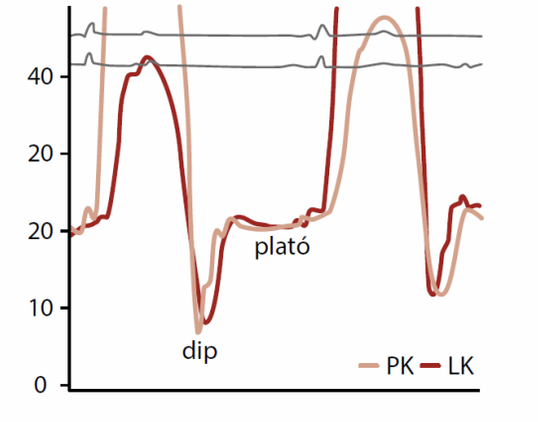
1. **Pravostranné srdeční selhání**
    - **únava**
    - **hubnutí a nechutenství**
    - **otoky DK**
    - **hepatomegalie**
    - **pleurální a peritonetální výpotky**

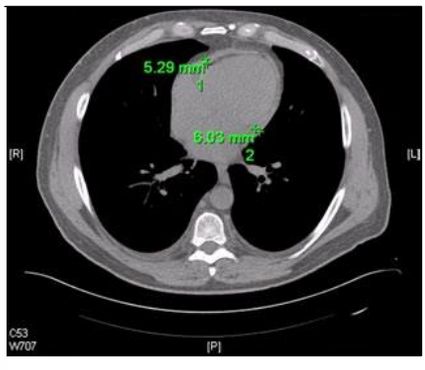
2. **Posthepatální portální hypertenze**
    - kombinuje se se systémovým městnáním → riziko **refrakterního ascitu**
    - *nezaměnit za jaterní chorobu! → nález známek srdečního selhání a ascitu u pacientů se zachovalou systolickou funkcí komor → myslet na konstriktivní perikarditidu*

DIAGNOSTIKA

1. **Fyzikální vyšetření**
    - **známky pravostranného selhání** (měkké otoky DK, hepatomegalie, výpotky)
    - **Kussmaulovo znamení** (zvýšená náplň krčních žil zvyšující se v inspiriu)
    - **diastolické klapnutí** (prudké rozepnutí komor ve fázi rychlého plnění)
    - **pulsus paradoxus** (u 1/3 pacientů, pokles systémového tlaku při hlubokém nádechu)
2. **EKG –** nízké voltáže QRS, nespecifické změny ST, možný nález fibrilace síní
3. **RTG –** zobrazí kalcifikace v 1/3 případů
4. **CT/MR je lepší** - normální perikard do 2 mm, nad 4 mm možná konstrikce
5. **Echokardiografie –** nezvětšená levá komora s dobrou funkcí X porucha průtoku mitrální chlopní
6. **Katetrizace –** vyrovnání end-diastolických tlaků mezi PK a LK
    - **nález křivky v obou komorách charakteru „dip a plateau“**
    - **při nádechu a výdechu diskordantní změny** (↑tlak v PK a ↓systémový tlak během inspiria)
    - **důležité pro dif. dg. restrikční kardiomyopatie – tam se liší tlaky levé a pravé komory!**

Obr. 17.2. Hemodynamické vyšetření u konstriktivní perikarditidy s charakteristickým tvarem křivky „dip a plató“ a vyrovnáním tlaků mezi levou a pravou komorou
← **LK** – levá komora **PK** – pravá komora





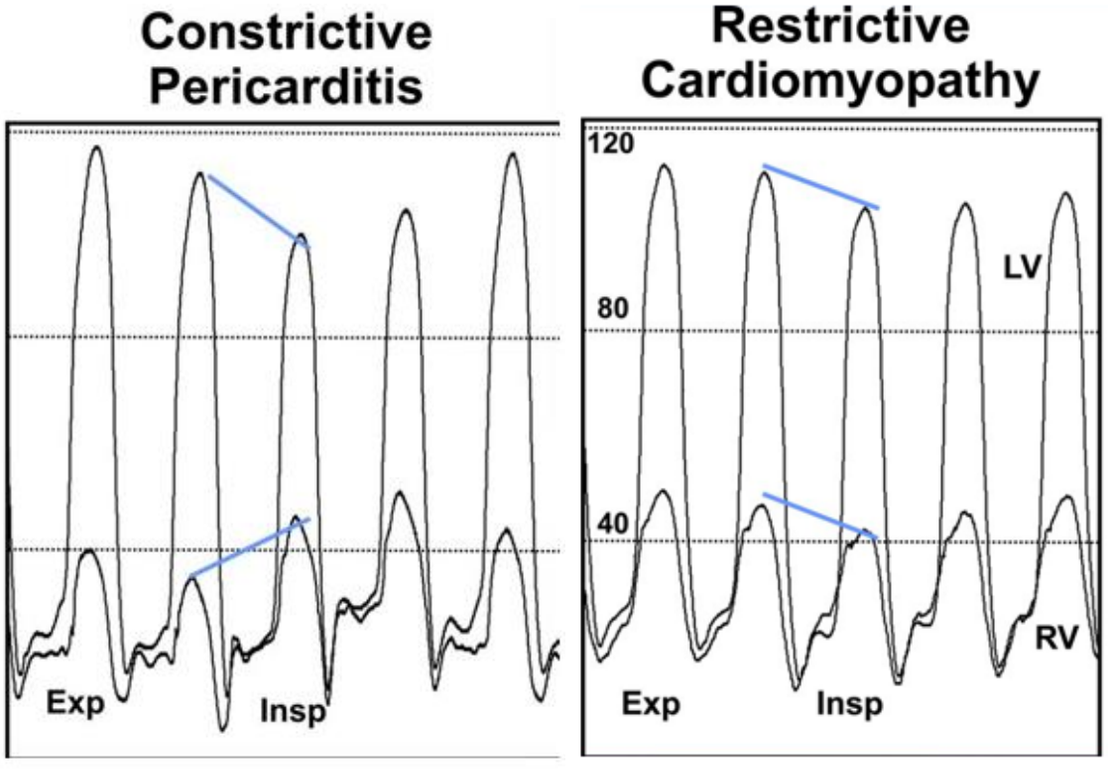


TERAPIE

1. **Kardiochirurgie – perikardektomie** (odstranění parietálního listu perikardu)
    - **volba číslo jedna, nemělo by se váhat s operací u symptomatického pacienta se stanovenou diagnózou, pokud to jeho stav dovoluje**
2. **Farmakoterapie**
    a. **ACEi, diuretika, restrikce soli**
    b. **CAVE –** ne BB a BKK – tachykardie je pro tyto pacienty kompenzační mechanismus
    c. **fibrilace síní** – kontrola frekvence na 80-90 tepů, první volbou je digoxin

DIF. DG. RESTRIKČNÍ KARDIOMYTOPATIE

	Konstriktivní perikarditida	Restrikční kardiomyopatie
Fyzikální nález	Kussmaulovo znamení diastolické klapnutí pulsus paradoxus (1/3 případů)	Kussmaulovo znamení regurgitační šelesty pulsus paradoxus není nikdy
EKG	nízké voltáže QRS nespecifické změny ST fibrilace síní	nízké voltáže QRS možné rozšíření QRS deviace osy doleva
RTG	kalcifikace 1/3 případů	bez kalcifikací
CT srdce	tloušťka perikardu nad 4 mm	tloušťka perikardu normální
Katetrizace	**při nádechu a výdechu diskordantní změny** (↑tlak v pravé komoře v inspiriu, ↓systémový tlak v inspiriu)	**při nádechu a výdechu konkordantní změny** (↓tlak v pravé komoře v inspiriu, ↓systémový tlak)

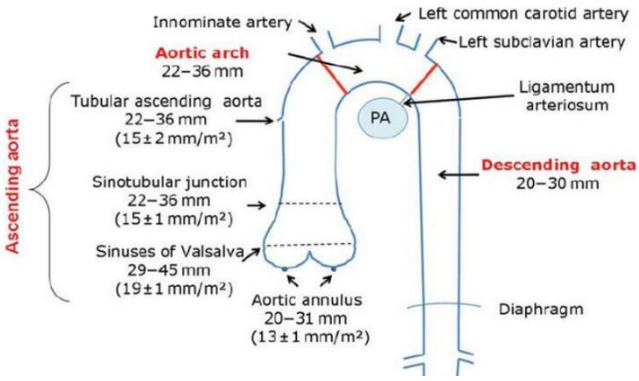


29) ONEMOCNĚNÍ AORTY

ANATOMIE

Aorta je největší tepna v lidském těle. Je to elastická arterie obsahující v medii četné vrstvy elastických vláken a oproti periferním (odporovým) arteriím minimum hladkých svalových buněk.

1. **aorta ascendens**
   - **anulus aorty**
   - **bulbus aorty**
   - **sinotubulární junkce** (ST junkce)
   - **tubulární ascendentní aorta**
2. **arcus aortae**
3. **aorta descendens**
   - **aorta thoracica**
     - **a. phrenica superior**
     - **a. intercostales**
     - **orgánové větve**
   - **aorta abdominalis** (po průchodu bránicí v úrovni T12)
     - **parietální větve** (a. phrenica inferior, aa. lumbales)
     - **nepárové tepny** (truncus coeliacus, a. mesenterica sup. et. inf.)
     - **párové tepny** (aa. suprarenales mediae, aa. renales, aa. testiculares/ovaricae)



PŘEHLED ONEMOCNĚNÍ AORTY

1. **Vrozené anomálie aorty** – viz. vrozené vady v dospělosti
   - **patentní ductus arteriosus** (Botallova dučej)
   - **koarktace aorty**
   - **aortopulmonální okénko**
   - **anomálie oblouku aorty**

2. **Postižení aorty při vrozených poruchách pojiva**
   - **Marfanův syndrom**
   - **Ehlers-Danlosův syndrom typ IV**

3. **Zánětlivá onemocnění aorty**
   - **bakteriální a mykotická aortitida**
   - **TBC aortitida**
   - **luetická panaortitida**
   - **neinfekční aortitidy** (Takayasuva nemoc, RA, RH, sklerodermie, Reiterův syndrom)

4. **Degenerativní změny aorty**
   - **idiopatická degenerace aorty** (dříve Erdheimova cystická medionekróza)
   - **ateroskleróza aorty**
   - **změny aorty během stárnutí**

5. **Aneurysma aorty**
   - **aneurysma hrudní aorty**
   - **aneurysma břišní aorty (AAA)**

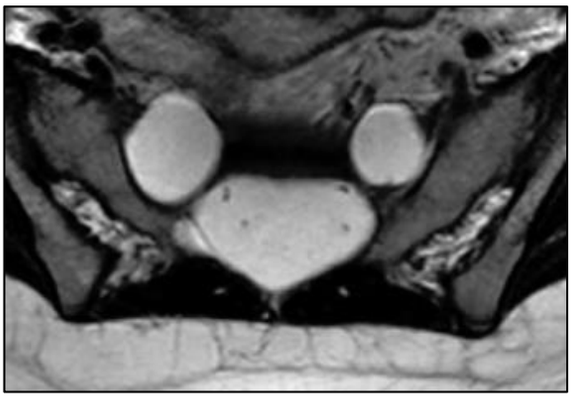
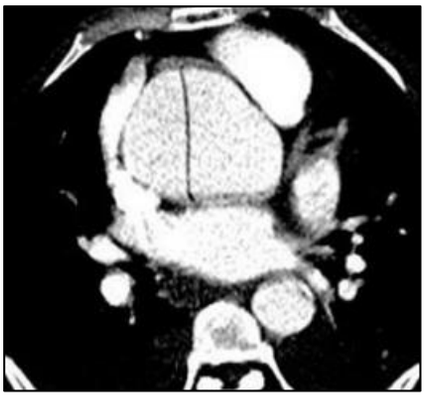
6. **Disekce aorty (akutní aortální syndrom -AAS)**

POSTIŽENÍ AORTY PŘI VROZENÝCH PORUCHÁCH POJIVA

MARFANŮV SYNDROM

AD dědičná porucha fibrilinu-1 → vede k dysfunkci pojivové tkáně s multiorgánovým postižením:

1. **kostní systém**
   - **marfanoidní habitus** – dlouhé, štíhlé končetiny, arachnodaktilie
   - **gotické patro, pectus excavatum**
2. **oko a CNS**
   - **myopie, subluxace až luxace čoček** (rozvolnění vaziva závěsného aparátu)
   - **durální ektázie**
3. **kardiovaskulární systém**
   - **myxomatózní degenerace chlopní** (regurgitace, zejména mitrální a aortální chlopně)
   - **degenerace medie aorty** (aneurysma ascendentní aorty) → **terapie β-blokátory / chirurgie nad 40mm**
     - nejčastější příčinou smrti je **ruptura aneurysmatu** nebo **aortální regurgitace**
     - další komplikací je **disekce aorty**

1. Aneurysma ascendentní aorty
2. Durální ektázie
3. Disekce aorty s dvěma patrnými luminy

ZÁNĚTLIVÁ ONEMOCNĚNÍ AORTY

1. **Bakteriální a mykotická aortitida**
   - **Etiologie**: hematogenní rozsev – infekční endokarditida, katétrové sepse
   - **Komplikace**: aneurysma, absces stěny aorty, ruptura aorty

2. **Luetická panaaortitida**
   - začíná nad Valsalvovými siny a maximum postihuje aortu ascendens
   - mohou být postihnuty i odstupy věnčitých tepen
   - **Komplikace**: aneurysma, dilatace anulus fibrosus → aortální regurgitace Hodgsonova typu

3. **Takayasuova arteriitida**
   - **autoimunitní vaskulitida postihující predominantně oblouk aorty a odstupy tepen**
   - **Klinika**: 90% nemocných jsou ženy okolo 2. – 3. dekády, vzácně se projevuje v dětství či ve stáří
     - **akutní fáze**: horečka, únavnost, artralgie a myalgie, anémie, nevolnost, zvracení
       - exantém, splenomegalie, Reynaudův fenomén
     - **chronická fáze**: ztráta pulsu na karotidách a HK, klaudikace HK
       - šelest nad obloukem aorty
       - aortální regurgitace, manifestace ICHS (obstrukce odstupů koronárek)
       - ischemické ataky CNS
   - **Diagnostika**:
     - **laboratorní vyšetření** (↑FW/CRP, anémie)
     - **zobrazovací metody** (DUS, angiografie, PET-CT)
   - **Terapie**: akutně 3-5 sérií i.v. 1g methylprednisolonu → následně p.o. terapie glukokortikoidy a azathioprinem
     - **cévní komplikace se řeší chirurgicky či intervenčně**

DEGENERATIVNÍ ZMĚNY AORTY

1. **Erdheimova cystická medinekróza (idiopatická degenerace medie)**
   - název je zastaralý – nejsou tam nekrózy ani cysty, jen depozita mukopolysacharidů a ztráta elastiky
   - **Etiologie**: izolovaná idiopatická, hypertenze, Marfanův syndrom, Ehlers-Danlosův syndrom
   - **Klinika**: projevuje se jako **anuloaortická ektázie → aortální regurgitace**
2. **Ateroskleróza aorty**
   - tukové proužky → fibrózní pláty → komplikované pláty (ulcerace, trombóza, krvácení do plátu)
   - **Klinika**: stenózy odstupujících arterií (a. renalis → hypertenze Goldblattova typu)
     - **ulcerace se projevuje bolestí v dané oblasti** (akutní aortální syndrom – AAS)
     - **Komplikace:** aneurysma aorty, disekce aorty
3. **Změny aorty během stárnutí**
   - **ateroskleróza + ztráta elastických vláken a fragmentace medie** (příčinou jsou změny vasa vasorum)
   - **Klinika**: ztráta pružníková funkce aorty → ↑ tlaku v systole při normálním nebo ↓tlaku v diastole
     - elongace a vyšší vinutost aorty na RTG hrudníku
     - může vyvolat podezření na aneurysma či disekci! → vyloučení CTčkem

ANEURYSMA BŘIŠNÍ AORTY (AAA)

Definováno jako lokalizované rozšíření lumina aorty nad 1,5x normální velikosti u zdravé, věkem a pohlavím odpovídající populace (při dilataci méně než 50% hovoříme o ektázii) – nad 3 cm u žen a 3,4 cm u mužů.

- **v 90% je výduť lokalizovaná subrenálně** (pod odstupy renálních tepen)
- **poměrně časté onemocnění** (5x častější u mužů – nad 50. let prevalence 5 - 9%)

ETIOLOGIE

1. **Aterosklerotický proces + remodelace stěny aorty** (stejné rizikové faktory jako ateroskleróza)
2. **Poúrazové aneurysma**
3. **Zánětlivé aneurysma** (vaskulitidy, vzácně)

KLINICKÝ OBRAZ

Dlouho asymptomatické – často se najde jako náhodný nález při fyzikálu či CT břicha

1. **hmatná rezistence v břiše** (pulsující útvar, bývají slyšitelné šelesty)
2. **bolest v oblasti epigastria či mezogastria kolem pupku** (trvalé, hlodavé, s úlevou v poloze na zádech)
3. **útlak okolních struktur** (ureteru – hydronefróza, duodena - dyspepie, velkých žil – otoky DK)
4. **ruptura je často první manifestací** (až 40%) **→ hypovolemický hemoragický šok + ukrutné bolesti břicha**
   - **v předhospitalizační fázi umírá 50% pacientů, dalších 30 – 40% zemře po příjezdu do nemocnice**
   - **extrémně vzácná je ruptura do trávicího ústrojí či dolní duté žíly**
     - **aortoenterická fistula** – zánět v plátu natráví stěnu aorty i střeva → perforace do GIT
5. **embolizace do periferních tepen** (akutní končetinová ischemie)

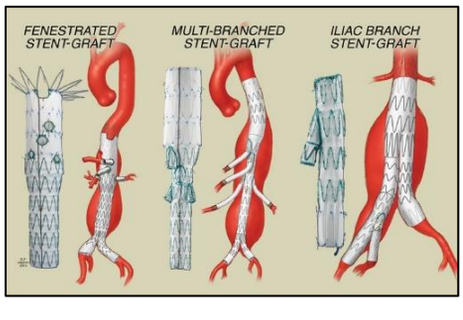
DIAGNOSTIKA

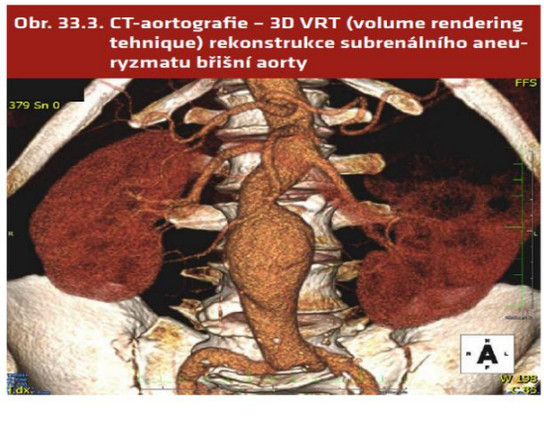
1. **USG vyšetření břicha**
2. **CT-aortografie** (dilatované lumen + nástěnná trombóza)
3. **DSA** – při plánování endovaskulárního výkonu či přidružené ICHDK
4. ***RTG snímek není moc vhodný*** *(uvidíme max. kalcifikace)*



TERAPIE

1. **Léčba rizikových faktorů** (hypertenze, dyslipidémie, kouření)
2. **Intervenční implantace stentgrafu** (vyřazení vaku aneurysmatu)
3. **Chirurgická léčba** (nízká letalita a vysoká úspěšnost)
   - **resekce aneurysmatu a náhrada cévní protézou**
   - **indikací je aneurysma nad 5,5 cm**





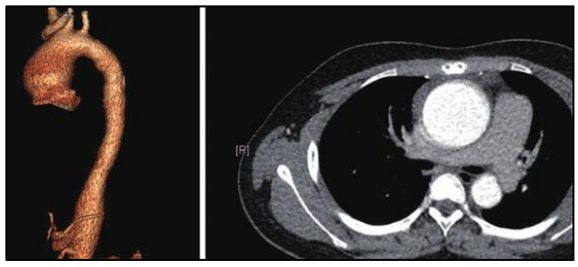
ANEURYSMA HRUDNÍ AORTY

Definice je shodná s AAA. Je ale mnohem vzácnější (incidence je odhadována na 10 / 100,000).

- **60% ascendentní aorta**
- **5 - 10% oblouk aorty**
- **30 – 35% descendentní aorta**

ETIOLOGIE

1. **Degenerativní etiologie** (viz. AAA)
2. **Anuloaorktická ektázie** (idiopatická, hypertenze, Marfanův syndrom, Ehlers-Danlosův syndrom)
3. **Syfilitické aneurysma**
4. **Mykotické aneurysma**
5. **Takayasuova nemoc**



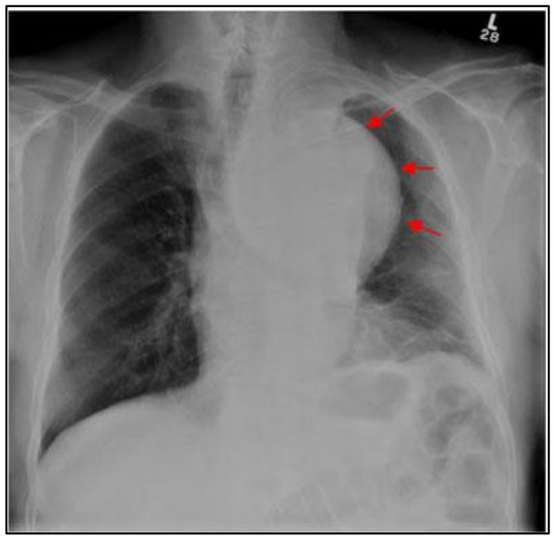
KLINICKÝ OBRAZ

Dlouho asymptomatické (často odhaleno náhodně na RTG snímku)

1. **aortální regurgitace**
2. **bolest na hrudníku**
3. **komprese okolních struktur**
    - **kosti** – eroze obratle, žeber, sterna
    - **trachea** – kašel, dušnost, stridor (můžeme hmatat přenesené pohyby trachey synchronní s cyklem)
    - **bronchus** – atelektáza
    - **jícen** – dysfagie
    - **n. laryngeus reccurens** – chrapot
    - **vena cava superior** – syndrom duté žíly
    - **sympatická ganglia** – Hornerův syndrom
4. **ruptura aneurysmatu** (těžké krvácení → hypovolemický šok s těžkou bolestí na hrudi)
    - může vést ke vzniku **tamponády** (ruptura bulbus aortae)

DIAGNOSTIKA

1. **Fyzikální vyšetření** (diastolický šelest při aortální regurgitaci, známky syndromu duté žíly?)
2. **RTG snímek** (rozšíření mediastina, abnormální stín aorty, kalcifikace v plátech, usurace žeber a obratlů)
3. **Transezofageální ECHO** (TEE)
4. **CT-angiografie / MR-angiografie**
5. **invazivní angiografie** (DSA)



TERAPIE

Interní léčba aneurysmatu neovlivní prognózu ani příznaky!

1. **Chirurgická terapie** (našití dakronové protézy)
2. **Intervenční radiologie** (zavedení stentgrafu)
    - **preferována u aneurysmat descendentní aorty, u oblouku se preferuje chirurgická terapie** (případně hybridní výkon)

DISEKCE AORTY

Vzniká odtržením intimy od medie a průnikem krve mezi vrstvy stěny aorty.
Název disekující aneurysma není korektní a neměl by být používán.

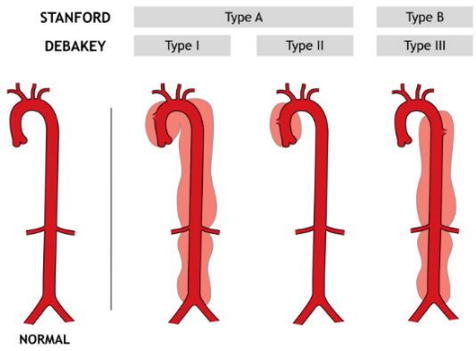
- **Incidence je přibližně 10/100,000** (relativně vzácné, ale vysoce závažné onemocnění)
- **hematom prostupuje stěnou aorty po její délce** (většinou ji neobkružuje), **může se šířit prográdně i retrográdně**
- někdy vzniká „**druhotná" distální trhlina** (reentry) → z falešného lumina se krev vrací zpět do aorty

Klinicky se disekce aorty prezentuje jako AAS (akutní aortální syndrom)

- do této entity patří také **penetrující vřed aterosklerotického plátu**
- a **intramurální hematom aorty** (varianta disekce, kdy není patrná komunikace mezi hematomem a luminem)
  - vzniká nejspíše krvácením do stěny aorty z vasa vasorum
  - může dát vzniknout klasické disekci
  - **Terapie**: urgentní chirurgický výkon u ascendentní aorty, u descendentní konzervativní terapie

ETIOPATOGENEZE

1. **Hypertenze** (nejčastější příčina)
2. **Anuloaortická ektázie** (idiopatická, Marfan, Ehlers-Danlos)
3. **Ulcerace aterosklerotického plátu** (typicky nasedající na aneurysma)
4. **Zánětlivá onemocnění aorty** (Takayasuova, luetická)
5. **Traumatická disekce** (pády, autonehody – decelerační poranění)
6. **Iatrogenní komplikace** (bypass, balónková kontrapulzace)



KLASIFIKACE

Stanfordská klasifikace dělí dva typy (v praxi užívanější):

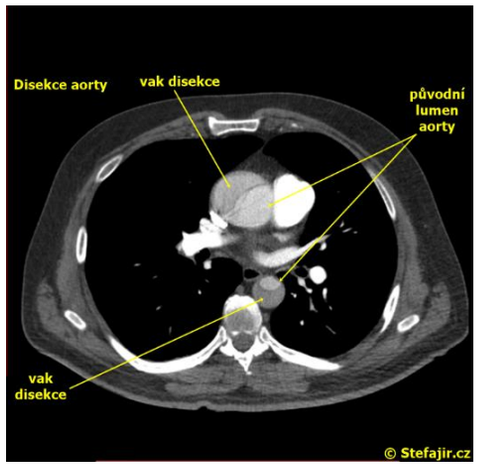
- **Typ A** (DeBakey I a II) – 60%, trhlina vzniká v ascendentní aortě (chirurgická léčba)
- **Typ B** (DeBakey III) – 40%, trhlina vzniká za odstupem truncus brachiocephalicus (konzervativní léčba)

DeBakey dělí disekce na tři typy:

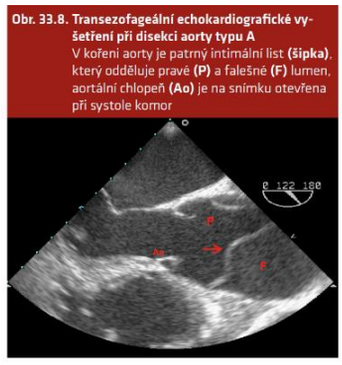
- **Typ I** (proximální typ s propagací na descendentní aortu) – 50%
- **Typ II** (proximální typ omezený na ascendentní aortu) – 10%
- **Typ III** (distální typ) – 40%

KLINICKÝ OBRAZ

1. **Krutá až nesnesitelná bolest lokalizovaná za sternem / mezi lopatkami**
   - **náhle vzniklá**
   - **charakter**: ostrá, palčivá, řezavá (popisují ji jako bodnutí nožem do hrudi či prasknutí bičem)
   - **často na více místech současně** (migruje s propagací falešného lumina)
   - **CAVE – může imitovat AIM, VCHGD, pankreatitidy i biliární/renální koliky**
2. **Synkopa**
3. **Akutní srdeční selhání** (akutní aortální regurgitace / tamponáda)
4. **Současný AIM** (uzávěr koronárek – celkem dif. dg. problém, přijde pacient s disekcí a najdeme mu AIM → půjde na katetrizační sál a mezitím zdekompenzuje)
5. **Uzávěr odstupů aorty**
   - **obraz CMP** (karotidy)
   - **paraplegie při míšní ischemii** (Adamkiewiczova tepna)
   - **akutní renální selhání / nekontrolovatelná hypertenze** (aa. renales)
   - **akutní viscerální ischemie** (truncus coeliacus, a. mesenterica superior)
   - **akutní končetinová ischemie**
6. **Útlak okolních struktur** (n. recurrens, bronchus – atelektáza, jícen)
7. **Ruptura disekce → hemothorax / krvácení do retroperitonea** (až na výjimky fatální v rámci minut)



DIAGNOSTIKA


Obr. 33.8. Transezofageální echokardiografické vyšetření při disekci aorty typu A
V kořeni aorty je patrný intimální list (šipka), který odděluje pravé (P) a falešné (F) lumen, aortální chlopeň (Ao) je na snímku otevřena při systole komor

1. **Fyzikální vyšetření**
    - **aortální regurgitace** (diastolický šelest v Erbově bodě) – u typu A většinou
    - **asymetrie pulzů na velkých cévách / stranový rozdíl tlaků na HK**
    - **hmatný útvar v břiše**
    - **známky levostranného selhání** (chrůpky, hypotenze)
    - **neurologický nález** (poruchy hybnosti)
    - **CAVE – může být hypertenze i hypotenze!**
2. **EKG** (většinou normální či nespecifický nález, ale asi ve 2% případů je současně AIM!)
3. **Laboratorní vyšetření** (závisí na postižení odstupujících tepen)
    - **D-dimer –** jediné, co je pozitivní pro disekci (ale je to nespecifické, stejně tak by mohl mít PE)
    - **↑kreatinin, urea** – postižení ledvin
    - **laktát –** ischemie střev, pokročilý šokový stav
    - **cTn –** současná ischemie myokardu
4. **Zobrazovací metody** (základ diagnostiky disekce)
    - **CT-angiografie aorty** – zlatý standard (senzitivita 85 – 100%, specificita 90 – 100%)
        - **vizualizace intimálního flapu, lokalizace entry a reentry thrlin**
        - **rozlišení pravého a falešného lumina** (pravé má typicky kalcifikované odstupy tepen)
        - **detekce malperfuze do větví aorty**
        - **detekce perikardiálního výpotku, hemothoraxu**
    - **TTEcho** (mnohem horší, ale je rychle dostupné u lůžka)
    - **TEEcho** (senzitivita 95 – 100% pro typ A disekce, pro distální typ horší)
5. **Selektivní koronarografie** (dle některých autorů indikována u typu A před operací pro vyloučení disekce do koronárních tepen a vyloučení aterosklerózy, spíš ale NE)



TERAPIE

STABILIZACE PACIENTA

1. **Monitorace EKG, saturace**
2. **Opiáty pro tlumení bolesti** (fentanyl, morfin)
3. **Korekce hypertenze** (β-blokátory, nitroprusid/isosorbid dinitrát) – 100 - 120 mm Hg systolického tlaku
4. **Korekce hypotenze** (volumexpandéry) – nutno vyloučit tamponádu nebo krvácení

DISEKCE TYPU A

Okamžitý převoz do kardiocentra na JIP → urgentní chirurgická terapie

- **excize intimálního flapu či aplikace tkáňového lepidla**
- **nahrazení oblouku aorty cévní protézou** (od aortální chlopně po truncus brachiocephalicus)
- **Bentallova operace** (náhrada aortální chlopně, kořene i ascendentní aorty protézou s reimplantací koronárek)

DISEKCE TYPU B

Nekomplikovaná disekce typu B → konzervativní léčba (stabilizace, antihypertenziva, opiáty)

Komplikovaná disekce typu B → endovaskulární léčba stentgraftem (chirurgická jen v případě kontraindikace)

KOMPLIKACE DISEKCE TYPU B VYŽADUJÍCÍ INVAZIVNÍ TERAPII

1. **Ruptura aorty** (vnitřní krvácení)
2. **Akutní ischemie** (střevní, jaterní, ledvinná, končetinová)
3. **Nekorigovatelná hypertenze**
4. **Závažná dilatace falešného lumen** (nad 50% - aneurysmatická)
5. **Paréza n. recurrens**
6. **Bronchopneumonie z útlaku bronchu**

DLOUHODOBÁ PÉČE

Každý pacient s prodělanou disekcí by měl dostávat beta-blokátory a antihypertenzivní léčbu

- **cílový TK 120/80, vyvarovat se nadměrné zátěži**
- **pravidelné sledování pomocí MRA/CTA** (aneurysma)

30) Plicní embolie a tromboembolická nemoc

Trombembolická nemoc = TEN

- flebotrombóza (hluboká žilní trombóza) + plicní embolie
- vzniká na podkladě trombu v žilním řečišti, který se může odloučit a způsobit obstrukci plicních tepen
- jedinec má trvale ↑ dispozici k tvorbě trombů – trombofilii

Flebotrombóza = hluboká žilní trombóza

- postihuje hl. hluboké žíly DKK nebo pánve
- příznaky dány nekompletním nebo kompletním uzávěrem žíly trombem
- rizika: PE (vzniká akutně), chronická trombembolická plicní hypertenze (vzniká z opakované embolizace nebo nedostatečnou rekanalizací), potrombotický syndrom (na periferii, z poškození chlopní)
- patogeneze:
  - **Virchow-Rokitanského trias** – RF: hyperkoagulační stav + stáza krve + porušení endotelu žíly
  - vznikne trombus → stázou roste → irituje žilní stěnu → sterilní zánět žilní stěny → uvolnění části trombu → plicní embolizace
- RF:
  - zevní RF – operace hl. ortopedické, traumatologické a onkooperace, hospitalizace, imobilizace, trauma, těhotenství, HAK, chemoradioterapie
  - vnitřní RF – ↑ věk, obezita, malignita, zánět, chronické srdeční a plicní selhání, nefrotický syndrom, poruchy koagulace vrozené (APC rezistence, deficit proteinu C a S) a získané (hepatopatie), …
- **cestovní trombóza** – v důsledku mnohahodinové imobilizace – vliv znehybnění a tlaku hrany sedačky → venostáza → flebotrombóza v DKK, ↑ riziko hl. u P s APC rezistencí, obézních a žen s HAK
- klinický obraz
  - **unilaterální bolest**, **otok** a **cyanóza končetiny** (lividní, ale teplá končetina) + pocit napětí, palpační citlivost
  - pozitivní Homansovo znamení (bolest v lýtku při dorzální flexi nohy)
  - bolest je větší při svěšení končetiny a při chůzi, dilatace podkožních vén
  - + vždy nutno pátrat po příznacích PE (dušnost, kašel, bolesti na hrudníku, synkopa, tachykardie)
- vyšetření a dg.:
  - anamnéza: NO + imobilizace končetiny, nedávný chirurgický výkon, trauma, HAK a kouření, porod a šestinedělí, hospitalizace pro SS, …
  - fyzikální vyšetření: Homansovo znamení, lividní, ale teplá končetina
  - D-dimery – degradační produkty fibrinu, vysoká negativní prediktivní hodnota
  - duplexní SONO – hl. metoda, provádí se kompresní metodou – stlačitelná žíla je průchodná, akutní trombus je anechogenní, starší tromby mohou být naopak hyperechogenní
  - ascendentní kontrastní flebografie – pro zobrazení žil před aplikací trombolytika
  - CT flebografie – u ileofemorálních a nitrohrudních trombóz, při podezření na syndrom útlaku z tu a hematomů
- u všech P s tromboflebiditou (trombóza povrchových žil) nutno pomocí UZ vyloučit flebotrombózu – často koincidence těchto 2 onemocnění)
- dif. dg. unilaterálního otoku a bolesti: chronická venózní insuficience, potrombotický syndrom, lymfedém, erysipel, trauma, povrchová flebitis, otok navozený léky (blokátory Ca kanálů), neuropatie
- léčba: 2 cíle: 1. krátkodobé (úleva od subj. potíží, prevence proximálního šíření trombózy a PE), 2. dlouhodobé (prevence posttrombotického syndromu a recidivy TEN)
  - **konzervativní léčba**
    - léčba ambulantně nebo za hospitalizace
    - 3 možnosti:
      - začnu s LMWH (nadroparin = Fraxiparin) + warfarin (má delší nástup účinku) → po asi 10dench vysadím LMWH a pokračuji jenom s warfarinem
      - začnu s LMWH (nadroparin = Fraxiparin) → po asi 10dench můžu přejít na xabany (účinek ihned)
      - začnu rovnou s xabany (patří mezi NOAC, rivaroxan a apixaban)
    - obvykle 3-12 měsíců, nejtěžší P → neomezená antikoagulační medikace
    - warfarin – podávání zahájit současně s LMWH, iniciálně 5-10mg, účinnost léčby monitorována pomocí protrombinového času (PT) a INR (poměr PT pacienta ke kontrole) – u warfarinu 2-3

- **lokální trombolýza** (alteplázа Actilyse) + **mechanická rekanalizace** (aspirací)
  - pomocí alteplázy (Actilyse, rekombinantní aktivátor plazminogenu)
  - u mladších P (nemají KI), s proximální trombózou (ileofemorální)
  - účinnější, ale ↑ riziko krvácení
  - aplikace cestou podkolenní žíly, současně podáván heparin
- **chirurgická trombektomie** – poslední možnost u rozsáhlé čerstvé trombózy při KI trombolýzy a antikoagulační terapie (např. těsně po porodu) – Fogartyho katetr (katetr s balónkem – ve svinuté formě se zavede luminem za překážku, pak se nafoukne a vytáhne)
- **kavální filtry** – nouzová metoda, umisťují se do VCI a tvoří překážku pro průnik trombů do plic
- **podpůrná léčba a režimová opatření** – chůze, bandáže DK obinadly nebo kompresními punčochami

- komplikace:
  - **phlegmasia dolens**
    - vzácná komplikace rozsáhlé žilní trombózy
    - přítomná rozsáhlá nekrotická devastace měkkých tkání
    - odtok žilní krve z končetiny téměř zastaven
    - ↑ výskyt u P s jiným vážným onemocněním (nádor, nekrotizující pankreatitida, …
    - 2 formy:
      - **phlegmasia alba dolens**
        - vzniká při rozsáhlé trombóze hlubokých žil pánve, stehna a povrchových žil DKK
        - kolaterální hluboký žilní systém zachovalý
        - klinický obraz: rozsáhlý otok 1 DK, končetina bledá a trvale silně spontánně bolestivá
        - mírnější forma flegmasie – menší riziko amputace
      - **phlegmasia coerulea dolens**
        - závažná forma flegmasie – často vznikne gangréna a compartment syndrom → ↑ riziko amputace nebo smrti
        - trombózou postižen nejenom hluboký a povrchový žilní systém, ale i žilní kolaterály (svalové kolaterály a mikrokolaterály) + tepny postiženy výrazným spazmem
        - klinický obraz: rozsáhlý otok 1DK, cyanóza a ischemická bolest, na kůži nepravidelné modré cyanotické skvrny
  - **potrombotický syndrom –** chronický stav, ambulantní (ambulatio = procházka) žilní HN v důsledku sekundární chlopenní žilní nedostatečnosti a/nebo zbytkové žilní obstrukce → bolest, trofické změny kůže
  - **PE** a **chronická trombembolická plicní hypertenze** – viz níže

Plicní embolie

- 3. nejčastější KV příčina smrti, mortalita 10%
- nejčastěji důsledek flebotrombózy (mají shodné RF), vzácně embolie tukové (po polytraumatu), vzduchové (při aspiraci 100-500ml), plodové vody, nádorových hmot a infikovaných trombů
- **paradoxní embolizace** – při defektu septa síní nebo otevřeném foramen ovale, z žíly do velkého oběhu
- patogeneze:
  - obstrukce embolem + vazokonstrikce → ↑ plicní cévní rezistence → dilatace PK s ↓ kontraktility
  - hemodynamický dopad závisí na velikosti trombembolu → až respirační selhání
  - ventilačně-perfúzní mismatch → hypoxemie
- klasifikace dle hemodynamického dopadu – důležité pro volbu terapie
  - **high-risk forma** – hemodynamicky nestabilní – klinicky šok nebo perzistentní hypotenze (STK < 90mmHg nebo Δ STK>40mmHg)
  - **non-high-risk forma –** hemodynamicky stabilní (normotenze, normální troponiny a BNP, bez dilatace a dysfce PK) – tzn. bez hypotenze nebo šoku
- klinický obraz: závisí na rozsahu PE a předchozím kardiopulmonálním stavu
  - náhle vzniklá námahová nebo klidová **dušnost, kašel**, **hemoptýza**
  - **bolest na hrudi** (tlaková jako při IM nebo pleurální)
  - popř. **synkopa**, **hypotenze**, popř. až **šokový stav**
  - typicky tachypnoe, tachykardie, hypoxemie a cyanóza
  - + **unilaterální otok DK** a pozitivní **Homansovo znamení**
- prognóza závisí na rozsahu dysfce PK (cor pulmonale acutum)
- recidivy PE → chronická tromboembolická plicní hypertenze (až P-stranné SS)
- vyšetření a dg.:
  - změření TK + stanovení klinické pravděpodobnosti (Wellsovo skóre a Geneva skóre)
  - D-dimery, BNP a troponin (↑ při zatížení PK) – stratifikační markery
  - EKG (S1Q3T3): známky zatížení PK – S kmit v I, Q ve III s inverzí T

- bed-side ECHO! – info o hemodynamickém dopadu embolie na fci PK (dilatace PK, dysfce PK) – provádí se ihned u hemodynamicky nestabilních, při potvrzení trombolýza, u negativního provést CT angiografii
- CT angiografie plicnice – spirální CT s využitím kontrastní látky – defekty v náplni odpovídají embolům
- ventilačně perfuzní scintigrafie plic – hl. u ambulantních P, oběhově stabilních
- plicní angiografie – pouze pro endovaskulární léčbu

- dif. dg.: akutní koronární syndrom, disekce aorty, plicní onemocnění (pneumonie, astma bronchiale, pneumotorax, CHOPN), mimoplicní příčiny (dekompenzace SS, perikarditida, myokarditida)
- léčba:
  - **high-risk PE = akutní masivní PE s hemodynamickou instabilitou**
    - podpůrná léčba – **oxygenoterapie** (2-6l/min při SpO_2 < 90%), **volumoterapie** + aplikace **pozitivně inotropních látek** (noradrenalin 5amp do 50ml 5%glu rychlost většinou 5ml/h)
    - okamžitě **heparin** (5000-10 000j iv.)
    - **trombolýza** – altepláza (KI: akutní vnitřní krvácení, recentní mozkové krvácení) → poté heparin
    - **embolektomie** (chirurgicky nebo endovaskulárně) – při KI trombolýzy
    - nejtěžší formy s hemodynamickou nestabilitou nutno operovat – provádí se v MTO
  - **non-high-risk PE = PE s nízkým rizikem**
    - **antikoagulace** – léčba jako u hluboké žilní trombózy (LMWH překrývané warfarinem nebo NOAC)
    - léčba 3-12 měsíců, někdy déle
  - **kavální filtr** – u P s opakovanými emboliemi i přes správně vedenou antikoagulační léčbu
- prevence TEN
  - dělení: primární a sekundární (prevence recidivy TEN)
  - stanovení individuálního (na základě predispozic a současného stavu) nebo skupinového rizika (pro danou skupinu P používáme rutinní postup)
  - nutné zvážit rizika trombotické příhody a rizika aplikované profylaxe
  - největší riziko TEN u P s chronickou srdeční nebo plicní insuficiencí, u P upoutaných na lůžko, …
  - **mechanické metody prevence**: časná rehabilitace, chůze, bandáže, intermitentní pneumatické komprese (pro urychlení žilního toku aplikací tlaku), kavální filtry
  - **farmakologická prevence**: LMWH (např. Fraxiparin 1x denně 0,3 ml s.c), NOAC (jen v ortopedii), warfarin (hl. v sekundární prevenci recidivy – tj. zabránit recidivě)

Parametry
Wellsovo skóre
Předchozí PE nebo HŽT
Srdeční frekvence ≥ 100 tepů/min
Operace nebo imobilizace v posledních čtyřech týdnech
Hemoptýza
Aktivní nádorové onemocnění
Klinické známky HŽT
Jiná diagnóza než PE je méně pravděpodobná

31) Plicní hypertenze (primární, sekundární a cor pulmonale chronicum)

Chronická plicní hypertenze

- anatomie, patofyziologie
  - **plicní oběh –** část cirkulace mezi P a L komorou, fce: výměna plynů na úrovni mikrocirkulace, tvorba a metabolismus některých mediátorů
  - **bronchiální oběh –** krevní zásobení dých. cest a velkých cév
  - plicní tepny se větví paralelně s větvením bronchiálního stromu, 4 typy plicních tepen: elastické, muskulární, arterioly a kapiláry – muskulární <1mm a arterioly jsou tzv. **rezistenční cévy**
  - průtok krve plícemi vyjádřen hodnotou minutového srdečního výdeje, tlak v plicnici musí zabezpečit průtok srdečního výdeje plícemi
  - cíl regulace: udržení optimální výměny plynů – tj. snaha o dosažení perfuze odpovídající ventilaci
  - ventilace řízena centrálně, perfuze periferně (vazodilatační mediátory – NO, prostacyklin, vazokonstrikční – angiotenzin II, endotelin)
  - plicní cévní rezistence – určována plochou celkového průřezu rezistenčních cév, je nízká → plicní systém je primárně nízkotlaký (tzn. ↑↑ průtoku jen málo ↑ TK)
- **plicní hypertenze** – syndrom charakterizovaný ↑ středního tlaku v plicnici >25mmHg, TK neodpovídá průtoku (stoupá plicní cévní rezistence)
- klasifikace
  - **dle etiologie:** primární PH (bez známé příčiny), sekundární PH (vzniká na základě jiného onemocnění)
  - **patofyziologická klasifikace sekundární PH**: prekapilární (↑ tlak v plicnici, norma v zaklínění), postkapilární (↑ tlak v plicnici i v zaklínění), hyperkinetická
  - **klinická klasifikace**: plicní arteriální hypertenze, PH u srdečních onemocnění, PH u respiračních onemocnění, chronická tromboembolická PH, PH z neznámých příčin a/nebo s multifaktoriálním vznikem
  - **dle stupně závažnosti:** lehká (střední tlak v plicnici do 35mm Hg), středně těžká a těžká (nad 45mm Hg)
- klinický obraz
  - příznaky souvisí se ↑ tlaku v plicnici, nejsou specifické pro jednotlivé typy PH
  - dušnost a únavnost, anginózní bolesti na hrudi (v důsledku ischemie PK), synkopy a presynkopy (v důsledku nízkého SV)
  - vzácněji chrapot (v důsledku útlaku L n. recurrens), kašel a hemoptýza

- vyšetření a dg.
  - fyzikální vyšetření – akcentace 2. ozvy nad plicnicí, přítomná 4. ozva, v pokročilém stádiu i 3. ozva a projevy městnání, hypertrofie PK, cyanóza
  - ECHO – nejdůležitější, mj. vyloučí zkrat, postižení chlopní a myokardu, odhad systolického TK v plicnici
  - EKG – sklon el. osy doprava, P pulmonale (známka zvětšení P síně)
  - RTG – vyklenutí PK jako levá kontura srdečního stínu, akcentace hilové kresby
  - fční vyšetření – k odlišení podílu onemocnění dých. cest nebo plicního intersticia na rozvoji PH
  - V/P scintigrafie – vyloučení chronické trombembolické plicní hypertenzeA
  - HRCT – vyloučení intersticiálního plicního procesu
  - polysomnografie – při podezření na syndrom obstrukční spánkové apnoe
  - angiografie plicnice – vyloučení chronické trombembolické plicní hypertenze
  - P-stranná srdeční katetrizace – pro definitivní stanovení PH a její kvantifikaci
  - test 6-minutové chůze – zátěžový test
  - plicní biopsie – pro vyloučení vaskulitidy nebo intersticiálního plicního procesu
- stratifikace P
  - NYHA I–II – konvenční terapie
  - NYHA II – perorální léčba (antagonisté receptoru pro endotelin nebo inhibitory PDE5)
  - NYHA III – antagonisté receptoru pro endotelin, inhibitory PDE5, popř. prostanoidy
  - NYHA IV – prostanoidy podávané kontinuálně infuzí, zároveň zařazení do transplantačního programu
- farmakologická léčba plicní hypertenze
  - konvenční terapie – **antikoagulace** (warfarin), **blokátory Ca kanálů**
  - specifická terapie
    - **antagonisté receptoru pro endotelin**: bosentan (má větší afinitu k receptoru ETA, ↓ pulmonální i systémovou vaskulární rezistenci, ↑ minutového objemu srdečního bez ↑ srdeční frekvence)
    - **inhibitory PDE5**: sildenafil, tadalafil
    - **prostanoidy**: iloprost (syntetický analog prostacyklinu, používá se inhalačně, působí přímou vazodilataci plicního arteriálního řečiště)
- nefarmakologická léčba plicní hypertenze
  - transplantace plic
  - balónková septostomie – vytvoření komunikace mezi síněmi → P-L zkrat
- při plicní arteriální hypertenzi jsou ↑ koncentrace ET-1 v silné korelaci se závažností a prognózou onemocnění

Primární plicní hypertenze

- rozvíjí se bez známé příčiny
- postižené malé muskulární arterie – příčina nejspíš primární poškození endotelu plicního řečiště
- projevy: progredující dušnost, periferní cyanóza, kašel, bolesti na hrudi, únavnost
- má špatnou prognózu (smrt do 3let na P-stranné SS)
- dg. per exclusionem

Sekundární plicní hypertenze

- vzniká na základě jiného onemocnění, má prokazatelnou příčinu
- patofyziologická klasifikace sekundární PH:
  - prekapilární (↑ tlak v plicnici, norma v zaklínění) – výskyt u plicních chorob (CHOPN, plicní fibróza, sarkoidóza, pneumokoniózy), chronické plicní embolie, po resekci plic, u vaskulitid
  - postkapilární (↑ tlak v plicnici i v zaklínění) – příčina: L-stranné srdeční postižení (L-stranné SS, MiS, hypertrofická KMP), konstriktivní perikarditida
  - hyperkinetická – při vysokém minutovém srdečním výdeji (např. hypertyreóza) nebo L-P zkratů (např. perzistující ductus arteriosus, defekty síňového nebo komorového septa)
- **cor pulmonale chronicum**
  - porucha struktury a fce PK (hypertrofie až selhání) vyvolaná postupně narůstající prekapilární plicní hypertenzí
  - hl. u P s chronickým plicním onemocněním (např. CHOPN)
  - projevy: symptomy plicního onemocnění, kašel s expektorací, dušnost, únava
  - dekompenzace – dysfce PK + porucha vnitřního prostředí s hypoxemií a hyperkapnií, ↑ CVT, retencí tekutin s otoky
  - akutní cor pulmonale – přetížení P srdce v důsledku akutně vzniklé plicní hypertenze (hl. PE)

Klinická klasifikace

Plicní arteriální hypertenze

- chronické, progresivní onemocnění plicního oběhu vedoucí k selhání PK
- prekapilární plicní hypertenze

- dělení: idiopatická, hereditární, indukovaná abúzem drog a toxických látek, asociovaná (např. se systémovým onemocněním pojiva, HIV infekcí, portální hypertenzí, …)
- příčina: přestavba stěn plicních arterií, vazokonstrikce → ↑ rezistence plicních arterií → ↑ TK v plicním řečišti
- obvykle velmi vysoké hodnoty středního tlaku v plicnici → špatná prognóza onemocnění
- definitivní dg. pomocí P-stranné katetrizace, stratifikace P dle NYHA
- léčba: farmakoterapie

Plicní hypertenze u srdečních onemocnění

- nejčastější typ, postkapilární plicní hypertenze
- při L-stranném SS se ↑ TK propaguje z LS do plicního řečiště → ↑ tlak v plicnici i v zaklínění → později vazokonstrikce a remodelace plicních cév → **smíšená plicní hypertenze**
- příčiny: MiS, L-stranné SS
- léčba: terapie SS (zákl. onemocnění), mechanická srdeční podpora (dočasné řešení), transplantace srdce

Plicní hypertenze u respiračních onemocnění

- 2. nejčastější typ plicní hypertenze
- primární onemocnění je v plicích, ne v plicním arteriálním řečišti
- prekapilární plicní hypertenze
- příčiny: CHOPN, intersticiální plicní fibróza, syndrom obstrukční spánkové apnoe
- léčba: terapie primárního onemocnění plic, oxygenoterapie

Chronická tromboembolická plicní hypertenze

- chronický důsledek akutní PE
- po PE nedojde ani přes adekvátní terapii k dostatečné rekanalizaci trombů → jejich reorganizace, fibrotizace, trvalé přichycení ke stěně arterie → postupné narůstání
- prekapilární plicní hypertenze
- dg. pomocí ventilačně-perfuzní scintigrafie plic nebo CT-angiografie
- terapie: endarterektomie plicnice (odstranění reorganizovaného trombu s částí cévní stěny plicnice)

Plicní hypertenze z neznámých příčin a/nebo s multifaktoriálním vznikem

1. Plicní arteriální hypertenze
- 1.1. Idiopatická
- 1.2. Hereditární
- 1.2.1 při mutaci v genu pro BMPR2
- 1.2.2 při mutaci v genu pro ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
- 1.2.3. při neznámé mutaci
- 1.3. Indukovaná abúzem drog a toxických látek
- 1.4. Asociovaná
- 1.4.1. se systémovými onemocněními pojiva
- 1.4.2 s HIV infekci
- 1.4.3 s portální hypertenzí
- 1.4.4. s vrozenými srdečními vadami
- 1.4.5. se schistosomiázou
- 1.5. Plicní venookluzivní nemoc a/nebo plicní kapilární hemangiomatóza
- 1.6. Perzistující plicní hypertenze novorozenců

2. Plicní hypertenze při postižení levého srdce
- 2.1. Systolická dysfunkce
- 2.2. Diastolická dysfunkce
- 2.3. Postižení chlopní
- 2.4. Vrozená nebo získaná obstrukce vtokového a výtokového traktu levé komory, vrozené kardiomyopatie

3. Plicní hypertenze při plicních onemocněních a/nebo při hypoxemii
- 3.1. Chronická obstrukční plicní nemoc
- 3.2. Intersticiální plicní procesy
- 3.3. Plicní onemocnění s kombinovanou ventilační poruchou
- 3.4. Obstrukční spánková apnoe
- 3.5. Chronická alveolární hypoventilace
- 3.6. Chronická výšková hypoxie
- 3.7. Vývojové abnormality

4. Chronická tromboembolická plicní hypertenze

5. Plicní hypertenze z neznámých příčin a/nebo s multifaktoriálním mechanismem vzniku
- 5.1. Hematologická onemocnění: chronické hemolytické anémie, myeloproliferativní onemocnění, splenektomie
- 5.2. Systémová onemocnění, sarkoidóza, histiocytóza X, lymfangioleiomyomatóza
- 5.3. Metabolické choroby: glykogenózy, Gaucherova choroba, tyreopatie
- 5.4. Ostatní: nádorová obstrukce, fibrotizující mediastinitida, chronické renální selhání, segmentální plicní hypertenze

32. Onemocnění žilního systému

Onemocnění žilního systému jsou:

1. TEN = Tromboembolická nemoc = Flebotrombóza a PE
2. Varixy a chronická žilní insuficience
3. Žilní záněty

Obecná symptomatologie žilních chorob

- dominujícím příznakem je **otok postižené končetiny**, často **lividní** (nafialovělý) zprvu **perimaleolární**
- další příznaky: **pocit tíhy, únavy, pálivé bolesti, noční křeče,** trofické a defektní **změny na kůži** ← symptomy se obvykle zhoršují při dlouhém stání/sezení a naopak ustupují při elevaci končetiny

1. TEN

TEN můžeme rozdělit do dvou (úzce souvisejících) nozologických jednotek:

A) Hluboká žilní trombóza = flebotrombóza

Charakteristika

= **kompletní** či **částečný** uzávěr hluboké žíly trombem
- nejčastěji postihuje **hluboké žíly DKK** a **pánevní žíly** (ale může postihnout kteroukoliv žílu těla)

hlavní komplikace: akutně – **PE** (až v 50 %! může být klinicky němá)
chronicky – **chronická tromboembolická plicní hypertenze** a **potrombotický syndrom**

Epidemiologie

- roční incidence **100 – 200/100 000** obyvatel za rok → u hospitalizovaných a operovaných P je incidence vyšší

Etiopatogeneze

- v etiopatogenezi se uplatňuje tzv. **Virchowova trias:**
  1. **Hyperkoagulační stav**
  2. **Stáza krve**
  3. **Porušení endotelu žíly**
- obvykle se TEN vzniká až při kombinaci více rizikových faktorů (**věk, obezita, Virchowova trias**) se spouštěcím inzultem př. **infekcí, malignitou, imobilizací, OP, katetrizací**

RF:
- nejvýznamnější jsou 1. hyperkoagulační stavy:

a) vrozené trombofilní stavy: deficit antitrombinu či proteinu C a S či fibrinogenu či aktivátorů plazminogenu
zvýšená hladina f. VIII
Leidenská mutace = rezistence na aktivovaný protein C
mutace prothrombinu
hyperhomocysteinémie

b) získané trombofilní stavy: hormonální antikoncepce, malignity, OP (hl. ortopedické), polytraumata, plicní/srdeční insuficience, sepse, myeloproliferativní choroby (polycytemia vera, primární trombocytémie) a paraproteinémie, AIO, těhotenství, antifosfolipidový sy…

- další RF: věk, obezita, prodělané TEN, imobilizace končetiny, dlouhé cesty, výrazné kmenové varixy DKK

Klinický obraz

- bolest (pozitivní Homansovo znamení = bolest při dorzální flexi nohy a plantární znamení = bolest při palpaci planty)**, otok** (u akutní tepenné ischemie JE bolest, ale NENÍ otok), **cyanotická** (lividní) ale **teplá** (studená u akutní tepenné ischemie)**, (zvýšená náplň povrchových žil)**

Diagnostika

1. Anamnéza – OA (prodělaná TEN, OP v posledních 4 týdnech, malignita a jiné trombofilní stavy), +RA, FA (horm. antikoncepce)
2. Fyzikální vyšetření – aspekce (hodnotíme symetrii otoků, zbarvení kůže) + palpace (Homansovo a plantární zn.)
3. Laboratoř – D-dimery mají vysokou **negativní prediktivní hodnotu** (= nízká hodnota vylučuje TEN, ale vysoká nepotvrzuje (provází záněty, nádory, graviditu aj.))

4. Duplexní USG žil (metoda volby) – hodnotí velikost, průchodnost a **komprimovatelnost** žil (průchodná žíla je komprimovatelná, ale neprůchodná není), chronické žilní okluze vedou k vytvoření kolaterál
5. Ascendentní kontrastní flebografie a **CT/MR flebografie** – indikujeme před trombolytickou terapií, CT u ileofemorálních a nitrohrudních trombóz, MR u těhotných

Diferenciální diagnostika aneb další stavy s unilat. otokem končetiny
- dekompenzace **chronické žilní insuficience, lymfedém, erysipel, trauma…**

Terapie
a) konzervativní (95 %)= LMWH či DOAC + **bandáž** + **chůze povolena!**
- indikujeme obecně u starších P, u distálnějších (tj. femoropopliteálních a distálněji lokalizovaných TEN), u ↑rizika krvácení
- minimálně **3 měsíce** (obvykle 3 – 12 měsíců, někdy doživotně)
- LMWH: můžeme i u těhotných, redukujeme při renální insuficienci, Clexane a dalteparin můžeme použít u PE ale Fraxiparin NE
- tyto P buď hospitalizujeme nebo léčíme i ambulantně
nebo
b) trombolytická (5 %)= altepláza + často v kombinaci s **mechanickou rekanalizací** (aspirace trombu či stent)
- indikujeme obecně **u P bez KI** (tedy hlavně u mladších bez rizika krvácení), **u P s ileofemorální TEN**

c) chirurgická (pouze v případě KI předchozích)
d) kavální filtry (metalické struktury dočasně zavedené do VCI, které brání PE u rizikových P)

B) PE = Plicní embolie
- jedná se po AIM a CMP o 3. nejčastější KV příčinu smrti

Etiopatogeneze
- vzhledem k tomu, že PE provází TEN – jsou etiopatogeneze a RF **shodné s TEN** (viz výše)
vzácné příčiny: tuková embolie (polytraumata), vzduchová (dekompresní nemoc, iatrogenně), plodovou vodou, nádorovými hmotami, infikovanými tromby (u endokarditidy)

patofyziologie: 1. masivní PE → obstrukce a vazokonstrikce prekapilárně → ↑afterloadu pro PK → dilatace a porucha kontraktility PK = akutní pravostranné srdeční selhání
2. ventilačně-perfuzní mismatch → hypoxemie a respirační selhání

Klinický obraz
- závisí na předchozím stavu kardiopulmonálního systému – od asymptomatického přes hemodynamicky stabilního s příznaky PE až po šokový stav či smrt
1. dušnost – náhle vzniklá, klidová
2. bolest na hrudi – buď **tlaková** (jako u ACS) či **pleurální** (provokovaná inspiriem)
3. kašel až **hemoptýza**
4. tachypnoe, tachykardie, cyanóza, hypoxémie
4. synkopa, hypotenze až šokový stav
5. nezapomínat na otok DK = TEN!

Stratifikace PE – rozhoduje o volbě terapie
1. High risk PE: šok a hypotenze (synkopa) **+** ECHO dysfunkce PK **+** ↑NT-proBNP či ↑troponin
2. Intermediate risk PE: hemodynamicky stabilní **+** ECHO dysfunkce PK **a/nebo** ↑NT-proBNP či ↑troponin
3. Low risk PE: hemodynamicky stabilní (pouze dušnost, bolest) + normální ECHO fce PK + normální NT-proBNP a troponin

- také se používá PESI skóre (Pulmonary Embolism Severity Index) – zahrnuje věk, tachy nad 110, OA malignity atd…
→ P s 0 body mohou být léčeni někdy i ambulantně

		Rizikové parametry a skóre			
		Šok nebo hypotenze	PESI třída III–V nebo sPESI ≥ 1[a]	Zobrazovací metoda prokázala známky dysfunkce PKS[b]	Laboratorní srdeční biomarkery[c]
Vysoké		+	(+)[d]	+	(+)[d]
Střední	Vyšší střední riziko	–	+	Obojí pozitivní	
	Nižší střední riziko	–	+	Buď jeden, (nebo žádný) pozitivní[e]	
Nízké		–	–	Vyšetření fakultativní; pokud provedeno, obojí s negativním výsledkem[e]	

Diagnostika

a) postup u hemodynamicky stabilního

1. anamnéza
2. fyzikální vyšetření – aspekce DKK, tachykardie, tachypnoe, auskultace S+P
3. **D-dimery** (vysoká negativní prediktivní hodnota), **NT-proBNP** a **troponin**
4. **EKG** – obraz PE: sinusová tachykardie + deviace osy doprava + S_I,Q_{III},T_{III} = znamená hluboký S ve svodu I, Q ve svodu III (no zas tak hluboký není) s negativním T a **negativní T ve svodech V_1-V_4** (to je asi nejvýraznější) + p-pulmonale + RBBB
- navíc nám EKG vyloučí jiné příčiny dušnosti (AIM)
5. **RTG hrudníku** (klínovité zastínění)
6. **CT angiografie** nebo **ventilačně-perfuzní scintigrafie plic**
7. **ECHO**

b) postup u hemodynamicky nestabilního = P s sTK < 90mmHg, hypoxický, tachypnoický, tachykardický
- při podezření na PE je stěžejní **bed-side TTE** (nález dilatace a dyfunkce PK, tromby v PK), při **TEE i průkaz trombu v plicnici** → léčbou volby je **trombolýza** → při KI → **embolektomie**

Terapie

a) „high risk" PE

terapie **příčiny**: Clexane bolus + **altepláza** → **je-li KI** → **embolektomie** (chirurgicky či endovaskulárně)
- **CAVE!** absolutní KI alteplázy je **aktivní krvácení**, nebo **recentně prodělaná hCMP**
terapie **hemodynamické nestability:** O_2 až UPV + nordadrenalin (event. dobutamin, levosimendan)

b) „intermediate risk" PE

LMWH + observace a v případě zhoršení stavu altepláza

c) „low risk" PE

LMWH nebo rivaroxaban/apixaban (při léčbě dabigatranem/edoxabanem se musí nejdřív začít 3 dny LMWH)

→ poté obvykle 6 – 12 měsíců (až doživotní) antikoagulační terapie (př. LMWH/DOAC/warfarin s INR 2,0 – 3,0)

2. Varixy a chronická žilní insuficience

Definice

Varixy = povrchové dilatované a elongované žíly
a) primární = vzniklé na podkladě **vrozené méněcennosti** žilní stěny
b) sekundární = součást **potrombotického syndromu**, tedy **nedostatečné rekanalizace po flebotrombóze** obvykle v kombinaci s **insuficiencí žilních chlopní**, vzácně u **angiodysplázie**
Chronická žilní insuficience = označuje poruchu žilního návratu z končetin (s žilní hypertenzí)
- představuje etiopatogenetickým faktor pro vznik varixů

Rozdělení varixů

1. metličky (šíře do 1mm)
2. intradermální retikulární varixy (šíře do 4mm)
3. subkutánní kmenové varixy (šíře nad 4mm) → jedná se nejčastěji o postižení **v. saphena magna** méně **v. saphena parva**

Etiopatogeneze

3 mechanizmy vzniku chronické žilní insuficience:

1. **selhání svalové pumpy** (nedostatečná činnost svalů lýtka)
2. **chlopenní insuficience**
3. **obstrukce žilního řečiště** (tj. potrombotický sy)

Klinický obraz

- od čistě **estetického problému** po **bolesti, tíže nohou, únava a neklid nohou, noční křeče, pálení a svědění kůže**
- pozor! tíže problémů nemusí korelovat s velikostí varixů

Komplikace

1. **kožní změny** (purpura, edém, hepyrpigmentace, ekzém, atrofie, skleróza) až **bércové vředy**
2. **varikoflebitida** s rizikem flebotrombózy (při přestupu na hluboký systém)
3. **krvácení z varixů**

Diagnostika

anamnéza, fyzikální vyšetření

duplexní sono – cílem je jednak odhalit průchodnost hlubokých žil a jednak zjistit rozsah žilního refluxu

Terapie

a) konzervativní – venofarmaka + kompresní podkolenky + omezení sezení a stání a redukce nadváhy

b) radikální – skleroterapie (injekce sklerotizační l. do varixu) vs. chirurgická terapie (někdy endovaskulárně)

Žilní záněty = tromboflebitida (tromboflebitis superficialis)

= jedná se o kombinaci **trombózy** a **zánětu** (nejčastěji sterilního, vzácně infekčního) **povrchové žíly**

- nejčastější formou je **varikoflebitida** na kmenových varixech (viz výše)

Etiopatogeneze

1. někdy provází flebotrombózu
2. mechanická či chemická iritace
3. bakteriální zánět
4. projev systémového onemocnění – *tromboflebitis migrans* – např. u vaskulitid, malignit, Buergerovy nemoci

Klinický obraz

zarudlá žíla, teplejší, bolestivá, mírný edém v okolí často se zatvrdnutím

Diagnostika

- dle lokálních známek zánětu (naopak celkové známky chybí), u většího rozsahu doplníme o **duplexní USG**, které má za cíl **vyloučit současnou flebotrombózu**

Terapie

komprese + **NSA** + **pohyb** + u většího rozsahu profylaxe **antikoagulancii** + při horečce a ↑CRP **ATB**

33) Chronická ischemická choroba končetin

Ischemická choroba DK (ICHDK)

- chronické onemocnění tepen DK vedoucí k jejich postupnému uzávěru a poruchám prokrvení tkání
- tkáně trpí nedostatkem O_2 a živin
- typická bolest DK, riziko vzniku tkáňových defektů až ztráta končetiny + riziko KV a cerebrovaskulární příhody
- výskyt v populaci narůstá s věkem (nad 70let výskyt u 15-20%)
- příčina: ateroskleróza (→ stenoticko-okluzivní typ postižení), dilatační arteriopatie (u 5% P, tepny rozšířené, aneuryzmata často vyplněny tromby → embolizace → periferní uzávěry), vaskulitida, trombangiitis obliterans (Bürgerova choroba), kompresivní syndromy (např. entrapment syndrom)
- RF aterosklerózy jsou i RF vzniku ICHDK (hl. DM a kouření)
- postižené tepny:
  - nejčastěji a. profunda femoris v adduktorovém kanálu a bércové řečiště
  - u kuřáků a P s hyperlipidémií změny hl. v pánevním a stehenním řečišti
- stádia: 1. asymptomatické 2. klaudikační 3. klidové bolesti 4. stádium defektů
- **Fontainova klasifikace –** fční klasifikace P s chronickou končetinovou ischemií, 4 stupně:
  - **I.st.** – tepenné postižení bez klinických projevů, indikováno konzervativní léčení pro zmírnění progrese
  - **II. st.** – intermitentní klaudikace – periodická bolest svalstva po zátěži, vzniká po určitém intervalu chůze, po zastavení do pár minut odezní
  - **III. st.** – klidové bolesti bez patrných trofických změn, nedostatečné zásobení tkání i v klidu
  - **IV. st.** – přítomné trofické změny, nejdřív kožní defekty, pak gangrény a infekční komplikace, riziko flegmóny a sepse
- klinický obraz
  - hl. projev: intermitentní **klaudikační bolest** (svíravá, křečovitá) po stálé vzdálenosti (tzv. klaudikační interval)
  - klaudikační bolest vzniká o etáž níže, než je lokalizované cévní postižení (např. postižení pánevních tepen → hýžďová klaudikace, postižení bércového řečiště → plantární klaudikace)
  - bolest i v jiných svalových skupinách (dle lokalizace uzávěru)
  - bledost a chlad nohou
  - později i **klidové ischemické bolesti** – hl. v noci, objevuje se při horizontalizaci končetiny a mizí při svěšení (úlevová poloha - ↑ perfuzní tlak), šíří se od akrálních částí DK
  - **kožní defekty** a gangréna i po malých poraněních
  - mírná atrofie svalů
  - **tenká kůže** (v důsledku atrofie), **bez ochlupení**, bledá, **trofické změny na nehtech**
- vyšetření a dg.
  - anamnéza: klaudikační bolesti a klaudikační interval
  - fyzikální vyšetření: auskultace (šelest nad zúžením tepny), palpace pulzu (pro lokalizaci zúžení), polohový a zátěžový test, měření TK (kotníkový <70 mmHg, palcový < 50 mmHg – riziko gangrény)
  - UZ tepen DK, doppler – zjistíme charakter AS plátu, rozsah kalcifikací (komplikují perkutánní a chirurgické výkony), příp. pro zjištění jiné než AS etiologie
  - CT nebo MR angiografie – při podezření na postižení břišní aorty nebo pánevního řečiště
  - digitální subtrakční angiografie – při postižení bércového řečiště, v rámci PTA (angioplastika)
  - **index kotníkového tlaku** – tlak nad kotníky v mmHg/tlak na paži v mmHg – významná stenóza
- terapie (stratifikace P dle Fontainovy klasifikace – I-IV)
  - **změna živ. stylu** – přestat kouřit, **cvičení!!** (2h chůze denně → tvorba kolaterál), ↓ hmotnost
  - **prevence aterosklerózy** – korekce lipidémie, glykémie, TK
  - **antiagregační terapie** – ASA (100mg/den), popř. klopidogrel

- **vazoaktivní léky** – cíl: zlepšení tolerance zátěže – **pentoxifyllin** (vazodilatační a reologický účinek – ovlivnění vlastností krve), **naftidrofuryl** (vazodilatační účinek), **cilostazol**
- **prostanoidy** – **alprostadil** (prostaglandin E1) – indikace u kritických ischémií
- **revaskularizační léčba** – indikace: subjektivní nespokojenost s klaudikační vzdáleností, její zkracování – PTA (perkutánní transluminální angioplastika – dilatace balónkem), chirurgie (přemostění bypassem)

- CAVE! vazoaktivní léky prodlužují klaudikační vzdálenost o 50%, cvičení až o 150%

Chronická kritická končetinová ischemie

- syndrom projevující se klidovou ischemií nebo ischemickými kožními lézemi (ulcerace, gangrény)
- typická chronicita obtíží (nutno diferencovat od akutní končetinové ischemie)
- III. a IV. stupeň ve Fontainově klasifikaci
- projevy: akrální bolest (u diabetiků modifikace z důvodu neuropatie), která se zlepšuje po svěšení končetiny, léze způsobeny malým traumatem nebo lokálním útlakem, riziko flegmóny
- terapie:
  - **revaskularizační léčba**
  - **vazoaktivní léky** – při neúspěchu revaskularizace, v pomalých infuzích prostaglandiny
  - **silná analgetika** – např. diklofenak, acetaminofen, až opiáty
  - **lokální léčba defektů –** odstraňování nekrotických hmot, léčba infekce (dle stěru)
  - **záchrana končetiny –** malé amputace (cokoliv pod kotníkem), debridement (např. odstranění kostních sekvestrů, ale zachování zevního vzhledu)

Akutní končetinová ischemie

- náhle vzniklá porucha prokrvení končetiny (ischemie), která bezprostředně ohrožuje viabilitu končetiny
- pokud není rychle odstraněna → ireverzibilní změny distálně od uzávěru → riziko ztráty končetiny i ohrožení života
- příčina: embolie (zdroj v L srdci – při FiS, IM, endokarditidě, chlopenní vadě nebo v aortě – aneuryzma), akutní trombóza tepny (při rozvinuté AS nebo hyperkoagulačním stavu) nebo trauma tepny, …
- projevy (**6P**): **P**ain (bolest, náhle vzniklá krutá), **P**aleness (bledost), **P**ulselessness (nehmatný pulz), **P**oikilothermy (chlad), **P**aralysis (nehybnost), **P**aresthesia (porucha čití) – nutné porovnat P a L stranu
- léčba: (žádné přípravky NESMÍ být podány im – hrozí krvácení při trombolytické léčbě!!!)
  - nejdřív podat **bolus heparinu i.v** (10 000jednotek, pro zabránění vzniku apoziční trombózy a další embolizace) + **analgetizace** (ne i.m při předpokladu trombolytické léčby)
  - uložit končetinu do vatového obvazu (proti ztrátám tepla a otlakům) a spustit dolů
  - okamžitý převoz do centra cévní chirurgie, popř. + protišoková opatření se zajištěním zákl. životních fcí
  - **chirurgická –** trombembolektomie při embolizaci, trombendarterektomie nebo bypass u akutních trombóz
  - **trombolýza –** kontinuální lokální trombolýza rtPA
  - **intervenční léčba –** katétrové trombembolektomie (např. perkutánní aspirační trombembolektomie)
- komplikace: akutní renální selhání (z vysokých hladin myoglobinu), kompartment syndrom (reperfuzní postižení svalové tkáně – dojde k útlaku nervově cévního svazku), krvácení

34) Synkopa

Synkopa = mdloba

- patří mezi krátkodobé poruchy vědomí
- neočekávaná, náhlá několikavteřinová/minutová ztráta vědomí a posturálního tonu s pádem a se spontánní úpravou (obvykle do 20s), bez následné poruchy NS
- vzniká v důsledku přechodné globální hypoperfuze mozku
- může ji předcházet **presynkopální stav –** prodromy bez ztráty vědomí – krátkodobá závrať a nejistota, nauzea, palpitace, pocení
- někdy přítomná retrográdní amnézie – P si neuvědomuje ztrátu vědomí, má dojem, že jenom upadl
- po návratu vědomí slabost, nejistota, nauzea, … – odeznívají většinou během několika minut
- dle příčiny:
  - **reflexní** (nervově zprostředkované, neurokardiogenní)
    - synkopa následkem reflexního mechanismu: info z periferie o „přestřelené" aktivitě SY → neadekvátní vazodilatace a/nebo bradykardie → ztráta vědomí
    - vazovagální synkopa
      - nejčastější, hl. u mladých lidí, u disponovaných jedinců se často opakuje
      - RF: delší stání, vydýchaný vzduch, únava, horko, venepunkce, stp. fyzické nebo emoční zátěži nebo po jídle
      - delší stání → reflexní ↑ vagu a inhibice SY → vazodilatace, hypotenze a bradykardie
      - typické krátké prodromy: slabost, bledost, vertigo, nauzea, pocení a hyperventilace
      - **maligní vazovagální synkopa**– opakovaná, příčina: výrazná bradykardie nebo delší sinusová zástava
      - dg.: per exclusionem, možný head-up-tilt-table test (HUTT – test na nakloněné rovině, nespecifický)
      - terapie: omezení provokačních momentů, hydratace, omezení medikace dělající hypotenzi nebo bradykardii, tilt trénink
    - situační synkopa
      - vzniká např. při kašli (tusigenní), močení (mikční) nebo defekaci (defekační), dále při nafukování balónku nebo hře na dechové nástroje
      - přítomná neadekvátní autonomní neuroregulace
    - syndrom (dráždivého) karotického sinu
      - symptomatické bradyarytmie při ↑↑ odpovědi na podráždění karotického sinu
      - vzniká např. při dráždění karotického sinu límečkem košile nebo polohou hlavy
      - při dráždění P karotidy vzniká spíš SA blokáda, při dráždění L karotidy vzniká spíš kompletní AV blokáda s asystolií komor při pokračující aktivitě síní
      - dg.: masáž karotidy → sinusová pauza > 3 s, popř. AV blokáda (kardioinhibiční forma) nebo hypotenze (vazodepresorická forma)

        - léčba: kardiostimulace
    - **ortostatická**
        - častá, hl. u starších P
        - RF: antihypertenziva, stav po fyzické zátěži, po jídle a při dehydrataci
        - dělení: primární (idiopatická, čisté autonomní selhání, např. u Parkinsonovy choroby), sekundární (u DM, amyloidózy, alkoholismu), způsobená léky (antihypertenziva, diuretika)
        - synkopa po rychlé změně polohy – po postavení ze sedu nebo lehu
        - vzniká v důsledku nedostatečné vasokonstrikční reakce po postavení (často až po několika vteřinách)
        - dg.: průkaz posturální hypotenze (↓ STK o ≥ 20mmHg, ↓ DTK o ≥ 10mmHg nebo ↓ STK < 90mmHg) provázené slabostí
        - terapie: opatrnější postavování, hydratace, větší příjem soli, ↓ rizikové medikace
    - **kardiální a kardiovaskulární**
        - způsobeny krátkodobým ↓ srdečního výdeje (absolutním nebo relativním při zátěži) vedoucí k náhlé, krátce trvající ischemii mozku
        - ↑ riziko mortality → nutná jejich dg. a léčba
        - často příznakem arytmie (**arytmogenní synkopa**) nebo závažného strukturálního onemocnění (**obstrukční synkopa** – např. stenóza chlopní, hypertrofická obstrukční KMP, srdeční vady, stenóza karotid, PE a plicní hypertenze, disekce aorty)
        - nutno na ně myslet hl. při synkopě vleže, synkopě při zátěži, při přítomnosti předcházejících palpitací nebo bolesti na hrudi, RA náhlé smrti
- dif. dg.: hypoglykemie, epileptický záchvat, psychiatrická onemocnění – není přítomná ↓ perfuze
- dg.
    - anamnéza
        - popis ztráty vědomí
        - popis okolností – např. posturální symptomy? návaznost na námahu? palpitace? souvislost s kašlem, močením, …?
        - popis prodromů – např. palpitace (u arytmií), slabost a nauzea (u vagových příhod)
        - popis symptomů po znovunabytí vědomí
        - + zjistit co nejvíc od svědků
        - dle věku: u dětí a mladistvých (hl. benigní neurokardiogenní synkopa, pak psychiatrické příčiny, nutno vyloučit kongenitální vady), u P středního věku (hl. neurokardiogenní, po lécích a kardiální), u P starších 65 let (hl. kardiální nebo léky navozená ortostatická hypotenze)
    - fyzikální vyšetření: TK v sedě a po postavení, masáž karotického sinu
    - pomocné dg. metody:
        - laboratorní vyšetření – hl. pro potvrzení dehydratace a minerálové dysbalance, intoxikace, myokardiální nekrózy (troponin C), TEN (D-dimery), popř. vyloučení těhotenství
        - EKG – hl. dg. arytmií a organických onemocnění srdce (např. AIM, myokarditida), možné i zátěžové vyšetření, monitorace dle Holtera
        - ECHO – hl. pro dg. organického onemocnění srdce
        - HUTT = test na nakloněné rovině – hl. při často recidivujících synkopách nejasné etiologie nebo pro potvrzení vazovagální etiologie – princip: vystavení protrahované ortostatické pozici
        - + neurologické a psychiatrické vyšetření

35) VYŠETŘOVACÍ METODY

1. **Zobrazovací metody**
2. **Vyšetření plicní funkce**
3. **Vyšetření sputa**
4. **Bronchoskopie**
5. **Intervenční metody**

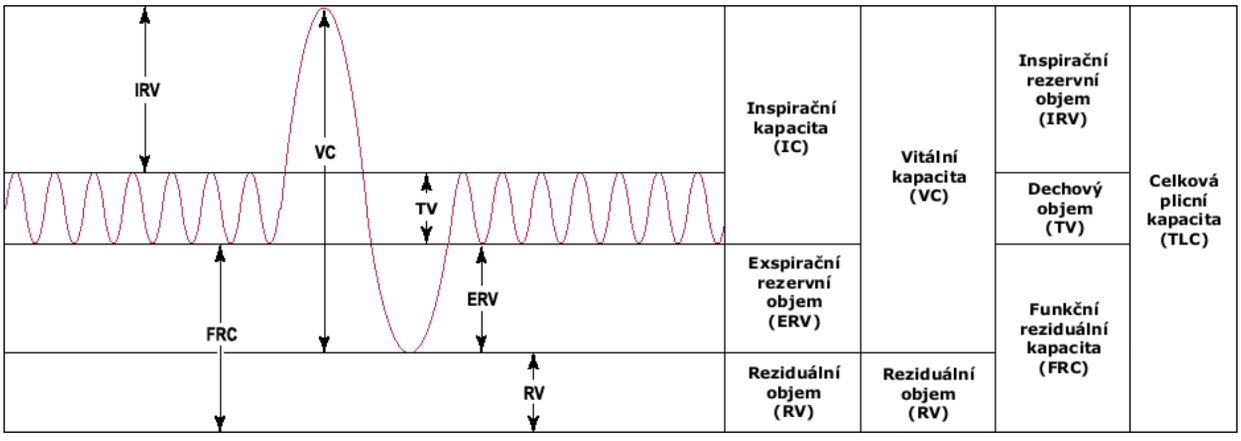
ZOBRAZOVACÍ METODY

1. **RTG snímek hrudníku** (ve stoje, ZP+B projekce)
2. **CT hrudníku**
   - choroby plicního parenchymu (IPP), nádory, mediastinální expanze
   - vždy by mělo být s kontrastem (zejména jako CT-angio pro detekci plicní embolie)
   - HRCT pro IPP
3. **Selektivní bronchiální arteriografie** (detekce zdroje hemoptýzy)
4. **USG** (výpotky)
5. **Nukleární medicína** (staging nádorů – FDG-PET, kostní scintigrafie, V/Q scan plic)

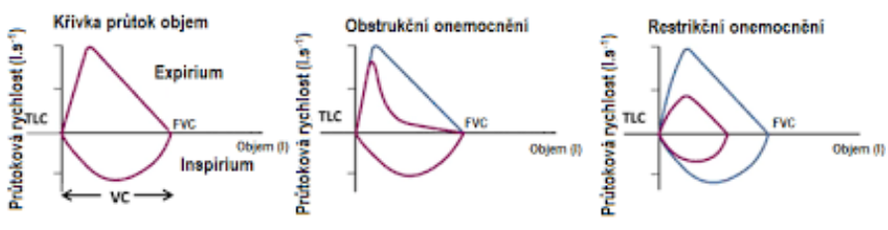
PLICNÍ FUNKCE (NENÍ TŘEBA)

VYŠETŘENÍ VENTILACE (SPIROMETRIE, BODYPLETYSMOGRAFIE)

1. **Statické parametry** (objemy nadechnutého nebo vydechnutého vzduchu, vypovídají o restrikcích)
   - **objemy plic**
     - **IRV – inspirační rezervní objem** (3l)
     - **TV (tidal volume) – dechový objem** (0,5l)
     - **ERV – expirační rezervní objem** (1,7l)
     - **RV – reziduální objem** (1,3l) – nelze spirometricky změřit → bodypletysmografie
   - **kapacity plic**
     - **VC – vitální kapacita (5l) –** TV+IRV+ERV
     - **TLC – celková plicní kapacita –** VC+RV
     - **FRC – funkční reziduální kapacita –** ERV+RV



2. **Dynamické parametry** (proudění vzduchu dýchacími cestami – l/s, vypovídají o obstrukčních poruchách)
   - **FEV_1** (usilovně vydechnutý objem za 1. sekundu)
   - **PEF** (vrcholový výdechový průtok)
   - **křivka průtok-objem**



3. **Bronchomotorické testy**
    - **bronchodilatační test** (zjišťuje reverzibilitu obstrukce)
        - spirometrie → 400µg salbutamolu → opakování (měl by být pokles obstrukce)
        - **pozitivní výsledek** = zlepšení FEV1 o 12% a zároveň o 200ml, výrazně pozitivní 15% + 400ml
    - **bronchokonstrikční test** (zjišťuje bronchiální hyperreaktivitu)
        - aplikace metacholinu/histaminu → postupně se zvyšující koncentrace
        - **pozitivní výsledek =** pokles FEV1 o nejméně 20% při použití koncentrace menší než 16mg/ml
            - asthma bronchiale, akutní záněty (tracheobronchitida)

VENTILAČNÍ PORUCHY

1. **Obstrukční ventilační porucha** (pokles FEV_1/FVC pod 0,7, FEV1 pod 80% n.h.)
    - obstrukce nádorem / cizím tělesem
    - CHOPN, astma, obstruktivní bronchitida, bronchiolitidy – bronchiální obstrukce
2. **Restrikční ventilační porucha** (pokles FVC při normálním poměru FEV_1/FVC, pokles TLC pod 80% n.h.)
    - choroby plicního parenchymu (IPP, pozánětlivé fibrózy)
3. **Kombinovaná ventilační porucha** (FEV_1/FVC i TLC pod 80%)
4. **Plicní hyperinflace** (RV nad 125% n.h.) – typicky u emfyzému

VYŠETŘENÍ DIFÚZE

TL_{CO} (transfer faktor) – charakterizuje výměnu plynů mezi krví a alveolárním prostorem

- **mmol/min/kPa** (jaké množství plynu difunduje za 1m při tlakovém gradientu 1kPa)
- **používá se CO** (výchozí koncentrace je u nekuřáka téměř nulová)
- **pokles pod 80% n.h. → významný pokles difúze**
    - **změny alveolokapilární membrány** (fibrotizující procesy, IPP)
    - **snížení celkové plochy** (emfyzém)
    - **zvětšení mrtvého prostoru** (plicní embolie)
    - **anémie** (pokles koncentrace hemoglobinu)
- **zvýšení TL_{CO}**
    - **polycytémie**
    - **levopravé srdeční zkraty**

VYŠETŘENÍ TOLERANCE FYZICKÉ ZÁTĚŽE

6MWT (6-minute walk test)

- **Indikace**: srdeční choroby, plicní choroby
- na rovině nejméně 30m se pacient snaží za 6m ujít co nejdelší vzdálenost
- hodnotí se délka a fyziologické parametry (saturace, TF, stupeň dušnosti dle Borgovy škály)

BRONCHOSKOPIE

Provádí se flexibilním videobronchoskopem (v indikovaných případech lze využít rigidní instrumentárium).

- nalačno v premedikaci, lokální anestezie laryngeální stříkačkou
- u malých dětí a u plánovaných výkonů typicky v celkové anestezii
- **Umožnuje**:
    - **vizuální zhodnocení** (průsvit, vzhled sliznice, stenózy, pohyblivost bronchiálních stěn, sekret)
    - **odběr materiálu**:
        - **endobronchiální biopsie** (nádory, astma)
        - **transbronchiální biopsie** (IPP)
        - **endobronchiální výplach** (10-20ml instilace a následná aspirace)
        - **BAL (bronchoalveolární laváž)**
            - bronchoskop se zaklíní v periferii → minimálně 200ml FR v několika porcích
            - získá materiál z terminálních dýchacích cest a alveolů
            - dif. dg. IPP, pneumocystová pneumonie, bronchioalveolární karcinom

DIAGNOSTICKÁ BRONCHOSKOPIE

1. **Patologický nález na RTG hrudníku**
2. **Hemoptýza z neznámého zdroje**
3. **Nevysvětlený chronický kašel**
4. **Závažné infekce** (potřeba získat nekontaminovaný materiál z DCD pro kultivaci a cílenou léčbu)
5. **Bronchoalveolární laváž** (dif. dg. IPP)
6. **Podezření na poranění dýchacích cest**

INTERVENČNÍ BRONCHOSKOPIE

1. **Obnovení volné průchodnosti** (nádory, postintubační stenóza, cizí těleso)
    - kleštičky, laser, elektrokauter, kryokauter
    - akutní dilatace samotným bronchoskopem
2. **Zavedení endobronchiálního stentu**
3. **Brachyterapie** (krátkodobé ozáření endobronchiálně zavedeným zářičem)

KONTRAINDIKACE

ABSOLUTNÍ:

Nespolupracující pacient

Těžká respirační insuficience

Těžké srdeční selhávání (AIM, arytmie)

RELATIVNÍ:

Poruchy koagulace (BAL je možné provést i při těžkém útlumu krvetvorby, ale biopsie ne)

KOMPLIKACE

1. **Krvácení** (při těžkém se ihned aplikuje ledový FR a vazopresin)
2. **Hypoxémie** (u pacientů s malou rezervou → nutné sledovat respirační parametry během výkonu)
3. **Vagové reakce** (synkopy, laryngospasmus)
4. **Iatrogenní perforace**

INTERVENČNÍ METODY

1. **Hrudní punkce** (indikována u všech výpotků – pod USG či CT kontrolou)
2. **Cílená biopsie pod CT kontrolou**
3. **Biopsie pleury pod USG kontrolou** (dnes se už nedělá)
4. **Thorakoskopie** (biopsie pleury, ošetřování hemothoraxu/empyému)
5. **Mediastinoskopie** (patologie mediastina, biopsie uzlin při BCA)

36. Idiopatické intersticiální pneumonie; Hypersenzitivní pneumonie; Systémová onemocnění pojiva s postižením plic

1. Idiopatické intersticiální pneumonie

= heterogenní skupina chorob **plicního intersticia**, které se vzájemně liší klinickým obrazem, radiologickými i histopatologickými nálezy a tím i terapií a prognózou.

- obraz intersticiální pneumonie mohou vyvinout i některá **systémová onemocnění pojiva** nebo **potransplantační imunopatologické stavy** (GvHD – po transplantaci plic či KD)
- **nejzávažnější** IIP je IPF **= Idiopatická plicní fibróza**
- dalšími IIP jsou např. AIP = Akutní intersticiální pneumonie, LIP = Lymfocytární intersticiální pneumonie, DIP = Deskvamativní intersticiální pneumonie atd…

IPF = Idiopatická plicní fibróza

Definice

IPF je **chronický fibrotizující intersticiální proces nejasné etiologie** vyskytující se u dospělých (nejčastěji ve středním věku).

- jedná se o **restrikční** chorobu plic se závažnou prognózou (medián přežití 3 roky)

Etiopatogeneze

není zcela jasná – uplatňuje se **uniformní patologická odpověď** na **infekční** i **neinfekční agens** → což vede k opakovanému poškození výstelky alveolů s následným **nekontrolovatelným jizvením.**

- zánět se může vyvinout až **sekundárně**.

Klinický obraz

1. (většinou pomalu) **progredující námahová** a později **klidová DUŠNOST**, ale mohou se vyskytnout i **akutní exacerbace** (život ohrožující)
2. Snížení fyzické výkonnosti (snadná unavitelnost)
3. Kašel
4. u ¾ P PALIČKOVITÉ PRSTY
5. V pozdějších stádiích – **cyanóza**
6. poslechový nález – **krepitus nad plicními bazemi (krepitus je pro plicní fibrózy typický!!! – zmínit ho)**

Diagnostika

stěžejní pro dg.: **radiologický** a **histopatologický** obraz!

1. anamnéza – postupně progredující dušnost + kašel
2. fyzikální vyšetření – paličkovité prsty, **krepitus** (= třaskání na konci inspiria) nad bazemi
3. RTG – zesílená cévní kresba až retikulace, později obraz plicní fibrózy s voštinovou plící
4. CT (přesnější) – obraz tzv. **UIP = obvyklé (usual) intersticiální pneumonie**
5. Funkční vyšetření plic – typické **restrikční** onemocnění (jako pneumonie) takže:
- ↓TLC, ↓↓VC, ↓↓FVC, ↓FEV1 **přičemž** Tiffenaův index je **normální** či **zvýšený**
- **snížení difuzní kapacity plic**, měřené za pomocí transfer faktor pro CO (TL_{CO}) → o více než 30%
- **snížené complience**, což se projeví na křivce tlak-objem

6. BAL = bronchoalveolární laváž – typicky **zmnožení granulocytů v BALT** (je-li naopak zmnožení lymfocytů – uvažujeme spíše nad exogenní alergickou alveolitidou)
7. Plicní biopsie (chirurgická/bronchoskopická kryobiopsie) – je spolu s radiologickým nálezem stěžejní (ale ne všichni P ji mohou podstoupit – u těch si musíme vystačit s BAL) – rovněž nalézáme obraz **UIP**

Terapie

CAVE! u IPF prakticky vůbec nejsou účinné KS, imunosupresiva a cytostatika – NEMĚLY BY SE POUŽÍVAT!

- vysokodávkované KS i.v. podáváme pouze u **akutní exacerbace** (která je až život ohrožující)

LV1: pirfenidon = blokuje fibrózu (tím že blokuje Smad protein, zajišťující translokaci TGF-β1 do jádra (asi fibroblastů)
- hlavní NÚ: fotosenzitivita kůže, anorexie, hepatotoxicita

další lék: **nintedanib** (tyrozin-kinázový inhibitor používaný i v onkologické indikaci; hl. NÚ: krvácení a průjem)

poslední LV: transplantace plic
paliativně: opiáty (tlumí dušnost), domácí kyslíkový přístroj (ale UPV jen zhoršuje fibrózu)

2. Hypersenzitivní pneumonie = EAA = Exogenní alergická alveolitida

Definice

EAA je difuzní postižení plic, které vzniká **po opakované inhalaci organických antigenů u geneticky predisponovaného jedince**.
- toto onemocnění má různé klinické formy (**akutní/chronickou**) a může vést až k **ireverzibilní fibróze**

Etiopatogeneze

podstatou je **hypersenzitivní reakce III. typu**: Inhalací do těla pronikají Ag (např. **Ag plísní, ze sena** atd…) → proti nim vznikají IgG Ab → Ab spolu s Ag vytváří IK, které jsou normálně vychytávány fagocyty (které mají R pro Fc fragment), ale **u geneticky predisponovaného jedince** → dochází k ukládání IK do tkání (do plic) → to vede k rozvoji zánětu a aktivaci komplementu

Klinický obraz

A) Akutní EAA – vyvíjí se **za 4 – 8 hod. od expozice Ag**
1. horečka, třesavka
2. slabost
3. cefalea, myalgie, artralgie
4. dušnost, tlak na hrudi, kašel
→ příznaky odezní do 24 – 48 hod.

B) Chronická EAA – vyvíjí se plíživě po opakované expozici malé koncentrace Ag
1. pomalu progredující námahová **dušnost, slabost, anorexie, hubnutí**
→ výsledkem může být až **PLICNÍ FIBRÓZA** → komplikace: cor pulmonale, respirační selhání

Diagnostika

- stěžejní je **anamnestický údaj o expozici**, **CT, BAL**, někdy biopsie
fyzikální vyšetření – nález krepitu bilat. na bazích + typické „kvíkoty“ (pískoty) + paličkovité prsty
- jinak viz výše (v BALT převažují **CD8+ T-ly**)
laboratoř: nález specifických IgG

Terapie

1. Identifikace a zamezení expozice antigenu
akutní EAA: KS
chronická progredující EAA: azathioprin či **mykofenolát-mofetil**

3. Sytémová onemocnění pojiva s postižením plic

- postižení plic je u systémových onemocnění pojiva poměrně časté a může určovat přežití P
nejčastěji u:
1. Systémové sklerodermie – u ní se NEJČASTĚJI vyvine plicní fibróza (a je i nejčastější příčina smrti)
2. Sjögrenova syndromu – cca 30 %
3. polymozitidy/dermatomyozitidy – cca 30 %
4.RA – u cca 20 % (většinou nebývá závažné)
5. SLE – obvykle nebývá závažné
6. Ankylozující spodylitidy – obvykle nebývá závažné

Systémová sklerodermie

- plicní postižení se vyskytuje hl. u P s **pozitivními ATA (Anti-Topoisomeras-Antibodies) = autoprotilátky proti topoizomeráze**

Terapie: základem jsou **KS,** dále kombinace s **imunosupresivy**, probíhají studie s pirfenidonem a nintedanibem

37. Oportunní infekce plic u imunokompromitovaných pacientů

Kdo jsou imunokompromitovaní pacienti?

= P s vrozeným či získaným imunodeficitem nebo na imunosupresivní terapii, a tedy s vyšším rizikem uplatnění patogenů s nízkou virulencí (tzv. oportunních patogenů)
- recidivující infekce mohou být prvním projevem imunodeficitu
- snížená imunitní odpověď **modifikuje KO** → i těžké infekce mohou probíhat **bez horečky** nebo naopak **horečka může být jediným projevem** ← je nutná včasná dg. a T

přirozená imunokompromitace: **věk nad 65 let, 3. trimestr gravidity, 1. týden po porodu**
získané imunodeficity: onkologičtí P (zejména hematoonkologičtí – CLL, MM), DM, imunosupresivní a biologická léčba (infliximab), P po splenektomii (hl. pneumokok a H. influenzae), P s AIDS, P s nefrotickým sy/popáleinami (ztráty IgG), kachektičtí P, stp. transplantaci KD P s aplastickou anémií…
vrozené imunodeficity: selektivní IgA deficit, Brutonova agamaglobulinemie, CVID, Di-Georgův sy…

Etiologie

Pneumocystis jiroveci
Candida albicans
Aspergillus fumigatus
Cryptoccocus neoformans
Nocardia asteroides
HSV, CMV*, VZV*
toxoplazmová pneumonie
Legionella pneumophila, TBC *a netuberkulózní mykobakteriózy****, Listeria monocytogenes***

Diagnostika obecně

1. anamnéza imunodeficitu (dle typu ID se dá usuzovat na pravděpodobnost etiologie)
2. fyzikální vyšetření
3. mikrobiologické vyšetření – sputum, hemokultura, BAL, transbronchiální biopsie plic, pleurální výpotek, sérologie, (průkaz Ag *Legionelly* v moči)
4. laboratoř: počet leu může být zvýšený s posunem doleva, ale u neutropenických je snížený, CRP
5. RTG S+P/ CT hrudníku

Terapie

Candidové infekce: **flukonazol** (ale C. crusei je primárně rezistentní ← na ni je účinný **vorikonazol**), **amfotericin B, flucytosin** (pouze v kombinaci s amfotericinem B), **echinokandiny = kaspofungin/mikafungin/anidulafungin**

Aspergillová pneumonie: **LV1: vorikonazol**

Pneumocystová pneumonie: **LV1: kotrimoxazol, LV2: pentamidin**

HSV: **valaciklovir**
CMV: **ganciklovir** (valganciklovir)

febrilní neutropenie s nízkým rizikem: aminopeniciliny + gentamicin nebo ciprofloxacin
febrilní neutropenie s vysokým rizikem: **cefoperazon/sulbactam** nebo **piptacin** + amikacin → přetrvávají-li teploty přidáme amfotericin B
- u ESBL pozitivních Klebsiell: **meropenem** (imipenem)

Pneumocystová pneumonie

- vyvolává **intersticiální zánět plic** s **rozšířením interalveolárních sept** (v nich jsou plazmatické bb. a lymfocyty)
- přenos kapénkami

KO: začátek je nespecifický (neklid, anorexie), **NEBÝVÁ kašel ani teplota!** Později se objevuje **tachypnoe, dyspnoe, cyanóza + chrůpky na plicích**

Diagnostika: RTG plic (bilat. pruhovité stíny intersticia + hyperinflace plic), **definitivní dg. až průkazem Pneumocystis** (po bronchoskopii, BAL, biopsii)

Febrilní neutropenie

= označení pro stav, kdy má P: **TT nad 38°C** (2x v průběhu 12 hod.) + **neutropenii pod 0,5 x 10^9/l**
- vzniká v prvních 2-3 týdnech po ChT či transplantaci KD
→ riziko infekce: **St. Au, pneumokoky, enterobakteriemi, Pseudomonas, kvasinkami, plísněmi**

+). 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 saprofyté 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 kulovitého 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) Parazitální 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
- alveolitis, 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

38. Alveolární krvácení a vzácná infiltrativní onemocnění; Eozinofilní plicní onemocnění; Lymfangioleiomyomatóza; Polékové postižení plic

1. Alveolární krvácení = Difuzní alveolární hemoragie

= obecné označení pro **klinický syndrom** charakterizovaný difuzním poškozením **plicních kapilár, arteriol** a **venul**, což vede k **výronu krve do alveolů** a **periferních DC**

- je to definováno **TRIÁDOU PŘÍZNAKŮ:**
  1. **hemoptýza**
  2. **anémie**
  3. **progresivní hypoxemie**

- nejčastější příčiny tohoto syndromu jsou především systémové vaskulitidy:
  1. **Granulomatóza s polyangitidou** (Wegenerova granulomatóza)
  2. **Goopasteurův syndrom** – AIO s tvorbou autoAb proti BM glomerulů a alveolárních kapilár
  3. **Mikroskopická polyangitida** (mikroskopická forma polyarteritis nodosa, dominuje postižení ledvin s mikrohematurie a malou proteinurií)
  4. **Systémové choroby pojiva**

- při BAL nacházíme **siderofágy** a **hemoragické zbarvení BALTe**

Granulomatóza s polyangitidou (Wegenerova granulomatóza)

= chronická granulomatózní **nekrotizující vaskulitida** nejasné etiologie

- postihuje hlavn; **respirační systém** a **ledviny** (méně i jiné orgány – kůži, klouby, oči, srdce, NS)

KO: 3 formy:
1. **postižení HCD a DCD** – chronická rhinosinusitida, epistaxe, mediotitidy, poruchy sluchu, kašel, hemoptýza, dušnost, bolest na hrudi
2. **časná systémová forma**
3. **generalizovaná forma**

Diagnostika: **průkaz ANCA** (nejčastěji cANCA, méně pANCA), radiologický nález, BAL (viz výše), plicní biopsie (granulomy s nekrózou a vaskulární změny)

Terapie: základ = **KS + cyklofosfamid**, dále metotrexát, rituximab (Ab proti CD20 (B-ly)) a další imunosupresiva

2. Eozinofilní plicní onemocnění

1. Eozinofilní granulomatóza s polyangitidou = syndrom Churg-Straussové

= vzácné onemocnění charakterizováno: **astmatem, hypereozinofilií** v periferní krvi i tkáni, **nekrotizující vaskulitidou** a **granulomy**

- má 3 stádia:
1. **alergické projevy** – alergická rhinitis s nosními polypy, AB
2. **eozinofilie v krvi i tkáni** – hl. s postižením plic (eozinofilní plicní infiltráty, výpotek s eozinofilií)
3. **systémová vaskulitida** – s postižením plic, ledvin, srdce aj.

laboratoř: **průkaz ANCA** (většinou pANCA, méně cANCA), eozinofilie, ↑IgE, ↑FW

Terapie: KS + imunosupresiva

2. Chronická eozinofilní pneumonie

- kašel, dušnost, horečka, ztráta hmotnosti, eozinofilie v krvi i plicních infiltrátech
- onemocnění dobře reaguje na KS, ale má sklon k recidivě

3. Akutní eozinofilní pneumonie

- rychle progredující dušnost a respirační insuficience, ale také dobrá odpověď na KS

4. Alergická bronchopulmonálzní aspergilóza

- nejčastěji jako komplikace AB a CF → terapie KS (NE antimykotika)

3. Lymfangioleiomyomatóza

= vzácné **progresivní** plicní onemocnění **neznámé etiologie**, které postihuje **hlavně ženy**

- dochází u něj k **infiltraci plic BUŇKAMI HLADKÉ SVALOVINY**
- nejčastějšími projevy jsou: **progresivní dušnost** a **pneumothorax**

- na CT nacházíme **tenkostěnné cysty**
- kauzální terapie **inhibitory mTOR** (rapamycin)

4. Polékové postižení plic

- stovky léků mohou postihovat plíce, ale většinou se jedná o **reverzibilní poškození** (alespoň pokud je to včas rozpoznáno a léky jsou vysazeny)

nejčastější:
1. **amiodaron**
2. **cytostatika** (bleomycin)
3. **imunosupresiva** a **protizánětlivé l. (metotrexát**, tacrolimus/sirolimus, sulfasalazin, penicilamin**)**

KO je variabilní, většinou kašel, dušnost, případně bolest na hrudi ← vznikající po nasazení léků
Diagnózu stanovíme většinou na základě anamnézy a radiologického vyšetření
Terapie: vysazení léku + KS (dle závažnosti)

39) 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
- mykobaktérium 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 mykobaktéria 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 progrese nebo reaktivace primární tuberkulózy → podkladem je **perzistence** mykobaktérií, **jejich replikace** → mykobaktéria 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** → ↑ únavnost, pocení, ↓ tělesné hmotnosti, 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 skeletu – nejčastěji v oblasti páteře – zborcení skeletu
- GIT – ileocékální oblast, imituje apendicitidu
- postižení ledvin – pyonefróza s hematurií
- postižení kůže – ulcerace podkožních uzlin nebo kostí
- peritonitida
- perikarditid

» *diagnóza:*

- jednoznačnou dg. je **izolace mykobaktérií v různých materiálech** (hlavně sputum, popř. bronchiální sekret), které se vyšetřují mikroskopicky po speciálním barvení (dle ***Ziehl-Nielsena***) nebo za použití **fluorescence** → průkaz acidorezistentních tyček
- 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 nález - 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 - nález **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** (Benemicin, 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 (prednizon 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, rifamficin 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**

chemoprofylaxe 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 **čtyřkombinaci 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

» mykobakterióza

- plicní onemocnění, které je způsobeno velkým počtem acidorezistentních baktérií jiných než Mycobacterium tuberculosis → pro tyto bacily jsou různá označení jako atypická, netuberkulózní, anonymní mykobaktéria
- *etiologie:*
  Mycobacterium kansasi
  Mycobacterium avium-intracellulare
  Mycobacterium xenopi
- **nebyl prokázán interpersonální přenos** → zdrojem je zevní prostředí, zejména půda a voda
- brána vstupu: plíce → mikroorganismy kolonizují pouze tracheobronchiální strom nebo způsobují progresivní plicní chorobu
- *klinický obraz:*
  - *klinická symptomatologie + RTG obraz jako u klasické tbc*
  - vzniku mykobakteriózy napomáhají patologické změny v plicním parenchymu (konióza, neoplastický proces) a deficit imunity
- *diagnóza:* izolace a identifikace daného patogenu → nutné opakovaný průkaz ze sputa v kombinaci s patologickým RTG nálezem, popř. nález histologický z postižené tkáně
- *terapie:*
  - **kombinace INH 300 mg + rifampicin 600 mg + etambutol 15 mg/kg denně + streptomycin 1g 2x týdně**
  - délka terapie je oproti klasické tbc delší – **24 měsíců**
  - při jednostranných, lokalizovaných procesech je možné zvážit plicní resekci
  - ale zařazují se i jiná ATB (makrolidy, fluorochinolony...), názory na léčbu nejsou jednotné

» tuberkulóza nitrohrudních uzlin

- patří do rámce primární tuberkulózy → **postižení převážně hilových uzlin** → onemocnění dříve spíše dětského věku, můžeme se s touto formou tbc setkat ale i u dospělých rasově predisponovaných osob, kde zvětšení hilových uzlin t RTG obrazu se přisuzuje jiné příčině než tbc
- **tuberkulózní etiologii uzlinové afekce podporuje event. vznik parahilózní infiltrace jako známky lymfadenobronchiální perforace s bronchogenní diseminací** → lze tedy očekávat i pozitivní nález acidorezistentních tyček ve sputu, o lymfadenobronchiální **perforaci** je možné se přesvědčit bronchoskopií, někdy je ovšem nutné nález upřesnit až histologicky z uzliny odebrané při mediastinoskopii

2. Netuberkulózní mykobakteriózy

Definice
NTM jsou chronická zánětlivá onemocnění vyvolaná různými podmíněně patogenními (též oportunními/atypickými) mykobakteriemi
- nejčastěji postihují plíce (v 90%), LU, kůži a měkké tkáně
Epidemiologie
- rezervoárem NTM jsou půda, prach, živočichové (dobytek, drůbež, prasata), zelenina, mořské vodní plochy
- způsob přenosu: hl. inhalačně (méně inokulací, alimentárně) (interhumánní přenos NEBYL POPSÁN)
Etiologie
- V ČR nejčastějšími původci jsou bakterie M. avium komplex (často hodně rezistentní!) a M. kansasi
 - jedná se o oportunní patogeny – tedy uplatňují se u imunokompromitovaných P
 - nepříjemností je, že jsou značně rezistentní vůči antituberkulotikům
Klinický obraz
NESPECIFICKÝ: dlouhodobý produktivní kašel (někdy s hemoptýzou), dušnost, únava, noční poty, subfebrilie až horečka, úbytek hm.
Diagnostika
- na NTM musíme pomýšlet u imunokompromitovaných P a P s chron. onemocněním plic
podobná (anamnéza (rizikové koníčky – akvaristika, chov ptáků), fyzik – ↑LU, kožní eflor. jinak nic moc poslech., RTG je základ, potom CT a mikrobiologie!, histologie)

Terapie
- obdobně antituberkulotika, délka cca 12 měs, u některých agens je možné klasická antituberkulotika, ale jiné vyžadují iniciálně rezervní antituberkulotika – PROTO JE STĚŽEJNÍ KULTIVAČNÍ PRŮKAZ!

40) CHRONICKÁ OBSTRUKČNÍ PLICNÍ NEMOC

Preventabilní a léčitelné chronické onemocnění dýchacích cest spojené s ne zcela reverzibilní, typicky progredující bronchiální obstrukcí a abnormální zánětlivou odpovědí na škodlivé částice nebo plyny.

- *abnormální zánět spočívá v tom, že porucha se neobjeví u každého člověka vystavenému škodlivému agens*
- mimoplicní poškození se může objevit hlavně v **kardiovaskulárním** a **muskuloskeletálním systému**
- CHOPN lze považovat za prokázanou **prekancerózu** (ale riziko malignity nekoreluje s tíží obstrukce)
- v průběhu nemoci jsou charakteristické **exacerbace** (akutní zhoršení kašle, dušnosti či dalších příznaků)

EPIDEMIOLOGIE

Prevalence je asi 12% obyvatel planety (ČR okolo 8%) – jedna z hlavních příčin světové morbidity

- **CHOPN má 20-50% kuřáků**
- **25% osob nad 40 let má alespoň stádium I CHOPN**
- u nás i ve světě významně poddiagnostikované (více než 50%)
- v roce 2020 bude CHOPN na 3. místě úmrtí za ICHS a CMP

ETIOPATOGENEZE

Podstatou je vystupňovaná a prolongovaná neutrofilní zánětlivá reakce geneticky predisponovaného organismu na dlouhodobou inhalační expozici škodlivých částic. Hlavním rizikovým faktorem je kouření.

ENDOGENNÍ FAKTORY

1. **Deficit alfa1-antitrypsinu** (převaha elastáz oproti antiproteinásám)
2. **Expozice kouření matky prenatálně**
3. **Délka života (senilní emfyzém)**

FAKTORY PROSTŘEDÍ

1. **Tabákový kouř (80%) aktivně i pasivně** (důležité genetické predispozice, zejména cytochromu P450)
2. **Profesní prachy a chemikálie** (způsobují 20% CHOPN u kuřáků a 30% u nekuřáků)
3. **Znečištění bytového ovzduší**
4. **Opakované infekce DC**

PATOFYZIOLOGIE

1. **Neutrofilní zánět** → uvolňování proteáz a elastáz, degranulace, oxidační stres
   - epitel a alveolární makrofágy v reakci na škodlivé částice exprimují cytokiny (IL-6, IL-8, IL-12, TNFα, INFγ)
   - dochází k aktivaci T_H1 a T_H17 lymfocytů, které aktivují neutrofilní zánět
2. **Porušení rovnováhy protáz – antiproteáz**
3. **Oxidační stres** (jednak z buněk zánětu, ale zároveň i v cigaretovém kouři je 10^{17} radikálů)

Výsledkem spirála smrti: zánět → hypersekrece hlenů → obstrukce → zahlenění → exacerbace → destrukce

- dochází také k rozvoji **plicní hypertenze** (až cor pulmonale) v důsledku IST depozit a destrukce + remodelace cév
- terminálně se objevuje **chronická respirační insuficience** (typicky II. typu – hyperkapnická)

*V dnešní době je návrat k tzv. **holandské hypotéze** z roku 1961, která zahrnovala CHOPN i astma bronchiale pod termín chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc (CHOBPN) – mezi CHOPN a astma je úzký vztah a vývoj se liší na základě genetických predispozic a faktorů zevního prostředí. U astmatu prevažuje chronický zánět charakteru **„dentritické buňky → TH2 + TH17 → B-lymfocyty, eozinofily, bazofily“** a u CHOPN naopak **„makrofágy → TH1 + TH17 → neutrofily“.** V dnešní době existuje klinická **diagnóza překryvu obou nemocí**.*

CHRONICKÝ SYSTÉMOVÝ ZÁNĚTLIVÝ SYNDROM (CHSZS)

Systémový zánět vysvětlující systémové manifestace a komorbidity CHOPN. Pro dg. stačí 3 z kritérií:

- věk nad 40 let, kuřácká nálož 10 packyears a více, funkční dg. CHOPN
- srdeční selhávání, metabolický syndrom, vyšší CRP

KLINICKÝ OBRAZ

PLICNÍ PŘÍZNAKY

Chronický kašel s vykašláváním sputa (obvykle první příznak, u čistého emfyzému ale kašel dominantní není)
Progredující dušnost (námahová → klidová) → snížená tolerance fyzické námahy

- při progresi známky respirační insuficience
- pro popis dušnosti se využívají modifikované škály **mMRC** (Medical Research Council) či **CAT**

Pískoty a vrzoty (častěji u astmatu, u CHOPN typicky ve stádiu III. a IV. – C/D)

MIMOPLICNÍ PŘÍZNAKY A KOMORBIDITY

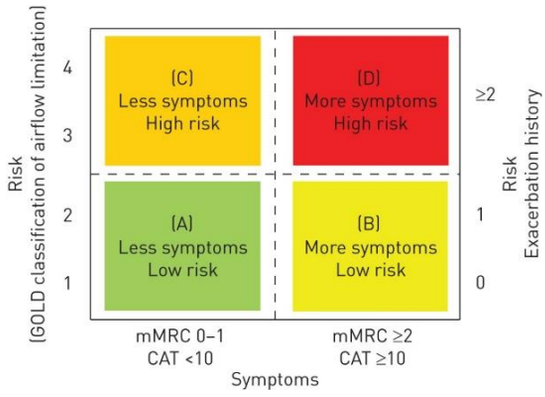
Systémové manifestace: kachexie, atrofie svalů
Kardiovaskulární systém: hypertenze, ICHS, cor pulmonale
Endokrinní systém: osteoporóza, DM 2. typu, metabolický syndrom
Psychiatrické komorbidity: úzkosti, deprese, poruchy spánku
Jiné: anémie *(při dlouhodobé hypoxémii bude naopak přetrvávat polycytémie)*

KOMBINOVANÁ KLASIFIKACE DLE GOLD 2017 A STANDARDU ČR 2016

Dělí CHOPN na čtyři kategorie (A,B,C,D) dle spirometrické klasifikace (post-BD FEV_1), **příznakového skóre** (dle dotazníku CAT či stupnice dušnosti mMRC) **a frekvence exacerbací za poslední rok.**

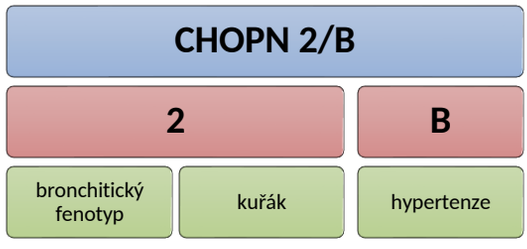
- k tomu se přiřazuje dominující fenotyp, rizikové faktory a komorbidity
- **Příklad: CHOPN 2/B, bronchitického fenotypu s hypertenzí**
  (se stupněm obstrukce GOLD II, výraznými příznaky a nižším rizikem)

FEV_1/FVC < 0,7 = předpoklad pro dg. CHOPN
GOLD I: post-BD FEV_1 < 80% n.h.
GOLD II: FEV_1 > 50%
GOLD III: FEV_1 > 30%
GOLD IV: FEV_1 < 30%



FENOTYPIZACE CHOPN

Emfyzematický fenotyp	dušnost bez expektorace HRCT/TL_{CO} známky emfyzému
Bronchitický fenotyp	nehnisavé sputum ve více než třech měsících za rok v posledních dvou letech
Bronchiektatický fenotyp	každodenní hnisavé sputum, občas s příměsí krve HRCT nález bronchiektázií
Fenotyp plicní kachexie	BMI < 21 bez zjevné příčiny
Fenotyp frekventní exacerbace	akutní exacerbace léčené kortikoidy více než 2x/rok
ACO (asthma-COPD overlap; dříve ACOS)	dvě hlavní + jedno vedlejší / jedno hlavní + dvě vedlejší
	Hlavní kritéria: • pozitivní BDT (vzestup FEV_1 > 15% + > 400ml) • ↑ FeNO > 45-50 ppb • eozinofilie v periferní krvi • anamnéza astmatu
	Vedlejší kritéria: • pozitivní BDT (vzestup FEV_1 > 12% + > 200ml) • zvýšení celkového IgE • atopická anamnéza



DIAGNOSTIKA

Klinická dg. CHOPN: respirační příznaky (kašel, dušnost, expektorace) + anamnéza inhalačních rizik + obstrukce

INTERNÍ VYŠETŘENÍ

1. Anamnéza (kašel, klidová a námahová dušnost, kouření či inhalace toxických látek)

2. Fyzikální vyšetření

- **vyšetření plic:** hypersonorní poklep, oslabené dýchání, prodloužený výdech, inspirační postavení, pískoty, vrzoty
- **poslech srdce**: akcentace 2. ozvy
- **příznaky cor pulmonale** (otoky, hepatomegalie, ↑náplň krčních žil)
- **pink-puffer** – soudkovitý hrudník / **blue bloater** – otoky a cyanóza

FUNKČNÍ VYŠETŘENÍ PLIC

Spirometrické vyšetření křivky průtok-objem (F-V) + bronchodilatační test

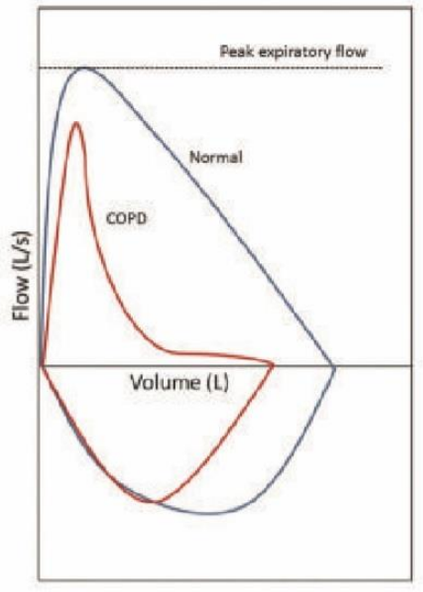
- **Tiffeneaův index FEV_1/FVC pod 0,7** (průkaz obstrukce)
- **post-BD FEV_1 < 80%**
- **negativní bronchodilatační (BDT) test**
  - pokud dojde k normalizaci plicní funkce, je nutné pomýšlet na ACOS či čisté astma (pozitivní test = zvýšení FEV_1 > 12% a > 200ml)
  - bazální spirometrie → inhalace 400 µg salbutamolu → za 15-30m opakovat
- **bodypletysmografie** (změříme míru hyperinflace – IC/TLC)
- **TL_{CO}** (u CHOPN typicky snížen, dobře koreluje s tolerancí zátěže)
- **testy tolerance 6-minutové chůze (6MWD)** – nespecifické, ale prognostické *(viz. BODE index mortality)*
  - podmínkou je chodba dlouhá nejméně 30m
  - měří se vzdálenost, kterou pacient ujde za 6 minut (pokud pacient nemůže, tak se zastaví, a pokračuje až bude moct do celkové doby šesti minut) – u 40 letého pacienta je norma minimálně 600m
  - během testu se monitoruje stupeň dušnosti dle Borgovy škály, TK, TF, saturace
- **FeNO** – tabákový kouř snižuje produkci endoteliální NO-syntázy → sníženo
  - u těžkých forem a při exacerbaci může být vyšší (zánět ↑hladinu indicibilní NO-syntázy)
  - FeNO > 45-50 ppb je jedním z kritérií pro dg. ACOS

ZOBRAZOVACÍ METODY

Jen pomocné, pro samotnou diagnózu nestačí.

- **RTG ZD + boční** – nález emfyzému (štíhlý srdeční stín, difúzní projasnění, nízce postavená bránice, šavlovitá trachea), cor pulmonale, plicní hypertenze
- **HRCT** – zobrazení typu emfyzému, bronchiektázií + dif. dg.

FIGURE 2: FLOW VOLUME LOOP FOR A NORMAL PATIENT (BLUE LINE) AND A COPD PATIENT (RED LINE)



DALŠÍ DOPORUČENÉ VYŠETŘENÍ

1. **Laboratorní vyšetření**
   - **KO** – anémie X polycytémie (kompenzace chronické hypoxémie)
     - neutrofilie svědčí pro těžší systémové projevy
     - eozinofilie u ACOS
   - **iontogram** – často hypokalémie při RI, může ji prohloubit terapie KS!
   - **znaky zánětu**
     - **CRP -** ↑hladina je negativní prediktor morbidity
     - **IL-6, IL-8, nově se zkouší biomarkery CC-16 a SAA**
   - **hladina A1AT** – indikováno u všech nemocných s CHOPN 1x za život
     - normální hladina 0,78 – 2,0 g/l, pod 20% svědčí pro homozygotní deficit A1-AT
2. **EKG** – základní dif. dg. dušnosti, postupně se objevují známky cor pumonale
3. **Vyšetření plicní hypertenze** (10% pacientů s těžkou CHOPN)
   - echokardiografie s Dopplerem
   - RTG hrudníku (dilatace truncus intermedius nad 16mm)
   - angiografie či V/Q scan (nutné před operačními zákroky plic)

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA CHOPN

Bronchiální astma (fenotyp ACOS stírá rozdíly, hledáme atopii, eosinofilii, pozitivní BDT)
Srdeční selhávání (krepitus, chrůpky při bazích, městnání na RTG, chybí obstrukce na spíře)
Tuberkulóza plic (infiltrace nebo nodulární léze na skiagramu, mikrobiologická konfirmace)
Bronchiektazie (expektorace ↑objemu sputa, hemoptýza, laboratorní známky infekce, CT vyšetření)
Obliterující bronchiolitida (mladší nekuřáci, anamnéza RA či expozice plynů, hyperdenzní okrsky na CT)
Difúzní panbronchiolitida (asijští nekuřáci, téměř všichni mají chronickou sinusitidu, HRCT nález)

Variable	Points on BODE Index			
	0	1	2	3
FEV_1 (% of predicted)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
6MWT (m)	≥ 350	250-349	140-249	≤ 149
MMRC Dyspnoea Scale	0-1	2	3	4
BMI ($kg.m^{-2}$)	>21	≤ 21		

FEV_1% pred: Predicted amount as a percentage of the Forced Expiratory Lung Volume in One Second; 6MWD: Six-Minute Walking Distance; MMRC: Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale; BMI: Body Mass Index.

MONITORING PACIENTA S CHOPN

Sledují se tři modality:

1. **Tíže nemoci** (FEV_1, IC/TLC, 6MWD, krevní plyny, komorbidity)
2. **Aktivita nemoci** (kuřácký stav, roční deklinace FEV_1, počet exacerbací, BMI, biomarkery zánětu)
3. **Dopad na pacienta** (CAT či MRC škály dušnosti, denní aktivity – např. krokoměr)

LÉČBA STABILIZOVANÉ CHOPN

Hlavními cíli je zmírnění příznaků, prevence vývoje nemoci, zvýšení zdatnosti a zabránění vzniků komplikací:

1. **eliminace inhalačních rizik**
2. **paušální léčba**
3. **fenotypicky cílená léčba**
4. **léčba respirační insuficience**
5. **léčba terminální CHOPN** (předpokládaná délka života < 6 měsíců s klidovou dušností, BODE index 7-10)

ELIMINACE RIZIK

1. **Ihned eliminace kontaktu s tabákovým kouřem ve všech podobách**
   - **vareniklin – $\alpha_4\beta_2$ parciální agonista nikotinových receptorů CNS**
     - zabraňuje abstinenčním příznakům a znemožní pocit odměny po cigaretě
     - nepodává se náhradní nikotinová léčba
   - **bupropion –** antidepresivum, podává se náhradní nikotinová léčba (náplasti, žvýkačky)
2. **Vakcinace proti chřipce a pneumokokům**

PAUŠÁLNÍ LÉČBA FARMAKOLOGICKÁ

Indikována u všech nemocných bez ohledu na fenotyp. NARKOTIKA A SEDATIVA JSOU KONTRAINDIKOVÁNA!

1. **inhalační bronchodilatancia s dlouhodobým účinkem**
   - **LABA** – formoterol, salmeterol
   - **U-LABA** – indakaterol *(jedna z nejlepších věcí dle prof. Marela, nastupuje do 5m a vydrží 24h)*
   - **LAMA** – aclidinium
   - **U-LAMA** – tiotropium
2. **inhalační bronchodilatancia s krátkodobým účinkem mají pozici úlevových léků**
   - **SABA** – salbutamol, klenbuterol, fenoterol
   - **SAMA** – ipratropium
3. **terapie komorbidit** (ICHS, fibrilace, srdeční insuficience, hypertenze, diabetu, osteoporózy)

PAUŠÁLNÍ LÉČBA NEFARMAKOLOGICKÁ

Pravidelní aerobní aktivita (nejlépe chůze)

Respirační fyzioterapie: edukace, léčebná rehabilitace, ergoterapie, nutriční podpora, kondiční cvičení

FENOTYPICKY CÍLENÁ LÉČBA

Využívá se typicky u pacientů s vyhraněným fenotypem (typicky u kategorií B a D):

- **protizánětlivé léky** (IKS, iPDE4, azithromycin, teofyliny, antileukotrieny)
- **antibiotika u fenotypu bronchiektázií / frekventní exacerbace**
- **mukolytika** (N-acetylcystein, mesna, erdostein – mají i antioxidační a protibakteriální účinky)

Emfyzematik	Bronchitik	Bronchiektázie	Plicní kachexie	F. exacerbace	ACOS
Substituce A_1ATT teofylin Chirurgická léčba	**Mukolytika iPDE4 azithromycin**	**Mukolytika iPDE4 azithromycin**	**Anabolika Nutriční podpora Silový trénink**	**IKS + LABA Mukolytika azithromycin iPDE4**	**IKS + LABA teofylin LTRA**

CHIRURGICKÉ OPERACE

Bulektomie (indikací je bula s objemem 1/3 hemithoraxu)

Bronchoskopická volumredukce (BVR)

- instalace jednosměrného ventilu do bronchu → emfyzémem postižený lalok kolabuje
- musí se provést analýza HRCT, jinak díky kolaterální ventilaci hrozí selhání léčby

Volumredukční operace (LVRS)

- **Indikace**: FEV1 < 25-35% n.h., převažující emfyzém v horních lalocích, RV > 200% n.h.
- **Kontraindikace**: věk nad 75 let, nikotinismus, dostatečná tolerance zátěže

LÉČBA RESPIRAČNÍ INSUFICIENCE

1. **Oxygenoterapie** (prevence hypoxicky podmíněné plicní hypertenze)
   - **krátkodobá** – při hypoxémii u akutní exacerbace
   - **DDOT** – při chronické respirační insuficienci *(ale pozor na chronickou hyperkapnii – viz. RI)*
     - cílem je udržet P_aO_2 > 8,0 kPa
     - **Kontraindikace**: kuřák, dušnost bez hypoxémie, progrese hyperkapnie při aplikaci kyslíku
2. **Transplantace plic** (30-40% všech transplantovaných představují CHOPňáci)
   - **Indikace:** těžká forma CHOPN s prognózou menší než 2-3 roky přes vhodnou léčbu, BODE 7-10
3. **Paliativní péče dušnosti v terminálních stádiích** (narkotika, sedativa)

AKUTNÍ EXACERBACE CHOPN

Náhle nebo pozvolna rozvíjející se akutní příhoda v průběhu nemoci charakterizována změnou obvyklé dušnosti, kašle a/nebo vykašláváním nad obvyklé každodenní kolísání těchto potíží.

- **Časté exacerbace:** více než dvakrát ročně
- **Těžká exacerbace:** splnění jednoho nebo více z kritérií
    - změna vědomí (spavost, somnolence, zmatenost, neklid)
    - dechová frekvence > 25/min
    - tachykardie > 110/min
    - pokles vrcholového výdechového průtoku (PEF) < 100l/min
    - pokles FEV_1 < 1,0 l
    - **může přejít v akutní respirační insuficienci → indikace k přijetí na JIP/ARO (ventilační podpora)**

ETIOLOGIE EXACERBACÍ

Podíl infekční a neinfekční etiologie exacerbací je přibližně 1:1

1. **Infekce DCD** (bakterie i viry)
    - pro **bakteriální exacerbaci** svědčí těžký nárust dušnosti, expektorace většího objemu sputa (až purulentního charakteru), febrilie, leukocytóza s posunem doleva, ↑CRP a prokalcitonin
        - dělí se dle potencionálního agens do 3 rizikových skupin:
            - **A** (lehká exacerbace): H. influenzae, S. pneumoniae, Moraxella, Chlamydophila
            - **B** (středně těžká): rezistentní kmen S. pneumoniae, Klebsiella, Escherichia., Proteus
            - **C** (těžká exacerbace): riziko infekce P. aeruginosa (pacienti na UPV)
            - **rizikové faktory:** věk, kouření, délka nemoci, stadium 3-4 obstrukce, ↓tolerance zátěže
    - **virové exacerbace** jsou typicky lehké (50% rhinoviry), ovšem zvyšují náchylnost na sekundární bakteriální infekci
2. **Znečistění ovzduší**
    - inhalace hrubozrnných částic je horší než jemných částic (obecně smog je průser)
    - znečištění interiéru – topení či vaření (oxid siřičitý, CO2, saze), stavební materiály (formaldehyd, čistící prostředky)
3. **Přerušení léčby**
4. **Léky** (sedativa, narkotiky, NSA a ASA a neselektivní beta-blokátory u pacientů s ACOS)

PATOFYZIOLOGIE

Dochází k amplifikaci zánětu a edému sliznice → zhoršuje stagnaci hlenu → zhoršuje obstrukci

- zmnožuje se počet neutrofilů, T-lymfocytů, makrofágů ale i eozinofilů (včetně ECP a MPO)
- rezistence se kompenzuje hyperinflací, která však zvyšuje práci inspiračních svalů → ↓efektivita
  → hrozí vyčerpání dýchacích svalů!

KLINICKÝ OBRAZ EXACERBACE

Vystupňování příznaků (zejména dušnosti, případně kašle):

- **dechový vzor** se mění na rychlý a povrchový
- **zapojení pomocných dýchacích svalů**
- **akutní hypoxémie a centrální cyanóza** (přechod do akutní RI)
- **vznik periferních otoků**
- **hemodynamická nestabilita**
- **omezení čilosti až snížené vědomí**

Kritéria hospitalizace:

- **klidová dušnost**
- **cyanóza, otoky**
- **selhání iniciální léčby**
- **arytmie**
- **vysoký věk a komorbidity**

Hospitalizace na JIP:

- **neurologické projevy**
- **progredující RI**
- **potřeba UPV**
- **acidóza**
- **těžká hypotenze**

DIAGNOSTIKA

1. **Anamnéza, komorbidity, symptomy!!!**
2. **Laboratorní vyšetření** (KO, CRP, FW, prokalcitonin)
3. **Nutno zjistit hodnoty krevních plynů → PaO2 < 8 kPa + SaO2 < 90% svědčí pro respirační insuficienci**
    - pokud se navíc přidá i hyperkapnie, tak se jedná o život ohrožující stav!
4. **RTG** (pneumonie, výpotek?)
5. **Verifikace diagnózy spirometrií ani měřením PEF není doporučeno**

DIF. DIAGNOSTIKA EXACERBACE

PNO, pleurální výpotek
Plicní embolie
Srdeční arytmie
Zlomeniny žeber

LÉČBA AKUTNÍ EXACERBACE

1. **Lékem první volby jsou inhalační bronchodilatancia (SABA, SAMA a kombinace)**
2. **Systémové KS** (pokud stav nereaguje na bronchodilatační léčbu)
    - 30-40mg prednisonu
    - methylprednisolon 160mg
    - *pokud exacerbace nereaguje na ani na KS, tak hospitalizovat*
3. **Oxygenoterapie** (při hypoxémii) – kyslíkové brýle s průtokem 0,5 – 4l/min
4. **Inhalace směsi helia s kyslíkem** (Heliox) – snižuje dechovou práci snížením odporu dýchacích cest
5. **Mukolytika** (při obtížné expektoraci)
6. **Antibiotika 3-7 dní při bakteriální exacerbaci**
    - **skupina A** (mírná exacerbace bez rizikových faktorů pro progresi): aminopeniciliny, tetracykliny, kotrimoxazol
    - **skupina B** (středně těžká exacerbace): co-ampicilin, fluorochinolony, cefalosporiny III. generace
    - **skupina C** (těžká exacerbace): fluorochinolony ve vysoké dávce, antipseudomonádové ATB

KRITÉRIA ZVLÁDNUTÉ EXACERBACE

Nutné splnit všechna kritéria:

1. klinická stabilita nemocného po dobu 12-24h
2. stabilita krevních plynů po dobu 12-24h
3. podávání SABA není nutné častěji než po 4h
4. stejná tolerance fyzické zátěže jako před exacerbací

DEFICIT A1-ANTITRYPSINU

Hereditární porucha způsobena vrozenými varientami alel pro gen α1-antitrypsinu. Klinicky se nejčastěji projevuje při homozygotní kombinaci alely Z (Pi*ZZ) v časné dospělosti jako plicní emfyzém s maximem v dolních lalocích a jaterní cirhóza. Normální alely jsou M (Pi*MM). Patologické alely jsou S a Z.

- **α1-antitrypsin je inhibitor proteináz patřící mezi proteiny akutní fáze**
- **jeho cílem je zejména inhibice neutrofilní elastázy** (k rozvoji emfyzému výrazně přispívá kouření)
- **o deficitu hovoříme při hladinách < 30% (< 0,5 g/l) –** prakticky jen u Pi*ZZ, vzácně u heterozygotů Pi*SZ

DIAGNOSTIKA

Na deficit pomýšlet u osob s časným nástupem CHOPN (pod 50 let)

1. **Funkční vyšetření plic** (obstrukční porucha, pokles TL_{CO}, hyperinflace)
2. **Abdominální sonografie a laboratoř jater**
3. **HRCT hrudníku** (panlobulární emfyzém s převahou v dolních částech plic)
4. **Kvantitativní analýza AAT v plazmě** (spolu s CRP – pokud je zvýšené, tak je vhodné opakovat vyšetření po vyloučení infekce)
5. **Fenotypická analýza → genotypizace**

TERAPIE

1. **Absolutní eliminace styku s kouřením**
2. **Standartní inhalační a rehabilitační terapie CHOPN**
3. **Substituční léčba** (při FEV_1 35-60%) - provádí Pneumologická klinika v Thomayerově nemocnici v Praze
4. **Bronchoskopické volum-redukující výkony**
5. **Chirurgická léčba** (transplantace plic, vzácně jaterní transplantace)

PROGNÓZA

U osob s prokázaným deficitem se doporučuje pravidelné sledování plicních funkcí (1x ročně)

- **FEV_1, TLCO, 6MWD**
  - homozygoti mají roční pokles FEV_1 až o 100 – 110ml
  - u aktivních kuřáků ještě víc
- **respirační kvalita života** (SGRQ)
- **v rámci klinických studií se dělá HRCT s monitoringem denzity plicní tkáně**

41) ASTMA BRONCHIALE

Chronické zánětlivé onemocnění DC charakterizované bronchiální hyperaktivitou. V rámci chronického zánětu se uplatňují buněčné elementy (T_H2 lymfocyty, B-lymfocyty, mastocyty, eozinofily) a humorální mediátory (prostaglandiny, leukotrieny, interleukiny). Zvýšení intenzity trvalého zánětu může vést k exacerbaci.

- **projevuje se opakovanými záchvaty hvízdavého dýchání, kašlem, dušností a svíráním na hrudi**
- **patří mezi obstrukční plicní onemocnění (↓FEV1/FVC)**
  - **na rozdíl od CHOPN je obstrukce plně či částečně reverzibilní**
  - chronicky dochází vlivem zánětu k remodelaci dýchacích cest (hypertrofie svaloviny, ztluštění BM)
  - tloušťka BM je měřítkem remodelace dýchacích cest *(ale nebudeme mu dělat každej rok biopsii žejo)*

EPIDEMIOLOGIE

Odhaduje se na 300 milionů osob celosvětově (v ČR je prevalence 10% - u dětí až 15%)

- **mortalita je nízká** (za posledních 8 let v ČR kolem 100 osob)
- **vysoká koincidence astmatu a alergické rhinitidy** (80% pacientů s astmatem) **a atopické dermatitidy**
  - „v ČR je každý čtvrtý alergik, každý osmý má alergickou rýmu, každý patnáctý astma“
  - 40% dospělých astmatiků jsou kuřáci!

KLASIFIKACE ASTMATU

1. **Klasifikace dle fenotypu**
2. **Klasifikace dle úrovně klinické kontroly**
3. **Klasifikace dle tíže** (na základě nejnižšího stupně intenzity léčby k udržení nejlepší úrovně kontroly)
4. **Endotypická klasifikace** (specifický biologický mechanismus na základě 7 parametrů)

AD. 1. KLASIFIKACE DLE FENOTYPU

	Eosinofilní atopické astma	Eosinofilní neatopické astma	Neeosinofilní astma
Eosinofilie	+ až ++	++ až +++	0
Alergie	vždy, často rodinný výskyt	většinou ne	zpravidla ne
Hlavní buňky	mastocyty, eozinofily	eozinofily	neutrofily
Začátek obtíží	častěji v dětství	v dospělosti	spíše v dospělosti
Tíže astmatu	častěji lehčí	převažují těžké	všechny stupně
Odpověď na KS	+++	++	velice nízká
Komorbidity	chronická rhinosinusitida s polypy atopická dermatitida	chronická rhinosinusitida s polypy	chronická rhinosinusitida bez polypů
Klinika	bronchiální hypereaktivita tendence k exacerbacím	progresivní ztráta funkce plic	postižení malých dýchacích cest
Zvláštnosti	možnost komplikace ABPM (alergickou bronchopulmonální mykózou – resp. aspergilózou)	Samterova trias (astma, polypy, přecitlivělost na aspirin) syndrom Churg-Straussové	časté komorbidity
Specifická léčba	anti-IgE (omalizumab) anti-IL4/13 (dupilumab) anti-IL-13 (lebrikizumab)	anti IL-5 (mepolizumab) bronchiální termoplastika imunosupresiva	anti-TNF, IFN léky určené primárně pro CHOPN (U-LABA, U-LAMA)

PATOFYZIOLOGIE EOSINOFILNÍHO ATOPICKÉHO ASTMATU

A. Okamžitá odpověď na alergen (bronchokonstrikce, sekrece hlenu a zvýšená permeabilita cév)

1. Alergeny jsou pohlceny APC a prezentovány T-lymfocytům. Aktivované **T_H2 lymfocyty** sekretují **IL-4, IL-5 a IL-13**.

- **IL-4** aktivuje B-lymfocyty k sekreci IgE, **IL-5** aktivuje eozinofily, **IL-13** stimuluje sekreci hlenu v epitelu

2. IgE se naváže na Fc receptor mastocytů a následné setkání s antigenem způsobí degranulaci a uvolnění mediátorů.

- **histamin** způsobuje vazodilataci, zvýšenou permeabilitu endotelu a kontrakci hladkého svalstva
- **heparin** zabraňuje lokální koagulaci

3. V odpovědi na degranulaci začne syntéza **eikosanoidů** (sekundární mediátory)

- **leukotrieny** zvyšují permeabilitu endotelu a dále podporují bronchokonstrikci

B. Reakce pozdní fáze – stimulovaná cytokiny 2-8 hodin po setkání s antigenem → **druhá vlna příznaků** (ale méně závažná)

- lokální zánět zprostředkovaný bazofily, eozinofily a lymfocyty
- může dojít k poškození epitelu degranulací – hlavně Major Basic Protein eozinofilů

EOSINOFILNÍ NEATOPICKÉ ASTMA

1. **VIA – viry indukované astma** (parainfluenza, RSV, rhinovirus)
2. **AIA – aspirinem indukované astma** (aspirin → inhibice COX → ↓PGE2 → ↑leukotrienů)
3. **Astma indukované zátěží**
4. **Astma indukované kouřením, GER, NO_2...**

NEESOFINOFILNÍ (LOW TH_2) ASTMA

Neprokázaná atopie ani eozinofilie (zánět je meditován neutrofily), **ale objevují se typické příznaky astmatu**

- **typicky obézní ženy, kuřáci**
- **modifikuje se bronchodilatancii s dlouhým účinkem (U-LABA, LAMA) a makrolidy – jako CHOPN**

AD. 2. KLASIFIKACE DLE ÚROVNĚ KLINICKÉ KONTROLY

Úroveň	Denní příznaky	Omezení aktivity	Noční příznaky	Potřeba úlevových léků	Funkce plic (FEV1, PEF)	Exacerbace
Plná kontrola (všechny znaky)	< 2x týdně	žádné	žádné	< 2x týdně	normální	žádné
Částečná kontrola (kterýkoliv ze znaků)	> 2x týdně	jakékoliv	jakékoliv	> 2x týdně	< 80% n.h.	> 1x za rok
Nedostatečná kontrola	3 a více znaků částečné kontroly					

AD 3. KLASIFIKACE DLE TÍŽE

Klasifikace na základě nejnižšího stupně intenzity léčby k udržení nejlepší úrovně kontroly. Dřívější klasifikace dle stupně tíže před zahájením léčby se již dle nejnovějších doporučení nevyužívá.

STUPEŇ TÍŽE ASTMATU	KONTROLUJÍCÍ LÉČBA	ALTERNATIVNÍ LÉČBA	ÚLEVOVÁ LÉČBA
1 – INTERMITENTNÍ	zvážit nízkou dávku IKS		SABA
2 – LEHKÉ	nízká dávka IKS	antileukotrieny (LTRA)	
3 – STŘEDNĚ TĚŽKÉ	kombinace IKS + LABA	střední dávka IKS nízká dávka IKS + LTRA/teofylin	SABA nízká dávka IKS
4 - TĚŽKÉ	střední dávka IKS + LABA	vysoká dávka IKS + LTRA/teofylin	
5 – PROBLEMATICKÉ TĚŽKÉ	stejně jako stupeň 4. + anti-IgE, anti-IL-5, bronchiální termoplastika	p.o. systémové KS (SKS) antimykotika u ABPM/ABPA	

Problematické těžké astma (PTA, stupeň 5.) zahrnuje dvě formy:

1. **obtížně léčitelné astma (OLA)**
   - terapeuticky i prognosticky příznivější – důvodem nedostatečné kontroly jsou nepoznané či nedostatečně léčené komorbidity (např. ABPA), nízká kompliance, kouření nebo trvající expozice příčinným alergenům

2. **těžké refrakterní astma (TRA)**
   - důvodem nedostatečné kontroly je tíže choroby samotné – dg. i řešení komorbidit a komplikujících faktorů je adekvátní→ patří do specializovaných center pro těžké astma → ty jediná mohou indikovat biologickou léčbu

AD. 4. ENDOTYPICKÁ KLASIFIKACE

Dle specifického biologického mechanismu. Do klinické praxe se toto dělení zatím neprosadilo (a.k.a mrtka).
7 parametrů pro klasifikaci: klinika, biomarkery, plicní fyziologie, genetika, histologie, epidemiologie, léčba

PŘÍKLAD ENDOTYPŮ ASTMATU DLE LÖTVALLA

1. **Alergické astma dospělých**
2. **API** – astma s prediktivními indiciemi v dětském věku
3. **AIA** – aspirinem indukované astma
4. **VIA** - viry indukované astma
5. **PMA** – premenstruační astma
6. **APBM** – alergická bronchopulmonální mykóza (kolonizace dýchacích cest plísněmi)
7. **Těžké hypereosinofilní astma s pozdním začátkem**
8. **Astma běžců na lyžích**

DIAGNOSTIKA

Tříkrokový diagnostický proces:

1. **Je to astma?** – průkaz reverzibilní obstrukce, resp. bronchiální hyperreaktivity (BHR)
2. **Je to eosinofilní astma?** - průkaz induktorů a spouštěčů bronchokonstrikce
3. **Je toho astma alergické? –** klasifikace nemoci a fenotypizace

1. Anamnéza a fyzikální vyšetření:

- **rodinná anamnéza + alergie** (ekzém, opakovaná rhinitida, atopie), **chování zvířat, GERD**
- **aktivní dotaz na FA** (ACEi, BKK, betablokátory – mohou vyvolat bronchokonstrikci)
- **dráždivý kašel, pískoty, opakované dušnosti v dětství, časté infekce, noční příznaky!**
  - důležitý je **sezónní výskyt** (pylová sezóna, zvýšení výskyt plísní)
  - ptáme se na vyvolávající moment, vývoj onemocnění, reakce na léčbu
  - **často poddiagnostikované!** → jediným příznakem může být hyperinflace, kašel nebo opakované infekce

2. Funkční vyšetření plic

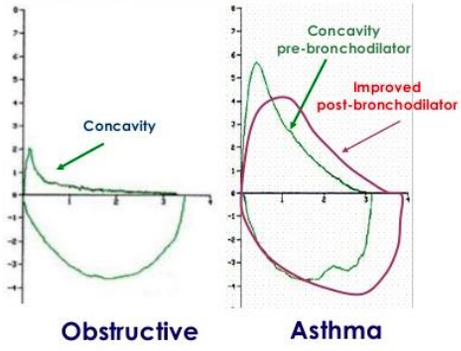
- **spirometrická křivka průtok/objem** (může být normální – nutné jsou dynamické testy!)
- **bronchomotorické testy**
  - **bronchoprovokační test →** průkaz hyperreaktivity bronchů (inhalace metacholinu)
    - **pozitivní výsledek =** pokles FEV1 o nejméně 20% při použití koncentrace menší než 16mg/ml
  - **bronchodilatační test →** zlepšení FEV_1 po podání bronchodilatancia nejméně o 12% a zároveň 200ml
  - **provokační test zátěží →** vysoká senzitivita, ale nízká specificita – CF, alergická rhinitis, CHOPN
- **bodypletysmografie** (změří i TLC, RV, FRC – diferenciace restrikčních plicních poruch)
- **TL_{CO}** (astma má difúzí v normě, CHOPN typicky sníženou)

3. Biochemicko-alergologické vyšetření (KO – eozinofilie, ECP, hladina IgE, prick kožní testy, panel protilátek)

4. Vyloučení ostatních onemocnění (RTG hrudníku, feNO, cytologie sputa, bakteriologie, Cl v potu, bronchoskopie)

- **vydechovaný NO > 45-50 ppb =** průběh eosinofilního zánětu
  - **↑:** alergická rhinitida, rýmy nebo diety bohaté na dusičnany
  - **↓:** po sportu, u kuřáků, CF, PCD, hypertenze
    - před vyšetřením nekouřit, moc nejíst, nesportovat
- **vyšetření indukovaného sputa** (po inhalaci 3% roztoku NaCl)
  - eosinofilní fenotyp (> 3% eozinofilů), neutrofilní fenotyp (> 61%)

5. ORL vyšetření (často přítomna chronická alergická rhinitis s polypy)



DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Děti: obstrukce DC cizím tělesem, CF, PCD, GERD, dyskineze DC (tracheomalacie), útvary v mediastinu, bronchopulmonální dysplazie
Dospělí: CHOPN (ACO), GERD, poruchy hlasových vazů, Churgův-Straussové syndrom, obstrukce nádorem/malformací/cizím tělesem (včetně mediastina), IPP, CF, ABPM

TERAPIE ASTMATU

REŽIMOVÁ OPATŘENÍ

1. **Eliminace alergenu** (zbavit se mazlíčků)
2. **Přestat kouřit** (varovat pacienta, že se kašel může přechodně zhoršit)
3. **Vyhnout se prachu, škodlivinám a lékům/potravinám, které dělají potíže**
4. **Sport** (pokud to není pozátěžové astma?)
5. **Psychologická podpora**

ÚLEVOVÁ ANTIASTMATIKA

1. Rychle účinkující bronchodilatancia

- **beta$_2$-mimetika SABA** (salbutamol - Ventolin, fenoterol, klenbuterol)
    - úlevová antiastmatika první volby (nástup do 15m)
    - **NÚ**: tachykardie, třes, palpitace, pocení, hypertenze
    - **KI**: HKOPM, aortální stenóza, tachyarytmie, tyreotoxikóza
- **anticholinergika – SAMA** (ipratropium bromid - Atrovent)
    - indikace jen při intolerance/KI SABA (nástup do 30m)
    - **NÚ**: sucho v ústech, kašel, retence moči, poruchy akomodace, tachykardie, zácpa

2. Inhalační kortikosteroidy

PREVENTIVNÍ (KONTROLUJÍCÍ) ANTIASTMATIKA

1. Protizánětlivá léčba

- **steroidní**
    - **inhalační glukokortikoidy** = **IKS** (budesonid, flutikason)
        - základ kontrolující léčby (+ druhá linie úlevové léčby)
        - aplikace: práškový inhalátor - DPI, aerosolový dávkovač, nebulizace
        - do systému se dostává cca 10-30% (doporučeno vyplachovat ústa po podávání)
        - vhodné do kombinace s LABA (snižují odbourávání β-receptorů)
            - budesonid + formoterol (Symbicort)
            - flutikason + salmeterol (Seretide)
        - **NÚ**: poruchy růstu u dětí, osteoporóza, mykózy DÚ, kašel, vzácně Cushing
    - **perorální systémové glukokortikoidy** = **SKS** (methylprednisolon) – pouze nejtěžší formy
- **nesteroidní**
    - **LTRA – antileukotrieny** (montelukast, zafirlukast)
    - **teofylin**
        - úzké terapeutické spektrum a četné NÚ (tachykardie, třes, pocení → arytmie a epilepsie)
    - **kromony** (nedokromil)
    - **biologická léčba proti IgE/IL** (omalizumab) → stupeň 5. na specializovaných centrech

2. Bronchodilatancia s dlouhodobým efektem

- **beta$_2$-mimetika – LABA** – long-acting beta agonists (formoterol, salmeterol)
    - aplikace 2x denně (účinkují až 12h)
- **anticholinergika – LAMA/U-LAMA** – long-acting muscarinic antagonists (aclidinium, tiotropium)
    - indikováno jen u CHOPN, pro léčbu astmatu ne

3. Specifická imunoterapie (desensitizace, desensibilizace)

BRONCHIÁLNÍ TERMOPLASTIKA

Intervenční bronchologický výkon u nejtěžších forem astmatu. Dělá se ve třech sezeních.

Princip: stěna se zahřeje na 80°C → řízená apoptóza hl. svaloviny bronchů → nemohou spasmovat

Indikace: TRA, postBD-FEV1 > 50% n.h., pacient starší 18 let, nekouří déle než 1 rok, celkové packyears < 10

EXACERBACE ASTMATU (DLE GLOBÁLNÍ INICIATIVY PRO ASTMA -GINA- 2017)

Exacerbace (dříve označována jako akutní astma či akutní záchvat astmatu) **označuje zvyšování intenzity a frekvence příznaků na základě amplifikace zánětu (který je v DC trvale přítomen).**

Definice dle GINA: (sub)akutní či zhoršení příznaků či funkce plic trvající min. 2 dny a vyžadující změnu léčby

- **časté exacerbace** označuje opakování více než dvakrát ročně ve třech po sobě následujících letech
- **těžká exacerbace** je definována nutností podáním či navýšením léčby SKS na dobu 3 a více dnů
    - klinicky se hodnotí tíže spíše dle fyzikálního nálezu, dušnosti a PEF (viz. dále)

ETIOPATOGENEZE

Rizikové skupiny: starší pacienti, kuřáci, ženy, osoby s nedostatečnou compliance k terapii

1. **Nedostatečná kontrola astmatu** (non-compliance)
2. **Infekce DCD + vystavení vyvolávajícímu agens** (alergen, kouř, tělesná námaha, GER, aspirin atd.)
3. **Těžká smogová situace**

KLINICKÝ OBRAZ A FYZIKÁLNÍ VYŠETŘENÍ

Pacient je typicky klidově dušný, s prodlouženým výdechem

- **pohled**: dělá mu problém mluvit (jen po slovech), neklidný, zaujímá **ortopnoickou polohu**
    - tachypnoe a tachykardie → přechází do bradykardie a respirační insuficience při těžkém průběhu
    - **inspirační postavení hrudníku**
    - **suchý kašel**
- **poslech**: prodloužené expirium, záplava pískotů / vrzotů
- **poklep**: hypersonorní (trapping fenomén)
- **pohmat**: oslabený fremitus pectoralis

Těžké exacerbace mohou mít tzv. „tichou plíci“ bez fenoménů → únava dýchacích svalů → hned na JIP!

DOPLŇUJÍCÍ VYŠETŘENÍ

1. **Saturace**
2. **Měření PEF**
3. **RTG hrudníku jen pokud nutné** (výpotek a PNO se snažíme vyloučit fyzikálně)

TERAPEUTICKÝ POSTUP

1. SPRÁVNĚ URČIT TÍŽI STAVU

1. **mírná exacerbace** (dušnost při námaze, PEF > 70% n.h.) → rychlá úleva po podání SABA → domácí péče
2. **středně těžká exacerbace** (dušnost omezuje aktivitu, PEF 40 - 69%) → ambulantní péče
3. **těžká exacerbace** (dušnost omezuje konverzaci, PEF < 40%) → obvykle hospitalizace
4. **život ohrožující** (dušnost znemožňují věty, PEF < 25%) → hospitalizace na JIP

2. AMBULANTNÍ TERAPIE

1. **oxygenoterapie k udržení SpO_2 > 95%**
2. **inhalace Helioxu** (směs helia s kyslíkem 70/30) – snižuje odpor dýchacích cest a zlepšuje dodávku léků
3. **SABA (salbutamol) inhalačně 4 dávky přes inhalační nástavec**
    - **nebo 0,1 – 0,15 mg/kg v nebulizaci každých 20 minut v průběhu jedné hodiny**
    - **po 20 minutách zhodnocení:** poslech + měření saturace + PEF
4. **při nedostatečném efektu →** přidat p.o či i.v SKS (prednison, dexametazon)
    - **zhodnocení za 60 minut:** pokud se nezlepší → hospitalizace
    - **Kritéria:** saturace < 95%, bez odezvy na SKS, alterace celkového stavu, intolerance příjmu per os)

3. TERAPIE ZA HOSPITALIZACE

1. **oxygenoterapie** (>95%)
2. **bronchodilatancia**
    - **SABA** – salbutamol 4 dávky přes nástavec či v nebulizaci
        - při vysokých dávkách hrozí tachykardie, hyperglykémie a hypokalémie
    - **SAMA** – ipratropium 4-8 dávek přes nástavec či v nebulizaci
        - nastupuje pomaleji než salbutamol, ale nemá NÚ při vyšších dávkách jako β-mimetika
3. **systémové KS** (prednison / methylprednison)
4. **symptomatická terapie** (antipyretika)
5. **teofyliny** – při přetrvávající dušnosti – 6mg/kg bolus + 1 mg/kg/hod v infuzi
    - mají velmi úzké terapeutické spektrum → při přehnání těžké NÚ (agitace, zvracení, záchvaty, arytmie)
    - obecně nejsou doporučovány, jen při selhání kortikosteroidů

NE MUKOLYTIKA, ANTIHISTAMINIKA ANI SEDATIVA!!!

INDIKACE K INTUBACI

1. **Dechové vyčerpání**
2. **Dechová zástava**
3. **Zhoršování vědomí**
4. **Acidóza pod 7,2** (respirační + metabolická)
5. **Hypoxémie pod 90% i přes oxygenoterapii**

KRITÉRIA ZVLÁDNUTÍ EXACERBACE

Splnění obou kritérií:

1. zjevné zlepšení klinického stavu, objektivně zlepšení PEF > 60-70% NH/ONH
2. zlepšení klinického stavu přetrvává nejméně 4h

42) RESPIRAČNÍ INSUFICIENCE

Stav, při kterém respirační ústrojí není schopno plnit svojí funkci (oxygenaci - okysličování krve kyslíkem a případně ventilaci - vylučování CO_2), charakterizovaný hypoxémií (s případnou hyperkapnií).

KLASIFIKACE

KLASIFIKACE DLE PROJEVU

1. **Latentní RI** (normální hodnoty plynů v klidu, pokles pO_2 při zátěži)
2. **Manifestní RI** (klidový pokles pO_2 + eventuálně vzestup pCO_2)

KLASIFIKACE DLE PRŮBĚHU

1. **Akutní respirační insuficience**
2. **Chronická respirační insuficience**
3. **Chronická respirační insuficience akutně dekompenzovaná**

KLASIFIKACE PATOFYZIOLOGICKÁ

A. **Respirační insuficience I. typu (parciální)** – hypoxémie s P_aO_2 pod 8 kPa

- **Akutní**: ARDS, pneumonie, výpotek, atelektáza, PNO, plicní embolie
- **Chronická :** intersticiální procesy (porucha difuze a mismatch V/Q)
- **může vést k respirační alkalóze z hyperventilace**

> ***kritický pO_2 < 6,7 kPa***
> *→ další pokles vyvolá těžké snížení obsahu v krvi dle saturační křivky Hb*

B. **Respirační insuficience II. typu (globální) –** hypoxémie + hyperkapnie nad 6,5 kPa (spojená s hypoventilací)

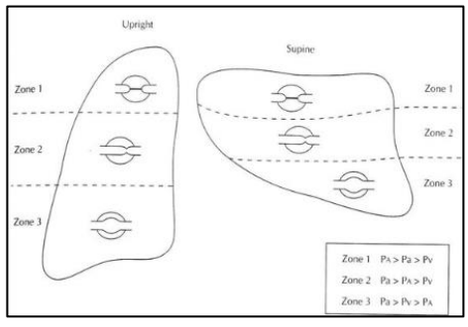
- **kompenzovaná** → normální hodnota pH, vyšší hodnoty HCO_3^-, BE v plusových hodnotách
- **dekompenzovaná** → rozvoj respirační acidózy *(+ hypoxémie vede k tvorbě laktátu → smíšená acidóza)*

- **Akutní**:
  - **akutní obstrukce dýchacích cest** (anafylaxe, laryngitis, epiglotitis)
  - **neurologická onemocnění** (CMP, encefalitida, polyradikuloneuritidy)
  - **nervosvalové poruchy** (myasthenie, otrava organofosfáty, botulismus)
  - **otrava sedativy** (útlum dýchacího centra)
  - **dekompenzace chronické RI** (exacerbace astma, CHOPN)
- **Chronická:**
  - **obstrukční plicní nemoci** (asthma bronchiale, CHOPN, CF, bronchiektazie)
  - **hypoventilační syndromy** (spánková apnoe, Pickwickův syndrom)
  - **kyfoskolióza**



PATOFYZIOLOGIE

MOŽNÉ PŘÍČINY HYPOXÉMIE



1. **Nízká FiO2** (inspirační frakce kyslíku)
2. **Alveolární hypoventilace** (obstrukce, útlum dechového centra, porucha svalů)
3. **Porucha difúze** (fibróza, pneumonie atd.)
4. **Mismatch V/Q**
   - **V/Q = 0** je shunt → krev není v kontaktu se vzduchem = venózní příměs
     - fyziologicky 3-5%, nad 30% je nutná UPV
     - plíce se brání hypoxickou vazokonstrikcí
   - **V/Q = nekonečně →** mrtvý prostor (ventilace bez perfuze)
   - **Fyziologicky**: V/Q = 0,8
     - ventilace je lepší apikálně, ale při nádechu se více plní bazální (mají větší kapacitu)
     - perfuze je lepší bazálně
     - **Westovy zóny**
       - 1 = tlak v alveolu > tlak v cévách (menší průtok než ventilace)
       - 2 = tlak v arterii > tlak v alveolu > tlak ve véně (normální poměr)
       - 3 = tlak v arterii > tlak ve véně > tlak v alveolu (větší průtok než ventilace)

PROJEVY HYPOXEMIE

Hypoxémie stimuluje periferní chemoreceptory → projevy aktivace sympatoadrenální osy

- **tachypnoe, hyperpnoe, ortopnoe, tachykardie, palpitace, úzkost, pocení**
- hyperventilace může vést k rozvoji **respirační alkalózy**
- **progrese hypoxemie → snížená oxidace CNS → zmatenost, ↓ mentální výkon, postupně až křeče**
  - **oběh se stává nestabilním** (↓TK, bradykardie) → k hypoxii se přidává ischemie **→ laktátová acidóza**
  - **smíšená ABR porucha!!! – může mít normální pH, ale přitom je v piči**

PROJEVY HYPERKAPNIE

Hyperkapnie → útlum CNS + vazodilatace → nitrolební hypertenze

- **spavost, nauzea, bolest hlavy**
- **syndrom modré masky** (lesklé oči, nastříknuté spojivky, otok obličeje, cyanóza) – vazodilatace periferie
- **progrese → hyperkapnické kóma**

DIAGNOSTIKA

1. **Anamnéza** (intoxikace, stavy dušnosti, stridor, ortopnoe, závažné respirační infekce, porucha vědomí)
2. **Fyzikální vyšetření** (cyanóza, dle onemocnění krepitus, pískoty, vrzoty X tiché dýchání)
3. **RTG** (dle etiologie – u CHOPN nenápadné X nález pneumonie/atelektázy/plicního edému)
4. **Vyšetření parciálních tlaků art. plynů a ABR z arteriální/arterializované krve (ASTRUP)**
   - **HI - hypoxický index** = PaO2 / FiO2 (kvantifikuje množství zkratů)
     - **fyziologicky > 400**
     - **ARDS < 300, pod 200 typicky nutná UPV**
5. **Funkční vyšetření plic** *(pokud je čas provést)*
   - **obstrukční porucha** (↓FEV1/FVC) **X restrikční porucha**
   - **porucha difúze** (↑TL_{CO})
6. **Další vyšetření**
   - **EKG, ECHO-kardiografie**
   - **D-dimery** (vyloučení embolie) → pokud pozitivní tak CT-angio
   - **troponin** (vyloučení ICHS)
   - **mikrobiologie, neurologie, toxikologie**

LÉČBA

Liší se dle etiologie a průběhu → symptomaticky je základem oxygenoterapie až umělá plicní ventilace + léčba základního onemocnění

- **kontrolovaná krátkodobá oxygenoterapie** – při akutní RI
- **DDOT – dlouhodobá domácí oxygenoterapie** (pro chronickou RI) – snaha zajistit PaO_2 > 8,0 kPa
  - pozor ale u chronické RI s hyperkapnií (zejména CHOPN)
    → centrální chemoreceptory jsou aklimatizované na vyšší pCO_2
    → pacient dýchá na základě periferiích chemoreceptorů → když ↑pO_2 → utlumíme spontánní dýchání

ARDS – SYNDROM AKUTNÍ DECHOVÉ TÍSNĚ

Je definován jako stav akutní hypoxemické respirační insuficience (I. typu) s přítomností bilaterálních plicních infiltrátů, hypoxemického indexu (HI) pod 300 a za vyloučení kardiálního edému (PAWP > 18 mm Hg).

BERLÍNSKÁ DEFINICE ARDS

1. **< 1 týden od insultu**
2. **RTG/CT nález:** bilaterální zastínění obrazu sněhové bouře, na CT difúzní opacity mléčného skla a retikulace
3. **Edém není zapříčiněn jinak** (vyloučení srdečního selhání a hypervolémie)
4. **Hodnocení dle hypoxického indexu** (HI)
   - **mírné ARDS** (ALI) = 300 – 200 při PEEP > 5 cm H_2O
   - **střední ARDS** = 200 – 100 při PEEP > 5 cm H_2O
   - **těžké ARDS** = < 100 při PEEP > 10 cm H_2O



Přímé poškození plic	Nepřímé poškození plic
1. **Pneumonie** (CMV, SARS, influenza, Pneumocystis) 2. **Aspirace žaludeční šťávy** (aspirační pneumonie) 3. **Kontuze plic, resuscitace** 4. **VALI** (ventilation associated lung injury) 5. **Vdechnutí toxických látek** (chlor, kouř) 6. **Reperfuzní syndrom po Tx plic**	1. **Akutní pankreatitida** 2. **Šokové stavy** 3. **Urémie** 4. **DIC** 5. **Polékové reakce** 6. **Tumor-lysis syndrom**

Infekce, aspirace šťávy a mechanické trauma představují etiologii ve více jak 50% případů.

PATOGENEZE

ARDS/ALI je iniciováno poškozením pneumocytů I. typu a plicního endotelu, což spouští maligní cyklus zánětu a stupňujícího plicního poškození. Průběh lze rozdělit do tří fází:

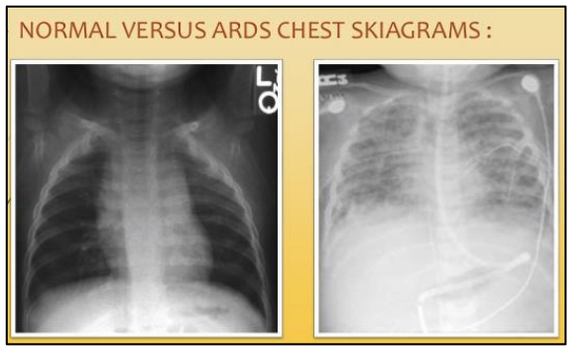
1. **Difúzní alveolární poškození (DAD):** poškození endotelu/pneumocytů → vylití zánětlivých cytokinů a prokoagulačních proteinů → adheze a extravazace neutrofilů → degranulují a stupňují poškození
   - rozvijí se mírný **intersticiální edém**
   - vznikají **hyalinní blanky** (směs fibrinu, mrtvých epitelií a surfaktantu)
2. **3-10 dní → proliferační fáze**
   - proliferace pneumocytů II. typu, ztluštění cév a zvýšení vaskulární resistence
     → mikroatelektázy (mnohočetné infiltráty na skiagramu) **a mismatch V/Q**
3. **7-10 dní → intersticiální fibróza** (makrofágy produkují profibrogenní cytokiny – TGF-beta, PDGF)
   - progredující fibróza sept → přechod do hypoxémie, která neodpovídá na oxygenoterapii

KLINICKÝ OBRAZ

1. **Těžká dušnost s hyperventilací**
2. **Chrůpky, vykašlávání zpěněného sputa**
3. **Hypoxemie refrakterní k oxygenoterapii**
   - **mismatch V/Q** (někdo jsou alveoly ucpané, někde neperfundované, někde kolabované)
   - **porucha difuze** (edém a postupná fibrotizace intersticia)
   - **snížená poddajnost plic**

Pokud se ARDS neodstraní, cytokiny spouští SIRS a následně šokový stav s přechodem do MODS/MOF.

DIAGNOSTIKA



1. **Anamnéza dušnosti s cyanózou, fyzikálně krepitus**
2. **Diagnostika hypoxémie bez reakce na kyslík**
   - zlepšení v poloze na břiše s mírným declinem hlavy
     → ihned podezření na ARDS!
3. **Je potřeba potvrdit hodnoty PaO_2/FiO_2 pod 300**
4. **Skiagram** → bilaterální drobné infiltráty (obraz sněhové bouře)
5. **CT/HRCT plic** (tři zóny – úplná konsolidace, opacity mléčného skla až relativně zdravá plíce)
6. **Biochemie** (CRP, prokalcitonin, amyláza?)
7. **Mikrobiologie** → nutné zjistit a léčit příčinu ARDS (pokud je infekčního charakteru)

DIF. DG.

ODLIŠENÍ KARDIÁLNÍHO EDÉMU (ze ↑hydrostatického tlaku)

→ důležitá je anamnéza, fyzikální vyšetření, případně bolest na hrudi

- **fyzikální známky oběhového selhávání**
- **RTG hrudníku** → infiltráty spíše centrálně + zmnožená cévní kresba + **Kerleyovy linie**
- **VĚK →** u starších je pravděpodobnější kardiální edém než ARDS
- **DEFINITIVNÍ ODLIŠENÍ PŘI POCHYBÁCH: PCWP > 18mmHg a srdeční index < 2,2/l/min*m²** → kardiální edém

LÉČBA

1. **Léčba vyvolávající příčiny**
2. **Protektivní ventilace** (oxygenoterapie až UPV)
    - **open-lung-concept =** ventilujeme jen v oblasti tlaků, při kterých jsou velké změny objemu alveolů (nehrozí přefouknutí ani kolaps)
    - **baby-lung-concept =** používáme menší objemy (plíce mají menší kapacity)
3. **Farmakoterapie**
    - **na začátku insultu tekutiny** (co nejnižší množství k udržení tlaku a orgánové perfuze)
    - **následně režim „suché plíce" → furosemid**
    - **vazoaktivní látky** (NO, prostacyklin, sildenafil)
        - **inhalace NO** (v alveolech udělá vazodilataci → zlepšuje poměr V/Q)
            - nepomáhá ale v alveolech, které už jsou zacpané → není to be-all end-all řešení
    - **kortikosteroidy**
        - je to kontroverzní – doporučuje se až u 10 dní trvajícího stavu po vyloučení infekční etiologie
        - 1g methylprednisonu 3 dny → následně 2mg/kg 4 týdny
4. **Podpůrná léčba**
    - **pronační poloha** (tekutina se přelije dopředu → zlepšíme ventilaci zadních laloků)
    - **VV-EMCO** (zajištění dostatečné oxygenace a odstranění CO_2 obejitím plic)
    - **HFOV** (vysokofrekvenční oscilační ventilace)
        - **využívá velmi malé objemy a extrémní frekvence dechu – 1-3 Hz**
        - **využívá se spíše u dětí v rámci RDS**

PROGNÓZA

Letalita se pohybuje od 25% do 70% dle základního onemocnění a celkového stavu
Ve věku nad 75 přežije jen 15% nemocných

OXYGENOTERAPIE

Kyslíková terapie je indikována při selhání oxygenace (okysličování krví kyslíkem). Využívají se systémy zajišťující konstantní hodnotu inspirační frakce kyslíku (FiO2). Cílem je PaO2 nad 8 kPa.

INDIKACE

1. **Hypoxémie** (respirační insuficience)
2. **Šokové stavy** (kardiogenní, hypovolemický, distribuční…)
3. **Trauma a polytraumata**
4. **Krvácení**

KLASIFIKACE SYSTÉMŮ

1. **Nízkoprůtokové systémy** (umožnují pacientovi přivdechovat vzduch z okolí)
    - **nosní brýle** (FiO2 do 0,5)
    - **kyslíková maska** (FiO2 do 0,6)
    - **maska s rezervoárem** (FiO2 do 0,8)
2. **Vysokoprůtokové systémy** (koncentraci kyslíku je možno nastavit a nemění se při změně minutové ventilace pacienta – pracují na principu Venturiho trubice)

KROMĚ F_IO2 JE NUTNO ZAJISTIT DALŠÍ FAKTORY:

1. **Ohřátí směsi**
2. **Zvlhčení směsi**
    - **aktivní humidifikace** (baňka s ohřívanou vodou napojená na inspirační rameno) – využívá principu páry a je vyhrazená pro intubované pacienty s nastavenou UPV – zároveň vzduch ohřívá = výhoda
    - **pasivní humidifikace** (filtry s porózní membránou pro neintubované pacienty)
    - **nebulizace** – CAVE nejedná se o zvlhčování, ale formu dodávky léků – jedná se o generátory aerosolů pracující na principu Venturiho trubice
        - dlouhodobá nebulizace by totiž vedla k přísunu významného množství vody do plic!!!

NÚ oxygenoterapie: tvorba ROS → fibróza plic, u dětí bronchopulmonální dysplazie a retinopatie nedonošenců

UMĚLÁ PLICNÍ VENTILACE (UPV)

UPV = soubor postupů umožnující podporu či částečnou náhradu funkce plic a respiračních svalů. Zajišťuje kromě oxygenoterapie také ventilaci - druhou komponentu respiračního selhání k eliminaci CO_2.

Hlavní indikace k UPV:

1. **nedostatečná oxygenace** (respirační insuficience I. typu)
2. **nedostatečná ventilace** (respirační insuficience II. typu)
3. **excesivní respirační práce** (vyčerpání dechového svalstva – např. u status asthmaticus)
4. **šokové stavy, kardiální selhávání**
5. **polytrauma**

PŘEDPOKLADY UPV

1. **Zajištění dýchacích cest** (intubace / tracheostomie)
2. **Zvlhčení a ohřátí vzduchu** (aktivní humidifikace)
3. **Analgosedace a případná myorelaxace** (propofol, midazolam, sufentanyl)

PRINCIP UPV

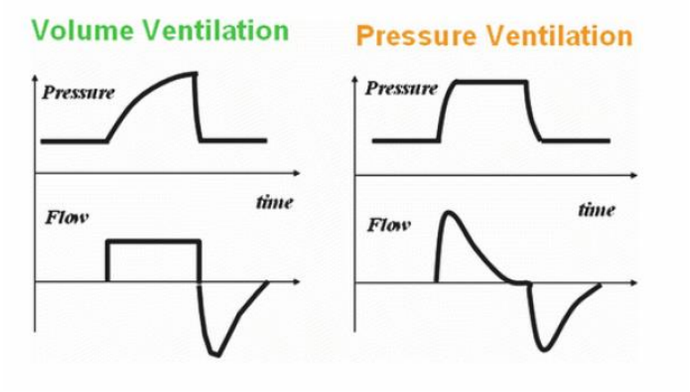
1. **Dýchání přerušovaným podtlakem** (železné plíce – dnes už se nevyužívá)
2. **Dýchání přerušovaným přetlakem (IPPV)**
3. **Trysková ventilace** – chirurgické výkony na laryngu a trachee
4. **HFOV** – vysokofrekvenční oscilační ventilace (v pediatrické intenzivní medicíně)

DĚLENÍ DLE STUPNĚ PODPORY

1. **Plně řízená** (pacient nemá spontánní dechovou aktivitu – příklad celková anestezie během operace)
2. **Částečná ventilační podpora** (kombinace spontánní dechové aktivity pacienta a řízené vdechy)
    - **synchronní** (přístroj pozná, že pacient udělá negativní tlak → pomůže mu)
    - **asynchronní**

DĚLENÍ NA ZÁKLADĚ VENTILAČNÍCH REŽIMŮ

1. **Objemově řízená ventilace** (nastavíme dechový objem – nemáme přímou kontrolů tlaků)
2. **Tlakově řízená ventilace** (nastavíme inspirační tlak – nemáme přímou kontrolu dechového objemu)
3. **Hybridní systémy** (např. objemově řízená, tlakově regulovaná)



Nejčastější režim v intenzivní medicíně = sIMV (synchronized intermittent mandatory ventilation) **spolu s PSV**

- **sIMV** = na ventilátoru se nastaví počet řízených vdechů a jejich velikost
    - podle frekvence nastavených dechů lze pokrýt situaci od plné podpory po minimální
- **PSV** = režim spontánní ventilace, kdy přístroj dodává po dobu inspiria předem nastavený tlakový spád
    - je to podmíněno spontánním echem – pacient bez spontánní aktivity = přístroj nepracuje
    - zpravidla se režimy **kombinují jako sIMV/PSV**
    - **PSV/CPAP –** kombinace s CPAP, který zajišťuje distenzi sklípků (brání vzniku atelektáz)
        - **CPAP =** jen u spontánně dýchajícího pacienta, pozitivní tlak je po celou dobu ventilace
        - **PEEP =** na konci výdechu v průběhu UPV se ↑tlak → ↑FRC

43) Virová infekce plic; Bakteriální pneumonie a plicní absces; Ventilátorové pneumonie

KOMUNITNÍ A NOSOKOMIÁLNÍ PNEUMONIE

= zánětlivá onemocnění DDC na úrovni respir. bronciolů, 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 **baktérie**
- u **komunitních** *Str. pneumoniae, pyogenes, St. aureus, Mycoplasma pneumonie, H. influenzae, Kl. pneumonie*
- 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 postižení ***dušnost***

Mimoplicní projevy

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

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 tkání, nodulace a retikulace, výpotek
  - lobární a alární – zastření celých polí
  - ***u bronchopneumonie neostré skvrnité zastínění***
- **Odběr sputa**
  - po probuzení, před hygienou, barvení, kultivace
- **Imunofluorescence**
  - *viry, legionely, pneumocystis jirovecii*
- **Serologie**
  - specif. protilátky a průkaz - **IgM u *legionel, Chalmydií, Mycoplasmat***
- ***PCR –*** mykobakterie, plísně, pneumocystis
- ***Punkce výpotku, hemokultura, bronchoskopie***

Dif. dg.

- ***u recidiv nutno bronchoskopicky vyloučit bronchogenní 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: pečliváanamnéza, bronchoskopie
- Kardiální plicní edém: anamnéza, EKG, echokardiografie, kardioselektivní 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/ Nerizikoví nemocní
    - Aminopeniciliny (amoxicilin 3x1 g) event v kombinaci s inhibitory betalaktamáz (Augmentin, Amoxiklav)
    - Makrolidy: klaritromycin, azitromycin
    - Cefalosporiny II. generace: cefuroxim , cefprozil
    - Tetracykliny: doxycyklin
  - 2/ Rizikoví nemocní
    - Betalaktamové antibi tik otikum + makrolid
    - Fluorochinolony – respirační : moxifloxacin, levofloxacin
  - léčba při hospitalizaci:
    - Středně těžká pneumonie:
      - Intravenozní kombinace betalaktamových ATB + makrolidy
      - Monoterapie respiračními fluorochinolony
    - Těžká pneumonie:
      - Intravenozní kombinace betalaktamových ATB + makrolidy
      - Monoterapie respiračními fluorochinolony, individuálně linezolid, telitromycin, tigecyklin
    - Podezření na pseudomonádovou infekci:
    - Intravenozní 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 nutrice 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 podpůrné 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 – rizikoví 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 resistence 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
- **nekomplik. 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 mykoplasmové 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 catarrahalis, 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- nefermetující tyčky – vesměs rezistentní – poškozují hlavně dlouhodobě nemocné
    - ***Peudomonas aeruginosa, komplex Acinteobacter calcoacetinus-Acinetobacter baumanii, 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
  - multireziszistentní kmeny: Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumanni, 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 mykobakteriózy (M. avium, M.kansasi)
– Mykózy (Pneumocystis jirovecii, Aspergillus sp., Candida sp. Mucor, Kryptococcus)

44) Chřipka (influenza), COVID-1 infekce

cesty.

Struktura chřipkového viru [upravit | editovat zdroj]

Chřipku vyvolávají dva typy RNA virů z čeledi *Orthomyxoviridae*: *Myxovirus influenzae* **typ A** a **B** (existuje i *typ C*, který tvoří zvláštní rod). [2] [3]

K chřipce je vnímavý nejen člověk, ale i další savci (vepři, koně, někteří mořští savci) a ptáci.

Chřipkový virus je pleomorfní částice sférického nebo vláknitého tvaru. Virová RNA je uložena v helikoidální kapsidě, nukleokapsida je obalena lipidovou membránou. Replikace probíhá (na rozdíl od ostatních RNA virů) v jádře.[4] Virus má dva povrchové (druhově a subtypově specifické) **antigeny** (glykoproteiny):

- **hemaglutinin** (H, zprostředkovává aby se virus nalepil na buňku, dojde k fúzi membrán) ;
- **neuraminidázu** (N, snižuje viskozitu ochranného hlenu).

Tyto povrchové antigeny jsou hlavními zdroji patogenity viru, neboť usnadňují jeho množení. Protein nukleokapsidy (NP) a membránové proteiny (MP) jsou druhově specifické a relativně neměnné. Dosud bylo identifikováno 16 typů hemaglutininu viru **chřipky A** (u člověka 6) a 9 typů neuraminidázy (u člověka 2). Jednotlivé typy se dále dělí na subtypy. Vzájemnou skladbou těchto antigenů (nebo jejich variant) vznikají různé (i nové) genetické **mutace**, jež mohou vyvolat epidemii v populaci vnímavých jedinců. Rovněž také určují nebezpečnost onemocnění (nakažlivost a průběh).

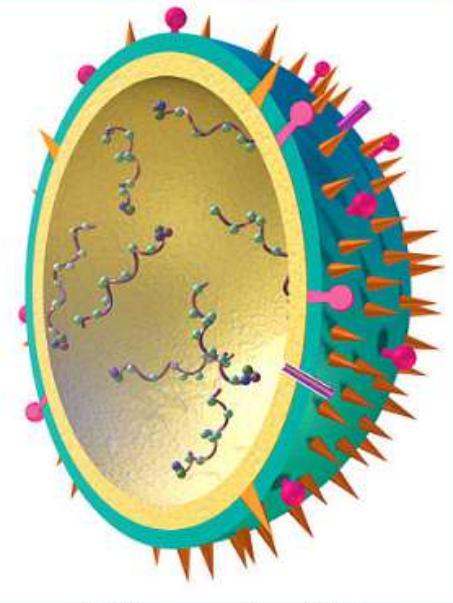
Replikace viru probíhá v řasinkovém epitelu dýchacích cest.[2][3][5][6]

Mutace chřipkového viru [upravit | editovat zdroj]

Chřipka má segmentovaný genom skládající se ze 7 (typ C) nebo 8 (typ A a B) segmentů ribonukleové kyseliny, jsou tedy možné **bodové mutace** a změny sekvence aminokyselin. Podle rozsahu dělíme změny antigenů na **drifty** a **shifty**.[3] Mutace zajišťují chřipkovému viru vyšší

Chřipka

Influenza



3D ilustrace viru chřipky

Původce	virus chřipky A, B, C
Přenos	kapénkami, kontaminovanými předměty
Inkubační doba	18–24 hodin
Klinický obraz	**horečka**, zimnice, třesavka, silné bolesti hlavy, artralgie, myalgie, bolest očí, zad a nohou, nevolnost až zvracení, postižení dýchacích cest: rýma, bolest v hrdle, suchý dráždivý kašel

Klinické příznaky [upravit | editovat zdroj]

Chřipka má mnoho klinických příznaků. Nejdůležitějšími jsou **horečka**, kterou často doprovází zimnice a třesavka a silné bolesti hlavy, následují **artralgie**, **myalgie**, bolest očí, zad a nohou, ke kterým se může přidat nevolnost až zvracení. Během dalších dní přibývají příznaky z **postižení dýchacích cest**: rýma, bolest v hrdle a suchý dráždivý kašel.

Na akutní fázi onemocnění, která trvá, při běžném průběhu kolem 10 dní, může nasedat různě dlouhá fáze zvýšené únavnosti (měsíc i déle). Pokud se jedná o pacienta s oslabenou imunitou nebo jsou u něj případně přidružena další onemocnění, nezřídka mívá onemocnění mnohem dramatičtější průběh a prognózu, která může být i fatální (primární či sekundární pneumonie, myokarditis a další).

Sezónní chřipka [upravit | editovat zdroj]

Jde o onemocnění způsobené virem chřipky typu A nebo B. Vyskytuje se často spolu s jinými virovými respiračními onemocnění typicky od podzimu do jara. Virus cirkuluje v populaci a její část má proti němu protilátky.[4] Ve dvacátém století se vyskytly tři chřipkové pandemie, které stály život desítky milionů lidí. Vždy byly spojeny s výskytem nového typu viru. Podle některých studií by typ se stejnou virulencí jako ten, který se vyskytl v roce 1918 (španělská chřipka, H1N1) dnes mohl zabít 50 až 80 milionů lidí.[7]

Podle dlouhodobých sledování (surveillance nad onemocněním chřipkou) je každoročně **nakaženo** virem chřipky cca **33 % obyvatel**, z nichž 26 % onemocní, z toho je 1 % hospitalizováno a z hospitalizovaných v důsledku chřipky (její komplikace anebo na základě preexistujícího onemocnění) zemře zhruba 8 %. **Prevalence** chřipky na světě **má dva vrcholy**, na severní i jižní polokouli je doba chřipky jiná (spojeno se zimním obdobím). Proto i WHO každoročně stanovuje dvě různá složení vakcíny pro sezónní chřipkovou vakcinaci, tj. pro jižní a severní polokouli. V současnosti se na světě vyskytuje mix typů chřipky A H3N2 a H1N1.[4] Během epidemie se počet případů chřipky a akutních respiračních onemocnění znásobí asi 10 až 20×. Postiženy bývají všechny věkové skupiny, ovšem s rozdílným rizikem těžkého průběhu.

Každý rok je infikováno asi 20% neočkovaných dětí a 10% neočkovaných dospělých a celosvětově se nakazí 340 miliónů až 1 miliarda lidí.[7] Forma onemocnění je od mírné po těžkou a může končit dokonce smrtí. Hospitalizace s následkem smrti se vyskytuje hlavně u vysoce rizikových skupin. Odhaduje se, že na celém světě mají sezónní epidemie chřipky za následek asi 3 až 5 milionů případů se závažných průběhem onemocnění a asi 290 000 až 650 000 úmrtí v důsledku nemoci.[10] Mortalita sezónní chřipky se v zemích Evropské unie pohybuje od 8 do 44 na 100 000 osob v závislosti na velikosti a závažnosti dané epidemie. Celosvětově se mortalita odhaduje od 4 do 8 na 100 000 osob.[11] V přepočtu na počet obyvatel **EU** je to 40 000–220 000 úmrtí během chřipkové sezóny. [4][7] Ve **Spojených státech** zemřelo v důsledku onemocnění chřipkou mezi lety 1979 a 2001 každoročně v průměru 41 400 lidí.[7] V **České republice** podle epidemiologických studií za období **1982–2000** je odhadnuto, že v případě úmrtí na chřipku se jedná v průměru o 2,17 % všech úmrtí a 2,57 % z úmrtí na kardiovaskulární onemocnění.[4]

COVID-19

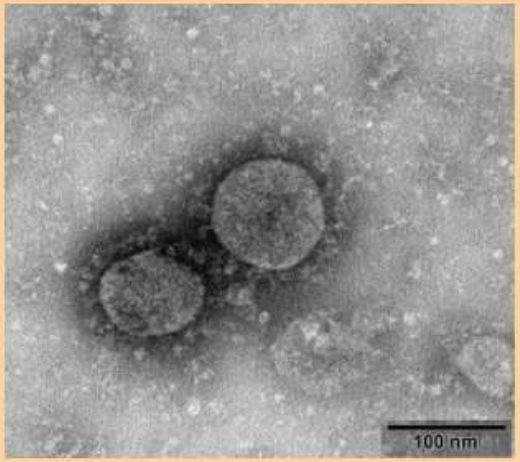
Onemocnění **COVID-19** (***co****rona****vi****rus* ***d****isease 20****19***) způsobuje *koronavirus* **SARS-CoV-2** (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, zpočátku pracovně označován *2019-nCoV*). Obvykle se onemocnění projevuje jako infekce horních cest dýchacích, u části nemocných se rozvíjí pneumonie s potenciálně závažným, v některých případech i fatálním průběhem. Infekce může být spojena s koagulopatií. Vzhledem k celosvětovému šíření onemocnění WHO prohlásila 11. 3. 2020 COVID-19 za pandemii [3].

Virologie

[upravit | editovat zdroj]

Virus SARS-CoV-2 byl poprvé identifikován v Číně začátkem roku 2020 jako původce epidemie pneumonií ve městě Wu-Chan. Sekvenováním epitelií z dýchacích cest nemocných se podařilo prokázat, že původcem onemocnění je do té doby neznámý β-koronavirus z podrodu *sarbecovirus* podčeledi *Orthocoronaviridae*. Je to sedmý zástupce čeledi koronavirů, který způsobuje onemocnění člověka [4]. Sekvence SARS-CoV-2 se ze 70 % shoduje s genetickou informací viru SARS-CoV [5]. První případy onemocnění tímto koronavirem na konci roku 2019 byly spojovány s návštěvou tržiště s mořskými plody a živými zvířaty ve městě Wu-Chan. Pravděpodobným zdrojem je některý netopýr, např. *Rhinolopus affinis*, *sinicus* nebo *ferrumequinum*. Někteří autoři se domnívají, že k přenosu na člověka mohlo dojít přímo, neboť exkrementy a sušené části těl netopýrů se používají v čínské lidové medicíně. Virus izolovaný z netopýrů se

SARS-CoV-2



Elektronmikroskopická fotografie kmene 02 koronaviru SARS-CoV-2. Převzato z [1]

Typ NK	(+)ssRNA
Přenos	kapénková infekce
Inkubační doba	(2–)5–6(–10) dní
Onemocnění	bilaterální pneumonie
Diagnostika	real-time PCR z nazofaryngeálního výtěru [2]

Klinický průběh [upravit | editovat zdroj]

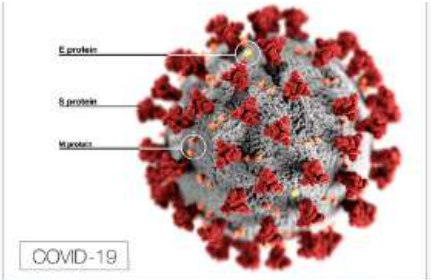
Klinický průběh onemocnění může být rozmanitý, projevy se pohybují od asymptomatických či velmi mírných až po kritický průběh končící smrtí pacienta [17].

Četnost **asymptomatických infekcí** je sporná. Některé studie odhadují jejich výskyt až okolo 40 %, avšak prozatím chybí analýzy s dostatečně dlouhým follow-up pro zhodnocení, zda se symptomy neprojevily později [17]. Množství čistě asymptomatických případů je tedy pravděpodobně nižší.

Podle aktuálního pojetí není žádný příznak vyloženě patognomický a diagnostika pouze na základě klinických příznaků může být obtížná.

Mezi příznaky probíhajícího onemocnění COVID-19 může patřit [17][18][19]:

- **horečka** – jejíž odhadovaný výskyt a výška významně kolísá mezi jednotlivými studiemi (často je udávána pouze subfebrilie),
- **únava**,
- suchý **kašel**,
- bolesti svalů, bolesti hlavy,
- bolest v krku,
- nausea, zvracení, průjem,
- **ztráta nebo porucha čichu či chuti** – různé studie uvádí výskyt těchto poruch v rozsahu 5–98 %, zdá se ale, že jejich výskyt v raném stádiu onemocnění je častější než u jiných onemocnění respiračního traktu,
- **dušnost** – vyskytuje se přibližně u třetiny nemocných, typický je její nástup přibližně 5 dní po začátku onemocnění,
- ucpaný nos nebo rýma.



Model virionu koronaviru SARS-CoV-2. Na stavbě se podílejí čtyři strukturní bílkoviny. Šedě je znázorněná obálka, kterou tvoří fosfolipidová dvojvrstva. Pod ní je nukleokapsidový protein N s navázanou ribonukleovou kyselinou viru. Do obálky virionu jsou zavzaty proteiny S, E a M. Červeně znázorněný peplomerový glykoprotein S (*spike*) je odpovědný za vazbu na hostitelskou buňku. Dále jsou vyznačeny proteiny E (*envelope*) a M (membránový protein). [10]

Komplikace [upravit | editovat zdroj]

V průběhu onemocnění se i při původně mírném průběhu může vyvinout spektrum komplikací. Původně mírná pneumonie může progredovat, jak již bylo zmíněno v předchozí kapitole, do závažnějšího stavu s dušností přibližně za 5 dní od propuknutí symptomů. Další komplikace zahrnují [17]:

- **respirační insuficience** až selhání pod obrazem **ARDS**;
- **kardiální a kardiovaskulární komplikace**, zahrnující arytmie, akutní koronární syndrom či šok;
- **trombembolické komplikace**, jako je CMP nebo plicní embolie, se mohou vyskytnout i u mladších pacientů bez rizikových faktorů komplikovaného průběhu choroby;
- dysregulace zánětlivé odpovědi;
- sekundární infekce.

45. Sarkoidóza

Definice

Sarkoidóza je **multisystémové granulomatózní onemocnění neznámé etiologie**.
Nejčastěji se projevuje **oboustranná hilovou lymfadenopatií, plicní infiltrací, očními** a **kožními lézemi**.

z dalších orgánů mohou být postiženy: **játra, LU, slinné žlázy, slezina, srdce, NS, svaly, kosti** a další tkáně
- diagnóza sarkoidózy je stanovena, když **klinické** a **radiologické nálezy** podpoří průkaz **epiteloidního granulomu**.
- u sarkoidózy (na rozdíl od TBC) nedochází ke kaseifikační nekróze granulomů
- většinou má **dobrou prognózu** → více než polovina P se zhojí spontánně a u dalších značné části zlepšení po KS

Epidemiologie

- sarkoidóza je onemocnění **mladého** nebo **středního věku** 30–50 let nejvíce vyšší výskyt
- častěji postihuje **ženy** 1,5–2 : 1

Etiopatogeneze

V etiopatogenezi se uplatňuje **geneticky podmíněná** (usměrněná) **abnormální imunitní reakce na neznámou noxu**.
Přesná etiologie je však neobjasněná, mohou se uplatňovat **genetické, infekční, alergické** či **autoimunitní procesy**

- granulomy jsou **infiltrovány CD4+ T-ly** a **makrofágy** (později i **fibroblasty**), a proto v periferní krvi nacházíme **pokles CD4+**

Klinický obraz

0. nemoc může být **zcela asymptomatická** (dg. na základě **náhodného nálezu na RTG S+P)**
manifestní sarkoidóza = se projevuje příznaky SIRS (syndrom systémové zánětlivé odpovědi) (obdoba B-symptomů):

1. subfebrilie až horečky
2. únavnost
3. hubnutí
4. malátnost a celková alterace stavu
5. **respirační příznaky** (90% případů): **chronický dráždivý neproduktivní kašel, dušnost,** (vzácně bolesti na hrudi)

typickým obrazem **akutní sarkoidózy** je tzv. ***Löfgrenův syndrom:***

1. **horečka**
2. **artralgie a artritida** – nejčastěji talokrurální kloub (bolest, otok, zarudnutí, teplý)
3. **nodózní erytém kůže** (= kulaté zarudlé skvrny na kůži) – nejčastěji na bércích a kotnících
4. **TYPICKÁ bilaterální hilová lymfadenopatie** (zjistitelná na RTG) + **negativní tuberkulinový test**
5. někdy konjunktivitida a uveitida

chronická sarkoidóza je taková, která **trvá alespoň 2 roky**

mimoplicní příznaky:
oči – slzení, bolest, fotofobie, poruchy visu, konjunktivitida, uveitida, skleritida
kůže – nodózní erytém, **sarkoid v jizvě/v tetování**
klouby a svaly – artralgie, artritida, myalgie
NS – parézy hlavových nervů (n. VII), cefalea, parestezie, křeče, meningoencefalitidy
srdce – arytmie, synkopy, SS
…

Diagnostika

zásadní: **1. RTG** a **CT** – průkaz **bilaterální hilové lymfadenopatie**, v těžších stádiích **retikulonodulace** a **infiltrace** v plicním parenchymu, v nejtěžším stádiu **obraz plicní fibrózy**
- RTG se využívá i ke zhodnocení stádia onemocnění (viz dále „klasifikace“)

další vyšetření:
2. Laboratoř (nespecifická) – KO (↑FW, anémie chronických chorob, lymfopenie); ↑CRP,↑ALP, hyperurikemie hyperkalcémie a **hyperkalciurie** (v granulomu se tvoří vit. D_3)

imunologické testy: zmnožení cirkulujících IK, gamaglobulinů, **negativní tuberkulinový kožní test** (u většiny P)
3. Spirometrie: buď v **normě** nebo **snížení VC** (=obraz restriktivní poruchy) a **snížení plicní difuze**
4. Bronchoalveolární laváž – průkaz 20 – 40 % lymfocytů s převahou pomocných CD4+ oproti cytotoxickým CD8+
5. biopsie plic, **LU** či jiného postiženého orgánu – průkaz granulomů
6. PET/CT či scintrigrafie – pro zjištění postižení dalších orgánů

Klasifikace – dle RTG, NE dle kliniky!!!

sarkoidózu rozdělujeme do stádií 0-IV dle RTG nálezu, ne dle kliniky!!!
- **stádium 0** → negativní skiagram hrudníku, mimoplicní postižení
- **stádium I** → bilat. hilová lymfadenopatie
- **stádium II - III** → bilat. hilová lymfadenopatie + změny parenchymu (plicní infiltrace a retikulonodulace), ale ještě nejsou známky fibrózy
- **stádium IV** → fibróza

→ reverzibilní změny – stádium I + II (opacity mléčného skla) → ireverzibilní změny – stádium IV (voština)

Terapie

- u řady nemocných je možné **vyčkat s léčbou** a P pouze sledujeme! → ČASTO DOCHÁZÍ KE **SPONTÁNNÍ REMISI!**

LV1: KS (prednison) **6 – 24 měsíců** ← indikujeme při závažných symptomech/závažných poruchách fce plic/známky progrese/závažné mimoplicní projevy/hyperCa^{2+} a hyperkalciurie
LV2: antimalarika (hydroxychlorochin), **imunosupresiva** (azathioprin, mykofenolát-mofetil), **cytostatika** (**methotrexát – HLAVNĚ TENTO**, cyklofosfamid),
LV3: biologická léčba (infliximab = anti TNF-α)
LV4: transplantace plic

ale i sarkoidóza

46. Biologická léčba v pneumologii

Využívá se zejména v terapii **těžkého astmatu** a v terapii **bronchogenního karcinomu** (viz otázku 50).

Co je to vlastně biologická léčba?

Často se tento termín nerozlišuje s pojmem „cílená léčba“, taková léčba se zaměřuje na konkrétní imunopatologické mechanismy, které mohou být v rámci jedné diagnózy odlišné. Cílená/biologická léčba je odlišná od klasické (necílené) terapie → Př. zatímco salbutamol bude účinkovat téměř u všech astmatiků, omalizumab bude účinkovat pouze u astmatiků, u kterých má nemoc alergický patofyziologický podklad a zvýšení IgE).

Cílená léčba je širší pojem a biologická léčba = léky biologického původu. Z širšího pohledu by sem patřily také např. hormony jako adrenalin, ale z moderního užšího pohledu se jedná o léčiva vyráběná složitými biotechnologickými postupy, kdy výsledkem jsou **rekombinantní proteiny**, často **monoklonální protilátky**, **ale i menší molekuly**. MAb-y jsou vzhledem k velikosti molekul podávány **parenterálně**, **většinou s. c.**

Biologická léčba asthma bronchiale

Používá se v terapii **těžkého, na běžnou léčbu refrakterního AB**.

- Obecně je tato léčba určena pro nemocné, jejichž AB je pod nedostatečnou kontrolou **vysokými dávkami IKS+LABA**, ev. v kombinaci s dalšími léky.
- Často to jsou astmatici, kteří navzdory léčbě mají **časté** (>2/rok) a **těžké exacerbace**, vyžadující podání systémových KS nebo je u nich zvažována dlouhodobá léčba systémovými KS.

Důležité je vyloučení jiných diagnóz a řádná kompenzace komorbidit, které se mohou podílet na nedostatečné kontrole. Také je nutné ověřit, že se jedná skutečně o těžké refrakterní astma a také **dobrou inhalační techniku a adherenci pacienta** k léčbě (kortikofobie).
AB je heterogenní nemoc svou tíží a projevy, ale i patofyziologickými mechanismy:

- 3 fenotypy
  - Eozinofilní, alergické astma
  - Eozinofilní, nealergické astma
  - Non-eozinofilní, nealergické astma
- z hlediska imunologických mechanismů jsou podtypy AB děleny na „type 2 – low“ a „type 2 – high“:
  - type 2 – low
    - méně častý, nízké zastoupení eozinofilů
    - etiopatogeneze nejasná
  - type 2 – high
    - vysoké zastoupení eozinofilů
    - mohou k němu vést dvě cesty – alergická a nealergická
    - **Alergická** cesta získané, tj. specifické imunity a je označována jako nemoc zprostředkovaná Th2 lymfocyty. Na jejím počátku stojí expozice alergenům a jejich zpracování, tzv. fragmentace, především dendritickými buňkami. Dendritické buňky následně předkládají fragmenty alergenů naivním T-lymfocytům. Kontaktem s alergen specifickými antigeny jsou odpovídající T-lymfocyty diferencovány a aktivovány, tj. přestávají být naivní a produkují interleukiny. Spektrum těchto interleukinů zahrnuje v případě alergické (tj. Th2) cesty především IL-4, dále pak IL-5 a IL-13. Interleukin 4 a IL-13 jsou klíčové cytokiny, zajišťující tzv. přesmyk B-lymfocytů směrem k tvorbě IgE **a IL-5 je klíčový cytokin směřující k eozinofilii.** Výsledkem je eozinofilní alergický zánět průduškové stěny. Je vhodné vést v patrnosti, že u velké části pacientů s alergickým astmatem, zvláště lehčích forem, bývá eozinofilie přítomna pouze lokálně, tj. v dýchacích cestách, a po zahájení protizánětlivé léčby i zde rychle ustupuje.

- **Nealergická** cesta vedoucí k eozinofilnímu zánětu je cesta vrozené, tj. nespecifické imunity a je označována jako nemoc zprostředkovaná přirozenými lymfoidními buňkami vrozené imunity. Na jejím počátku stojí (místo antigen prezentujících dendritických buněk) buňky epitelu dýchacích cest, dráždění/aktivované celou řadou nespecificky působících podnětů, tj. nealergizujícími noxami – polutanty zevního prostředí, mikroby (viry, „superantigeny" stafylokoků) aj. **Nespecificky aktivované epitelové** buňky **produkují signální molekuly, které dále aktivují nikoli antigen specifické T-lymfocyty, ale právě lymfoidní buňky nespecifické, vrozené imunity – přirozené lymfoidní buňky**. Výsledkem je tvorba interleukinů, analogických jako v případě alergické cesty, avšak s tím významným rozdílem, že převažuje tvorba IL-5 (vedoucí k eozinofilii) a IL-13, zatímco tvorba IL-4 (vedoucí k tvorbě IgE) je malá. Systémová eozinofilie bývá u nealergického typu eozinofilního astmatu přítomna častěji než v případě alergického astmatu a bývá často provázena přítomností nosních polypů, ev. nesnášenlivostí kyseliny acetylsalicylové a jiných nesteroidních antirevmatik (NSA); při přítomnosti celé triády astma–nesnášenlivost NSA – nosní polypóza hovoříme o Samterově triádě.

K vlastní indikaci je nutno dokumentovat významnou **eozinofilii** a/nebo **alergii → potvrdit daný fenotyp astmatu.**

- eozinofilní zánět
  - **průkaz eozinofilie** v periferní krvi – alespoň 300/mikrolitr krve 1x za poslední rok
    - hodnoty jsou variabilní, a systémovou terapií (KS) jsou hodnoty významně redukovány → vyšetřovat opakovaně a před léčbou systémovými KS
  - **zvýšené hodnoty NO** ve vydechovaném vzduchu (FeNO)
- alergie
  - celkové IgE
  - specifické IgE prokazované kožními prick testy a/nebo laboratorními metodami z periferní krve (alergologické vyšetření) – nestačí pouze celková hladina IgE, pro léčbu **anti-IgE** je nutný průkaz klinicky relevantní celoroční alergie
- tato fenotypizace by dnes měla být provedena u všech astmatiků

Biologická léčba má přísná úhradová kritéria

- dokládání těžkých exacerbací, eozinofilie, dlouhodobé systémové kortikoterapie
- O konečné indikaci rozhoduje specializované pracoviště.

Používané látky

Léčivá látka	**omalizumab**	**mepolizumab**	**reslizumab**	**benralizumab**	**dupilomab**
léčivý přípravek	XOLAIR	NUCALA	CINQAERO	FASENRA	DUPIXENT
cíl	IgE	IL-5	IL-5	receptor IL-5	IL4 a IL13
indikace dle SPC*	těžké **alergické** astma	těžké **eozinofilní** astma	těžké **eozinofilní** astma	těžké **eozinofilní** astma	dle SPC zatím není, dle EMA **alergické i eozinofilní**
frekvence a způsob podávání	**1× za 2–4 týdny s. c.** možnost home-use	**1× za 4 týdny s. c.** možnost home-use	**1× za 4 týdny i. v. infuze**	první 3 dávky 1× za 4 týdny, dále již jen **1× za 8 týdnů s. c.** možnost home-use	**1× za 2 týdny s. c.** možnost home-use

pozn. každé alergické astma je vždy eozinofilní, ale ne vždy naopak

Díky výraznému stupni humanizace těchto MAb-ů (zumab → humanizovaná; umab → humánní) jsou imunitní reakce (ADA – antidrug antibodies) málo časté a málo klinicky významné (na rozdíl od např. infliximabu v revmatologii). Nežádoucí účinky jsou málo časté, neboť léčba působí na úzké spektrum patologických dějů (srovnej např. infliximab, anti-TNF, například reaktivace TBC, vážné infekce).

Léčba vede k **výraznému snížení počtu a tíže exacerbací**, dlouhodobě také umožní snížit dosavadní udržovací léčbu. Vliv na funkce plic (FEV1) je méně jednoznačný. Vede k výraznému **zlepšení kvality života**, navíc mohou být příznivě **ovlivněny i komorbidity** – nosní polypóza, atopický ekzém, alergická rhinitida.

Biologická léčba u NSCLC bronchogenního ca

- je používána v terapii NSCLC u lokálně pokročilých ca (asi stádium IV?) a to buď jako 1. linie (v kombinaci s ChT) nebo až jako léky 2. linie

A) TKI = inhibitory tyrozinkináz

(TK jsou enzymy (buď jako cytoplasmatické nebo (a to je důležitější) jako **receptorové** katalyzující fosforylaci tyrosinových zbytků na proteinech – to je důležitá součást různých signálních drah – mutace těchto enzymů může způsobit např. neregulovanou aktivitu TK a tím se stimuluje vznik nádoru)

1. erlotinib = inhibitor **R pro EGF** (EGFR) (tento R je u nádorových bb. silně exprimován)
- je indikován až po selhání 1. (až 2. linie) = ChT u **IV. stádia NSCLC**, ale pouze u P v dobrém stavu

ANEBO

je indikován u P, s **pozitivními mutacemi pro EGFR**, u nich jsou indikovány i tyto ITK:
2. gefitinib
3. afatinib
- všechny 3 jsou **p.o.**, všechny 3 podáváme až do progrese nemoci nebo do nezvladatelné toxicity

→ u těch P, u nichž došlo k progresi i přes terapii těmito TKI a zároveň mají specifickou mutaci (T790M) se dá nasadit ještě:
4. osimertinib (p.o)

→ existují i další TKI, které mohou být i v 1. linii léčby lokálně prokázaných NSCLC, ale musí u nich být prokázána specifická mutace

B) Monoklonální Ab proti R pro VEGF (VEGFR) (zvýšená exprese tohoto R je negativní prognostický faktor)
1. bevacizumab
- podává se v kombinaci s ChT (tedy v rámci terapie 1. linie) u **nedlaždicobuněčného NSCLC**
- existují i další MAb používané v terapii NSCLC

možnost talcy u sarkoidózy, IPF

47. Bronchiektázie, cystická fibróza

1. Bronchiektázie

Definice

Bronchiektázie jsou **ireverzibilní dilatace průdušek středního a malého průsvitu**, provázené chronickým zánětem jejich stěny a peribronchia

- bronchiektázie jsou spjaty s **retencí hlenu → opakované infekce** (bronchitidy) → **zhoršení bronchiektázie**

Obecné mechanismy vzniku

1. slabost bronchiální stěny (chyběním strukturálních proteinů, chyběním elastinu, zánětlivými destrukčními změnami)
2. zvýšený intraluminální tlak
3. vnější tah
4. ciliární dysfunkce

Etiologie a patogenze

A) VROZENÉ:

1. **Williamsův-Campbellův sy** = vrozená méněcennost bronchiálních chrupavek
2. **Tracheobronchomegalie** = atrofie elastických a svalových vláken

B) ZÍSKANÉ (**idiopatické (až 50 %!** - častěji u nekuřáků!)/v **důsledku jiné nemoci**):

1. NEJČASTĚJŠÍ **komplikace respiračních zánětů** (lokalizované bronchiektáze): **pneumonie, AB, CHOPN, TBC…**
2. u **CF**
3. u **kolagenóz:** RA, SLE, Sjögrenův sy
4. u **ciliární dysfunkce** z různých příčin (často současně rhinitis chronica s polypy, sinusitidy)
5. u **imunodeficitů:** AIDS, deficit IgA a IgG, dysfunkce granulocytů, deficit α1-antitrypsinu
6. u **IBD (nespecifických střevních zánětech)**: Crohnova choroba, UC a celiakie

Klinický obraz

- vrozené se projevují časněji, získané jsou déle asymptomatické
- u tzv. suchých bronchiektázií (v horních lalocích) je stav dobrý s minimální expektorací sputa

1. RECIDIVUJÍCÍ INFEKČNÍ BRONCHITIDY

2. produktivní kašel s expektorací **velkého množství** sputa (nad 100ml – tzv. bronchorea)

- kašel reaguje na **změnu polohy**
- sputum je **zapáchající**

3. někdy **hemoptýza**

4. dušnost

5. celkové příznaky: slabost, únava, anorexie, ↓hm., anémie, porucha vývoje u dětí

Komplikace

recidivující pneumonie, pleuritidy až tzv. **bronchiální sepse**

prekapilární plicní hypertenze a **cor pulmonale**

Diagnostika

1. Anamnéza častý respiračních infektů a purulentní expektorace

2. Fyzikální vyšetření – přízvučné **vlhké chrůpky**

3. RTG – zvýrazněná peribronchiální kresba

4. HRCT (stěžejní) – nález rozšířených bronchů, často noduly (obraz pučícího stromu)

5. Funkční vyšetření plic – v pokročilých stádiích nález **obstrukční poruchy**

6. Laboratoř - ↑FW, leukocytóza, ↑CRP

7. Mikrobiologie – při exacerbaci (je nutno zvážit, zda jde pouze o kolonizaci nebo etiologické agens)

8. Imunologické/genetické vyšetření – hl. v mladším věku

9. Nazální nebo **bronchiální biopsie – při podezření na ciliární dysfunkci**

Terapie

1. Základní pravidlo je: u každé infekce DCC nasazení **ŠIROKOSPEKTRÉHO ATB** v dostatečné dávce a po dostatečnou dobu **(průměrně 3 týdny)** → s případnou úpravou dle kultivace
- profylaktické podávání (kromě CF a velmi komplikovaných bronchiektázií – tam ANO) není jednoznačně prokázáno
2. Mukolytika: ambroxol, N-acetylcystein, erdostein, bromhexin, alfa-dornáza u CF
3. Expektorancia: guaifenesin
- často nebulizačně
4. bronchodilatancia - LABA nebo **LAMA**
5. dechová rehabilitace
- profylaxe očkování
- krajní řešení: bronchoskopická toaleta s odsátím hlenu, chirurgická resekce, transplantace plic

2. Cystická fibróza

Etiopatogeneze

CF je vrozené **AR** dědičné onemocnění, které je způsobeno **mutacemi genu CFTR** (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) = gen kódující **chloridový kanál**
- nejčastějším typem mutace je **deltaF508** (delta = delece, F = Phenylalanin, 508 = 508. AMK), ale mutací je mnoho
patogeneze: kvůli nefunkčnosti Cl^- kanálu, který zajišťuje **eflux Cl^- do lumen bronchů** se Cl^- hromadí v ICT → tím se zvyšuje elektrochemický gradient pro Na^+ → dochází ke **zvýšenému influxu Na^+**, a protože sodík táhne vodu → **VZNIKÁ HUSTÝ A VAZKÝ HLEN**, který stagnuje v DC → **1. zvyšuje intraluminální tlak**
2. vytváří prostředí pro množení bakterií
- v potních žlázách zajišťuje CFTR influx Cl^- → Cl^- se hromadí v lumen → **slaný pot**

zbytek viz učebnice

48. Pneumotorax – diagnostika a terapie

Definice

PNO je označení pro **přítomnost volného vzduchu v pleurální dutině** spojenou s kolapsem plíce

Patofyziologie

v pleurální dutině je normálně podtlak, který je nezbytný pro **zachování rozepnuté plíce** → při průniku vzduchu (ať už ze vnějšího prostředí nebo z DC či plic) do pleurální dutiny se **pleurální tlak vyrovávnává s tlakem atmosférickým** → důsledkem je **kolaps plíce směrem k hilu** + **akutní vazokonstrikce arterií** (v kolabované plíci), což vede k **přesměrování oběhu do zdravé plíce** – zdravá plíce přijímá **celý dechový objem** (na to je zapotřebí větších tlakových změn a tím i větší práce dýchacích svalů – proto se rozvíjí **dušnost**)

Etiologie

a) spontánní PNO:
1. primární spontánní PNO (PS PNO) = je vlastně idiopatický PNO, u jinak zdravého člověka - často recidivuje!
2. sekundární spontánní PNO (SS PNO) = vzniká jako důsledek respiračního onemocnění př. prasknutí emfyzematózní buly, CF

b) indukovaný PNO:
1. traumatický
2. iatrogenní – zavádění CŽK, hrudní punkce (výpotku), akupunktura

Rozdělení PNO

1. uzavřený = vzduch vnikl do pleurální dutiny **pouze JEDNORÁZOVĚ**
2. otevřený = existence **PŘETRVÁVAJÍCÍ KOMUNIKACE**

3. tenzní (ventilový) – ŽIVOT OHROŽUJÍCÍ STAV: při inspiriu je vzduch nasáván do pleurální dutiny, ale při expiriu neuniká ven → objem vzduchu se zvyšuje a tím roste intrapleurální tlak (přetlak) → komprese a posun mediastina kontralaterálně → **útlak kontralaterální plíce, trachey, VCI a VCS, pravé síně** → ↓SV, hypotenze, tachykardie, až zástava srdce

Klinický obraz

- závisí na typu a rozsahu PNO, věku, stavu plic, komorbiditách…
- může být i asymptomatický
1. dušnost
2. jednostranná, pleurální bolest na hrudi
3. suchý kašel
4. komplikace: pneumomediastinum a podkožní emfyzém

Diagnostika

1. Anamnéza – úraz/lékařský zákrok/plicní choroba (u většiny P)
2. Fyzikální vyšetření!!! – unilaterálně oslabené až neslyšné dýchání v kombinaci s **bubínkovým až hypersonorním poklepem!** (na rozdíl od těžkého výpotku, kde bude poklep zkrácený)
- při levostranném PNO jsou **výraznější srdeční ozvy**
3. RTG (stěžejní) = zvýšená transparence, linie pleury a k ní se sbíhá cévní kresba (a ostře tam končí)
4. CT hrudníku (při nejistotě – př. odlišení od velkých emfyzematózních bul či u PNO se srůsty)
5. u osob s panlobulárním plicním emfyzémem → vyšetřit hladinu **α1-antitrypsinu**

Terapie

dle závažnosti a rozsahu:

1. klidový režim + oxygenoterapie (vysokoprůtokově 10 – 15 l/min)
2. jednorázová jehlová aspirace (odsátí vzduchu)
3. zavedení hrudního drénu s pasivním/aktivním sáním
+ někdy aplikace 5g talkového roztoku či zavedení Heimlichovy chlopně
4. torakoskopie s aplikací 5-10g talkového prášku
5. VATS = videoasistovaná torakoskopie s abrazí pleury či parciální pleurektomií, event. bulektomií
6. toraktomie + **resekce postižené plíce + pleurektomie + aplikace talku**

49. Plicní onemocnění v souvislosti s pracovním prostředím a vnějšími vlivy

= mezi tyto choroby můžeme zařadit **EAA = Exogenní alergickou alveolitidu** (viz. ot. 36) a **Pneumokoniózy**

Pneumokoniózy

Definice

= skupina (většinou profesionálních) chorob způsobených **dlouhodobou inhalací anorganických prachových částic**, na které reagují **imunokompetentní bb. zánětem** a tím dochází k různému stupni **intersticiálního postižení plic**

nejčastější: **Silikóza**
Azbestóza
Pneumokonióza uhlokopů
Berylióza, talkóza a pneumokonióza při inhalaci těžkých kovů

Epidemiologie

- incidence i prevalence klesá; u nás se s pneumokoniózou setkáváme spíš zřídka

Klinický obraz

společným rysem je obvykle: **progredující námahová dušnost**, **kašel**, později **rozvoj respirační insuficience, cyanózy, paličkovité prsty, krepitus nad bazemi**

Diagnostika

v diagnostice je stěžejní **klinický obraz, pracovní anamnéza, radiologický nález**, funkční vyšetření plic a event. **BAL** (nález anorganických částic), biopsie většinou není nutná

Terapie

- je dost **omezená**
- základem je elimance expozice fibrogennímu prachu
- v terapii se uplatňuje: **dechová rehabilitace, časná léčba respiračních infektů,** je-li indikována tak i **DDOT**, později **transplantace plic**

1. Silikóza (závažná)

etiologie: dlouhodobá (obvykle nad 10 let) inhalace prachu s **SiO_2 (oxidem křemičitým)** – př. **kamenící, sochaři, brusiči, skláři, horníci**

a) prostá silikóza – RTG nález drobných uzlíků s maximem horních lalocích + zvětšení plicních hilů se skořápkovitými kalcifikacemi

b) komplikovaná silikóza – RTG nález větších uzlů až masivní fibróza + emfyzém v okolí

2. Azbestóza (závažná)

etiologie: inhalace vláken **azbestu** – př. těžba azbestu, zpracování azbestu – izolační materiály

- je zde VELMI DLOUHÁ DOBA od expozicie k manifestaci: **20 – 30 let!**

komplikace: maligní mezoteliom pleury, benigní postižení pleury, plicní fibróza

radiologický nález je podobný IPF = Idiopatické plicní fibróze

3. Uhlokopská pneumokonióza (dobrá prognóza)

vzniká po **inhalaci uhelného prachu** (horníci) → na rozdíl od předchozích obvykle **NEVEDE K PLICNÍ FIBRÓZE**

- obvykle se u nich setkáváme s **chronickou bronchitidou**

typickým RTG nálezem: četné okrouhlé stíny s maximem v horních plicních polích

Caplanův sy = koincidence **uhlokopské pneumokoniózy** a **RA** (s pozitivním revmatoidním faktorem)

50. Maligní nádory plic a průdušek

Obecná charakteristika

- maligní nádory plic můžeme rozdělit na **primární** a **sekundární** (metastázy)
- nejpočetnější skupinu primárních nádorů zastupují **bronchogenní ca** = nádory průdušek i plicního parenchymu, dalším primárním tu je např. **karcinoid**
- do plic nejčastěji metastazují: **ca prsu, GITu, ledvin, štítné žlázy, hlavy a krku, plic,** lymfomy, sarkomy

Rozdělení

bronchogenní ca dělíme (dle biologických vlastností) na **2 základní skupiny:**

1. malobuněčný bronchogenní ca (SCLC) (**ovískový, kulatobuněčný, vřetenobuněčný**) – **15 %**
- roste **rychle** a časně **metastazuje** (což omezuje chir. terapii)
- obvykle **citlivý** k **ChT a RT**
- je lokalizován **centrálně!**
- bývá **hormonálně aktivní**

2. nemalobuněčný bronchogenní ca (NSCLC) – **85 %**
- roste (oproti SCLC) **pomaleji** (proto příznivý pro chir. terapii)
- obvykle (oproti SCLC) **méně citlivý** k **ChT a RT**

a) spinocelulární (35 %) – lokalizovaný typicky **centrálně** (při bifurkaci segmentálních bronchů)
- má tendenci uzavírat bronchus, invadovat do přilehlé plicní tkáně a mediastinálních LU

b) adenoca (30 %)
- lokalizovaný typicky **periferně** (bez souvislosti s bronchy)
- nejčastější typ u **nekuřáků!**
- lokalizovaný často v **terénu předchozího onemocnění** (TBC, fibróza, pneumokoniózy – někdy jako ca v jizvě)
- může postihovat **pleuru**

c) velkobuněčný (15%) – lokalizovaný typicky **periferně**, často **nekrotizuje**, málo diferencovaný

Epidemiologie

- u mužů je **2. nejčastější maligní tu** (po ca prostaty) a **nejčastější příčina úmrtí z nádorových příčin**
- nejčastěji diagnostikován mezi **55. a 80. rokem**
- u žen rapidní nárůst

Etiologie a RF

endogenní příčiny: zvýšená aktivita CYP450 → způsobuje zvýšenou tvorbu kancerogenů z cigaretového kouře dále se mohou uplatňovat **snížená aktivita antioxidačních mechanismů** či **mutace tumor-supresorového genu p53** a další mutace

exogenní příčiny: **kouření** (aktivní i pasivní), **radon** (např. proniká jako plyn z nevhodných stavebních materiálů), **azbest** (a jiné těžké kovy), **ionizující záření**

Klinický obraz

- nejsou žádné časné příznaky – tzn. rozvoj příznaků je obvykle spjat s **ca v pokročilém stádiu**

a) plicní příznaky:

počáteční – **nový dlouhotrvající kašel (3-4 týdny)** nebo **změna charakteru chronického kašle** (větší frekvence, intenzita)
- **hemoptýza** (když ca invaduje cévu),
- **opakované pneumonie** (když ca zúžuje bronchus)

pokročilé – **bolest na hrudi** (když ca invaduje do pleury/svalstva/žeber/kůže), u *Pancoastova tu* (nádor apexu) **sy horní hrudní apertury = kruté bolesti HK** (z útlaku plexus brachialis) nebo **Hornerova trias = mióza, ptóza, enoftalmus**
- **chrapot** (poškození n. laryngeus recurrens)
- **sy HDŽ = ↑náplň krčních žil** + později **otok krku a obličeje** (*Stokesův límec*)

- **dušnost**
- **polykací potíže**

b) metastatické příznaky: **neurologické/psychické poruchy** (CNS), **bolesti/patologické fraktury** skeletu, **anémie** (KD), meta do jater (sice časté) ale bývají klinicky němé

c) paraneoplastické příznaky (velmi časté):
- **hyperCa^{2+} a hypofosfatemie** (ektopická produkce PTH)
- **hypoNa^{+}** (ektopická produkce ADH)
- **Cushingův sy** (ektopická produkce ACTH) = malobuněčný ca!
- dermatomyositidy, periferní neuropatie, tromboflebitis migrans

Diagnostika

- podezření vznášíme na základě **anamnézy, fyzikálního vyš., zobrazovacích metod**, ale definitivní dg. stanovujeme až na základě **histologického** či **cytologického** vyšetření (před provedením invazivního vyš. musíme stanovit, zda je P vůbec léčitelný)

fyzikální vyš.: - často normální, jindy **oslabené dýchání, zkrácený poklep** (=známky výpotku), **chrupky**
- **vyšetřit LU** (nadklíčkové, SCM, v axile) a **játra**

RTG hrudníku: - obvykle **zastínění v parenchymu/centrálně v hilu**, **rozšíření mediastina**, **pleurální výpotek**…

CT hrudníku s KL: - **stanovení rozsahu** (T), **zvětšení LU** (ale nevíme zda reaktivní či metastatické)

PET/CT: - pro stanovení N a M stagingu

MR: - při alergii na KL u CT + lepší pro Pancoastův tu a pro posouzení prorůstání do hrudní stěny

pro stanovení rozsahu (**stagingu**):

USG břicha (při nejasnostech CT břicha), **scinti skeletu**, **CT/**lépe **MR mozku**, **sternální punkce/trepanobiopsie**

pro definitivní dg. - stanovení **typingu** a **gradingu**:

bronchoskopie (klíšťkami k histologii či kartáčkem nebo BAL k cytologii) (lze provést kryobiopsii) + makroskopicky zhodnotíme stav DC

VATS = videoasistovaná torakoskopie s biopsií

mediastinoskopie

cílená transparietální biopsie

torakotomie (poslední možnost)

~~cytologické vyšetření sputa~~ (je málo výtěžné, max. u starších, kteří nemohou podstoupit invazivní výkony)

Staging nádorů plic

st. I: T1-T2, ale N0 a M0 → u NSCLC má chirurgická terapie **kurativní efekt**

st. II: T1-T2 a **N1** (postižení uzlin **ipsilaterálně**)

st. IIIa: T3 a **N0** nebo **T1-T3** a **N2** → pneumektomie

st. IIIb: T4 nebo T1-T4 a **N3** → inoperabilní

st. IV: vzdálené metastázy → inoperabilní

Terapie

- závisí na rozsahu, celkovém stavu P, typingu a expresi některých molekul

A) terapie SCLC

→ bez léčby má medián **1,5 – 3 měsíce**! s léčbou (dle rozsahu onemocnění) cca **0,5 – 2,5 roku!**

zjednodušená klasifikace:

a) Limited disease (ohraničení na 1 plicní křídlo) – obvykle kombinace ChT a RT

b) Extensive disease (všechny ostatní)

1. Chirurgická jen vzácně (kvůli rychlému růstu a časným metastázám) a pokud, tak vždy je doplněna o systémovou
2. **ChT (základ)** 1. linie: **cisplatina/karboplatina** + **eteposid** + někdy ifosfamid → **téměř vždy (95%) dojde k relapsu!**
   2. linie: nastupuje při rezistenci na léčbu 1. linie nebo při progresi do 3 měsíců (jinak zase léky 1. linie)
3. **RT** (u některých i **preventivní ozáření mozku**)

B) terapie NSCLC

Ia: chirurgická resekce, žádná další léčba → většina P se dožije 5 let

Ib – IIIa: chirurgická resekce + adjuvantní ChT

IIIb: inoperabilní stádium, naděje na úplné vyléčení je malá (ChT a RT vede ke zmenšení nádoru)

IV: paliativní systémová ChT/RT ke zmírnění symptomů

biologická léčba: **inhibitory TK** (erlotinib, gefitinib)

monoklonální Ab proti R pro VEGF (**bevacizumab**)

Karcinoid

= maligní neuroendokrinní tu, tvoří max 2% tu plic.

- nejčastěji je nacházen v **plicích** a **GITu**
- mohou být nízce-, středně- i vysoce maligní
- mohou být zdrojem **ACTH, serotoninu** → uvolnění serotoninu (a jiných vazoaktivních l.) → karcinoidový sy = flush, průjem, bronchospazmus, postižení pravostranných chlopní a tím i pravého srdce
- diagnostika obdobná
- terapie chirurgická, u pokročilých **ChT** a **hormonální T**

51. Onemocnění pleury a mediastina - Výpotek, chylothorax; hemothorax, fibrothorax

1. Pleuritida

= zánět pleurálního prostoru z **infekčních** či **neinfekčních** příčin
→ pleuritida je provázena **↑tvorbou** a **↓resorpcí** pleurální tekutiny → **pleurální výpotek**

etiologie: **infekční** – nejčastěji jako **komplikace pneumonie**, méně **potraumaticky, poOP**
neinfekční (vzácné) – kolagenózy a vaskulitidy, možná poOP

KO: **ostrá bodavá pleurální bolest** (bolest limituje hloubku dýchání → proto mělké tachypnoe → dušnost), **tachypnoe, suchý kašel, zhoršené dýchání při námaze** + příznaky základního onemocnění (pneumonie)

komplikace: rozvoj **empyému** → po ústupu příznaků pneumonie nastává opětovné zhoršení → **horečky, schvácenost** + plicní příznaky

průběh pleuritidy: **exudativní fáze** → **fibrinopurulentní** → **organizující** (může skončit fibrothoraxem)

diagnostika: **fyzikální vyš.** (oslabené dýchání, zkrácený poklep), **laboratoř** (KO; ↑FW,CRP,prokalciton), **RTG** (otupělý kostofrenický úhel, **zánětlivé výpotky** – kraniálně konvexní **vs. nezánětlivé** – více horizontální), **USG**, **CT** (pro odlišení **abscesu/empyému/nádoru pleury**)
pleurální punkce + vyšetření punktátu – **biochemicky** (pH, LD, glukóza a leu), **mikrobiologicky** (jen 50% infekčních výpotků má pozitivní kultivaci, proto je důležité biochemické vyšetření!), **cytologicky**

terapie: **a) nekomplikovaný parapneumotický výpotek** = ATB systémově
b) komplikovaný parapneumotický výpotek = hrudní drenáž (pod CT či USG kontrolou) s výplachem betadinou;
c) u empyému = **chirurgicky** odstranění empyémových hmot a přilehlé pleury (event. i postižené plíce) **nebo** drenáž s výplachem + aplikace alteplázy (tzv. **pleurolytická terapie**)

2. Pleurální výpotek

= označení pro **nahromadění pleurální tekutiny** nad fyziologické množství, což v praxi znamená **že je pleurální výpotek identifikován zobrazovacími metodami** (obvykle nad 50 – 100ml) (ale už nad 10ml/70kg pacienta se jedná o výpotek)

- dělíme na: **1. Transudát** (chudý na bílkoviny) – nejčastěji: **levostranné SS!, metastatické postižení pleury, PE,** ostatní příčiny vzácné (**ledvinné**: nefrotický sy, uremie, akutní GN, peritoneální dialýza; **jaterní**: selhávání jater (↓celkové bílk → ↓onkotického tlaku) s portální hypertenzí)

2. Exudát (bohatý na bílkoviny)-lokální příčiny: **infekční pleuritidy a pneumonie!**
vzdálené příčiny: **pankreatitidy, hepatitida, subfrenický absces,** kolagenózy, vaskulitidy

→ levostrané SS 35 %, infekční pleuritidy a pneumonie 30 %, malignity 20%, PE 10%
→ rozlišení mezi transudátem a exudátem provádíme na základě porovnání **pleurální** a **sérové koncentrace celkové bílk.** a **LD = Lightova kritéria**, ale toto kritérium může selhávat (např. při léčbě diuretiky), proto existují i složitější kritéria
→ většina transudátů je **bilat.** (kromě transudátu u jaterního selhání – častěji vpravo)
→ většina exudátů je **unilat.**

dělení dle rozsahu: **malý** (25 % hemitoraxu), **střední** (25 – 50 % hemitoraxu), **velký** (nad 50 % hemitoraxu)

KO: dušnost, pleurální bolest, suchý kašel (← tyto 2 symptomy jsou výraznější u pleuritidy a méně u transudátů)
- příznaky základního onemocnění (otoky DKK, ↑TT atd…)
- extrémně velké výpotky bývají **nádorové** (útlak VCI)

diagnostika (stejná): nejcitlivější je **USG!** Pokud se nejedná o jasné SS → vždy punkce

Terapie: a) transudát = hl. terapie **příčiny** + terapie **symptomů** (dušnost – oxygenoterapie až morphin) + až pokud se **nedaří odstranit příčinu** – punkce či hrudní drén + u **malignit** aplikace talku = pleurodéza či **abraze pleury s pleurodézou**

b) exudát (viz výše)

3. Chylothorax

= nahromadění **lymfy** v pleurální dutině

příčiny: **lymfomy, poranění** (trauma/iatrogenně) **mízních cév**

→ prokazujeme TAG v punktátu

v KO: malnutrice imunodeficity

4. Hemothorax

= nahromadění **krve**

dušnost, cyanóza, hypotenze,

příčiny: **iatrogenně** – pleurální punkce, CŽK, transparietální punkce plic, transbronchiální plicní biopsie,
antikoagulancia
traumaticky

5. Fibrothorax

= lokalizované nebo difuzní **vazivové ztluštění**

příčiny: **a) následek terapeutické pleurodézy** (aplikace talku, či jiných l. (TTC?))
b) stav po: empyému, hemothoraxu, polékově, expozici azbestu, kolagenóze, TBC pleuritidě

↓

stav nekončícího výpotku

- ztrdne, udělá restrikční poruchu a musí se dekortikovat -> odstraní se viscerální pleura (ta co ztrdla)

52. Onemocnění pleury a mediastina - Nádory pleury; Mediastinální nádory a cysty; Pneumomediastinum a mediastinitis

1. Nádory pleury

- dělíme na **benigní** (velmi vzácné – př. fibrózní nádor (až extrémní rozměry), lipom, fibrom) a **maligní** (nejčastěji maligní mezoteliom) a **primární** a **sekundární** (**MNOHEM ČASTĚJŠÍ)**

Maligní mezoteliom pleury

= jedná se o vzácný, ale **JEDEN Z NEJMALIGNĚJŠÍCH NÁDORŮ VŮBEC!** se špatnou prognózou (obvykle cca 1 rok)
- jeho vznik souvisí většinou s **expozicí azbestu** (vzniká často až po desítkách let), dále se mohou uplatňovat **genetické příčiny** či **onkogenní viry** (SV 40)

KO: **dušnost**, lateralizovaná **pleurální bolest**, **dráždivý kašel** (= příznaky pleuritidy) + subfebrilie, únava, ↓hm. → později bývá až krutá nesnesitelná bolest

diagnostika:
1. **Anamnéza (PA – expozice azbestu)**
2. **Fyzikální vyšetření – obraz pleurálního výpotku**
3. **RTG/CT/USG hrudníku** – nález pleurálního výpotku + **nepravidelné ztluštění pleury**
   → tak jako u většiny výpotků se provede **punkce výpotku**, ale stěžejní je:
4. **perkutánní biopsie pleury** nebo lépe **torakoskopie**

terapie: základem je **ChT!** RT má pouze paliativní efekt, paliativně se uplatňuje též **pleurodéza** (talek či bleomycin aplikovaný intrapleurálně), **pleuroperitoneální shunt**

Sekundární nádory pleury (metastázy do pleury)

nejčastěji u: **bronchogenního ca, ca prsu, maligního lymfomu**
méně u: ca ovaria, maligního melanomu

KO: vychází z **maligního pleurálního výpotku (exudátu, hemoragický)** → dušnost, bolest na hrudi, kašel slabost, únava, anorexie, ↓hm.
→ přítomnost **maligního výpotku je ŠPATNÝM PROGNOSTICKÝM ZNAMENÍM!**

diagnostika: stejná + pátrání po primárním tu
terapie:
1. **terapie základní malignity** → aplikací systémové ChT se u 40 % P daří bránit vzniku výpotku
2. **paliativně** – **pleurodéza** (s bleomycinem, talkem, TTC) nebo **abraze pleury**

2. Mediastinální nádory

= 90 % všech onemocnění mediastina
- v mediastinu je uloženo: srdce, velké cévy, nervové svazky, jícen, thymus, průdušnice a odstup hlavních bronchů, mezenchymální tkáň ← ze všech těchto orgánů mohou vznikat tumory:

1. **thymom** (přední mediastinum)
2. **tu srdce**
3. **maligní lymfomy**
4. **mezenchymální tu** (sarkomy)
5. **germinální tu (včetně teratomu)**
6. **neurogenní tu** (z nn. intercostales či ganglií a paraganglií SY)

→ většinou se jedná o **maligní tu!**
- mezi **pseudotumory patří:** mediastinální cysty, zvětšené LU (sarkoidóza), nitrohrudní struma (ale může v ní být adenom či ca), aneuryzma aorty, pravostranný oblouk aorty,

Klinický obraz

- se odvíjí podle umístění tumoru:

1. přední mediastinální sy – sy HDŽ **(↑náplň krčních žil a žil HKK, otok krku (*Stokesův límec*), časté epistaxe**, cefalea/vertigo z městnání mozkových žil, cyanóza: rtů, spojivky, DÚ, kůže na obličeji, krku a HKK)

2. střední mediastinální sy - poruchy dýchání (dušnost, kašel, stridor, pleuritidy, nevzdušnost plic)

- parézy nervů (***recurrens*** – chrapot; ***phrenicus*** – vyšší postavení bránice; ***n. X*** – kašel, dušnost, bradykardie (dráždění) nebo tachykardie (paréza))

3. zadní mediastinální sy – *Hornerova trias* (mióza, ptóza, enoftalmus), *sy horní hrudní apertury?* (bolest HK)
postižení zadního horního mediastina – **postižení trachey**
postižení zadního dolního mediastina – většinou bez klinického projevu

difúzní mediastinální sy = kombinace předchozích

Diagnostika
anamnéza, **RTG** a **CT**, **PET/CT**, angiografie, flebografie, kontrastní RTG jícnu, **ECHO + TEE + transbronchiální sono,** MRI, ezofagoskopie, bronchoskopie, mediastinoskopie, torakoskopie

Terapie
a) Thymom – do stádia III **chirurgická**, pak **parciální resekce** (někdy s neoadjuvantní ChT) **+ adjuvantní ChT** nebo **RT**
b) Seminomy – chirurgie (tam kde lze) + **RT** + adjuvantní **ChT**
c) Neseminomy – chirurgie + **ChT**

3. Mediastinitda a pneumomediastinum

Akutní mediastinitida
= závažné onemocnění nejčastěji **infekčního původu**, které vzniká po perforaci dutých orgánů mediastina: **tracheobronchiálního stromu** či **jícnu** (iatrogenně, prorůstajícím tumorem, traumaticky) nebo **šířením ORL zánětů**
- obvykle se jedná o **flegmónu**, méně o **absces**

KO: náhlá **vysoká horečka, třesavka, bolest na hrudi, dušnost, dysfagie, odynofagie, otok krku**, někdy **podkožní emfyzém**

diagnostika: RTG a CT s kontrastem

terapie: chirurgická drenáž! + širokospektrá ATB

Chronická mediastinitida
- vzácně např. u TBC, sarkoidózy, silikózy, následky RT

- mediastinální fibróza s kompresí velkých cév, dýchacích cest, jícnu
- Skiagram, CT s kontrastem (může potvrdit perforaci)

T: drenáž, odstranění zánětlivých hmot, odstranění zdroje infekce

Pneumomediastinum
- Spojeno s přítomností pneumotoraxu emfyzému (většinou je v nadklíčku, ale může všude)

E: poranění velkých cest dýchacích, jícnu, penetrující traumata, plynotvorná infekce

53. KOUŘENÍ TABÁKU, RIZIKA, TERAPIE, PREVENCE

Aktivní kouření má neblahý vliv na zdraví kuřáka. Ovlivňuje také ještě nenarozený plod a pasivním kouřením jsou ohroženi děti i dospělí přicházející do kontaktu s kuřákem. Kouření se významně podílí na vzniku mnoha nemocí, nebo je dokonce přímo zapříčiňuje.

- ***rakovina*** – nejen plicní nádory ale i nádory dutiny ústní, pankreatu, děložního čípku, ledvin, močového měchýře, střev a konečníku
- ***kardiovaskulární systém*** – urychlení rozvoje aterosklerózy, CMP, IM
- ***plíce*** – bronchitidy, emfyzém , CHOPN
- ***kůže*** – stárnutí kůže, zhoršení pružnosti pleti, tvorba vrásek, našedlá barva kůže
- ***ostatní nemoci*** – vředová choroba gastroduodena, šedý zákal, poruchy potence, neplodnost u mužů i žen, zhoršené hojení ran

V tabákovém kouři bylo odhaleno přes šedesát látek s karcinogenními účinky. Tyto látky jsou obsaženy přímo v tabáku nebo vznikají během hoření. Vyskytují se převážně jako malé částečky a jsou to látky jak organického, tak anorganického původu. Samotný tabákový kouř je zařazen do seznamu karcinogenů třídy I A, tedy nejvyšší nebezpečnosti.
Kromě chemických, neradioaktivních karcinogenů, obsahuje tabák a tabákový kouř malé množství izotopu olova a polonia, u obou se jedná o radioaktivní karcinogeny. Vykouření v průměru 1,5 balení cigaret denně dává radiační dávku 60–160 mSv/rok (CT hrudníku a břicha cca 5-10 mSv), ve srovnání s osobami žijící v blízkosti jaderné elektrárny (0,0001 mSv/rok).

Kouření má velmi negativní vliv na vyvíjející se plod v děloze. Kouří-li matka v době těhotenství, zvyšuje se tím pravděpodobnost potratu, nižší porodní hmotnosti dítěte, narození dítěte s vrozenými vývojovými vadami.

Pasivní kouření je nedobrovolné kouření spojené s pobytem v uzavřeném, ale i otevřeném prostoru s kuřákem. Kouř vdechovaný při pasivním kouření pochází jednak z doutnajícího konce cigarety mezi dvěma potáhnutími a jednak je vydechován kuřákem. Na pasivní kouření zemře v ČR ročně přes 3 000 lidí. Inhalace tabákového kouře vede k.

- psychosomatickým poruchám
- zhoršení chronických onemocnění
- urychlení civilizačních chorob (nádory a srdečně-cévní onemocnění)
- opoždění vývoje dítěte

Závislost na nikotinu

Závislost na nikotinu vzniká velmi rychle. Složka psychosociální zpočátku převažuje nad složkou toxikomanickou (fyzická závislost), která začne převládat až po určité době. Závislost psychosociální se projevuje potřebou mít v ruce cigaretu, hrát si s ní, manipulovat s ní. Jedná se tedy o závislost na cigaretě jako na předmětu bez ohledu na účinky látky. S odstupem přibližně dvou let se přidává závislost fyzická, která se projeví až u 80 % pravidelných kuřáků. Kouřením se totiž zvyšuje počet tzv. nikotinových receptorů. Ty pak reagují na nedostatek nikotinu a způsobují abstinenční příznaky v situaci, kdy se kuřák s kouřením rozhodne skoncovat. Nejhorší bývají zpravidla první tři týdny, v průměru však tyto příznaky trvají tři týdny až tři měsíce. Nejčastějšími abstinenčními příznaky jsou **špatná nálada, deprese, úzkost, nezvladatelná chuť na cigaretu, nespavost, neschopnost se soustředit a odpočívat, zvýšená chuť k jídlu, podrážděnost, bolest hlavy, pokles krevního tlaku a tepové frekvence.**
Obecně lze říci, že člověk je závislý tehdy, vyskytnou-li se minimálně tři z následujících sedmi příznaků během období 12 měsíců:

- růst tolerance (zvyšování počtu vykouřených cigaret)
- výskyt abstinenčních příznaků po vysazení
- potíže s kontrolou dávek
- dlouhodobá neúspěšná snaha o kontrolu užívání
- trávení velkého množství času obstaráváním a užíváním látky, resp. zotavováním se z jejích účinků
- zanedbávání aktivit rodinných, pracovních a sociálních
- užívání látky i přes povědomí o její škodlivosti

Polovina kuřáků zemře na následky kouření, a to v průměru o 15 let dřív, než kdyby nekouřili. Nejčastěji umírají na kardiovaskulární nemoci – infarkt, mozková mrtvice nebo uzavírání tepen na nohou, nádory a na chronické plicní nemoci. K poškození stačí jedna cigareta denně nebo i pasivní kouření.

Terapie a prevence

- ***náhradní terapie nikotinem*** - je založena na principu potlačení vzniku abstinenčních příznaků alternativním přísunem nikotinu podávaným ve formě žvýkaček, náplasti, nosního spreje nebo inhalátorem
- ***vareniklin*** - parciální agonista beta2-acetylcholinnikotinových receptorů, vhodnější pro silnější závislosti, naváže se na nikotinový receptor a způsobí uvolnění dopaminu stejně jako při kouření
- ***bupropion*** – antidepresivum

Mezi metody prevence patří:

- progresivní zdanění cigaret (prodá se menší množství dražších cigaret → stát o zisk nepřijde)
- ochrana před pasivním kouřením (např. zákaz kouření v restauracích; vybudování speciálních místností ke kouření ve veřejných budovách, na letištích apod.)
- protikuřácky orientované veřejné vzdělávací kampaně
- naprostý zákaz reklamy
- prodej cigaret pouze v obchodech s licencí
- velká varování s obrázky na krabičkách cigaret
- lékař je svým pacientům vzorem, proto by měl být nekuřák
- dostupná léčba

Složení tabákové kouře

- oxid uhelnatý – znemožňuje přenos kyslíku z plic do tkání a vede k dušení
- oxid dusíku – zvyšuje riziko rozvoje respiračních onemocnění, vede ke kazivosti zubů a zánětům spojivek
- nitrosaminy – příčinou vzniku plicních nádorů
- polycyklické aromatické uhlovodíky – karcinogenní
- kyanovodík – jedovatý plyn
- těžké kovy – nikl, kadmium, arsen
- radioaktivní látky – radon, polonium
- dehet – karcinogenní

54) Poruchy dýchání ve spánku

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 poru**še oronazálního proudění** vzduchu při zachování pohyblivosti bránice
  - → **centrální** - dochází k poruše braniční a interkostální motility (postižení CNS)
  - → **smíšená** - období obstrukční apnoe střídá apnoe centrální
- při zástavě dýchání klesá saturace krve kyslíkem a zvyšuje se koncentrace CO_2
- 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 postiženi **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!!!
- antidepresiva
- 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 CO_2 → to vede k retenci Na+ a H_2O**
- *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

8:01 po 30. 10. 100 %
interna-plicni-a-nefrologie-lf-upol
Otázky | Interna-Mozai... | otázka SRZ int... | Očíslované Ot... | interna-pli...

55. Terapie respiračního selhání

Respirační insuficience

- Podle rozvoje v čase:

akutní – uplatňují se akutní kompenzační mechanismy – hyperventilace, tachypnoe, tachykardie

- etiologie: ARDS

chronická – uplatňují se dlouhodobé kompenzační mechanismy – renální kompenzace acidobazické rovnováhy a kompenzace hypoxie polycytémií

- etiologie: CHOPN, asthma bronchiale, plicní fibrózy
- Podle manifestace

latentní – pokles pO_2 podmíněn námahou

manifestní – pokles pO_2 a případný vzestup pCO_2 i v klidu

- Podle změn krevních plynů:

hypoxemická (respirační insuficience I. typu, parciální)

- pokles pO_2, pCO_2 může i klesnout v důsledku hyperventilace → respirační alkalóza
- typické pro akutní RI (alespoň zpočátku);

paO2 < 7,3-7,9 kPa, paCO2 < 5,3, alveoloarteriální diference kyslíku (AaDO2, rozdíl paO2 v alveolu a v arteriál krvi) zvýšená

hypoxemicko-hyperkapnická (respirační insuficience II. typu, globální)

- pokles pO_2 a vzrůst pCO_2 z důvodu hypoventilace → může vést k respirační acidóze
- typické pro chronické stavy (CHOPN, idiopatická plicní fibróza); může být kompenzovaná nebo dekompenzovaná;

paO2 < 7,3-7,9 kPa, paCO2 > 6,6 kPa, AaDO2 normální nebo zvýšená

- Léčba základní příčiny (sepse, trauma)
- Léčba orgánového selhání a současně kardiovaskulární podpora
  -společným znakem je podávaní kyslíku pri kontrole krvých plynov
  - Korekce hypoxemie – **oxygenoterapie**, event. **Umělá plicní ventilace**
  - **UPV – těžká hypoxemie**, pokud podání O2 klesá poměr PaO2/FiO2, únava dýchacíh svalů, i oběhová nestabilita
  - Parametry ventilace podle klinického stavu, vyšetření krevních plynů, hemodynamiky
  - Nesmíme dovolit vysoké koncentrace kyslíku, hrozí toxické poškození plic
  - **Techniky polohování** (pronační poloha), zlepší oxygenaci až u 80% pacientů
  - Bilance tekutin a nutrice (co nejmenší podávání tekutin k udržení tlaku a perfuze)
  - Spíše už nedoporočováno - podávaní **kortikoidů**
  - **Inhalace NO** (záchranná léčba s refrakterní hypoxémií)
  - **Nutne stabilizovat vnutorné úprostredí a kompenzovat selhávajíci orgány**

TERAPIE HYPOXEMICKÉ RI

- **Oxygenoterapie**
- Dosažení saturace hemoglobinu kyslíkem nad 90%
- Dosažení tlaku kyslíku v tepenné krvi nad 8,0 kPa

Množství dodávaného kyslíku:

- Průtok kyslíku (v litrech/min)
- Frakce kyslíku (Fi_{O2}) – procentuální zastoupení kyslíku ve vdechované směsi
  0,21 (pokojový vzduch) – 1,0 (100% kyslík)

Možnosti: a) **kyslíkové brýle** - Fi_{O2} 0,25-0,35 – u akútne dekompenzovaného chronické Resp.Insuf.
b) **obličejová maska** - Fi_{O2} 0,33 – 0,50 - u akútne dekompenzovaného chronické Resp.Insuf
c) **Venturiho maska** (Kendall) – Fi_{O2} až 0,98

Riziko: při dlouhodobější léčbě kyslíkem s průtokem > 2 litry/min je nebezpečí vzestupu hladiny oxidu uhličitého v tepenné krvi a intoxikace s poruchou vědomí (zmatenost, neklid, dezorientace, spavost, bezvědomí, zástava dýchání)
(cave **pravidelné kontroly krevních plynů)**

Dlouhodobá domácí oxygenoterapie (DDOT) – omezení rozvoje plicní hypertenze

Indikace: chronická respirační insuficience vzniklá na podkladě plicních,
plicních vaskulárních onemocnění, těžká kyfoskolióza hrud. páteř,
myopatie,neuropatie, primárních nádorů plic, mediastina, metastatických nádorů plic, těžké obezity, když přes léčbu NIV nedojde k dostatečnému zlepšení alveolární ventilace

8:01 po 30.10. 100 %
interna-plicni-a-nefrologie-lf-upol
Otázky | Interna-Mozai... | otázka SRZ int... | Očíslované Ot... | interna-pli...

Kontraindikace: dušnost bez hypoxémie, kouření, nespolupracující jedinci, klinicky významná progrese hyperkapnie při aplikaci kyslíku neovlivnitelná NIV

- DDOT indikuje ambulantní či lůžkové pneumologické pracoviště
  - zmírnění příznaků
  - zlepšení kognitivních funkcí, kvality života, tolerance zátěže
  - snížení morbidity, snížení potřeby hospitalizací
  - snížení mortality

Další léčba RI (včetně hyperkapnické RI)

- farmakologická léčba

dle primární příčiny respirační insuficience

- respirační fyzioterapie
- léčba přidružených onemocnění
- chirurgická léčba

včetně transplantace plic

TERAPIE HYPERKAPNICKÉ RI

Ventilační podpora mechanická

- Neinvazivní ventilace (NIV) - neinvazivní ventilátor
- Umělá plicní ventilace (UPV) - klasický ventilátor – ako posledná možnost
  -upravuje hyperkapniu, avšak současným rýchlym zrušením laktátové a resp. acidózy může spůsobit přesun na ALKALÓZU(zvýšení hydrogénkarbonátů)-> nezničovat prudce PCO2

Neinvazivní ventilace (NIV)

- pozitivní přetlak obličejovou nebo nosní maskou
- snižuje dechovou práci, zlepšuje výměnu krevních plynů - vytváří přetlak na konci výdechu (tzv. PEEP)
- udržuje dechový objem a frekvenci

Základní dva ventilační režimy:

CPAP - kontinuální pozitivní alveolární přetlak

BiPAP - bifazický pozitivní alveolární přetlak
(nádechový tlak je vyšší než výdechový)

Indikace NIV:

- střední až těžká dušnost s užitím pomocných dýchacích svalů
- střední až těžká acidóza (pH 7,3-7,35),hyperkapnie (p_{co2} 6,5-8,0)
- dechová frekvence >25/min
- akutní zhoršení chronického dechového selhání
- terminální choroby s vratnou příčinou dechového selhání

Výhody NIV:

- lepší komunikace, lepší výživa, lepší mobilizace
- snížení dyskomfortu, snížení frekvence nemocničních infekcí absence vzniku postintubační stenózy průdušnice

Kontraindikace NIV:

- zástava dechu, oběhová nestabilita
- poruchy vědomí, riziko aspirace
- popáleniny, poranění nebo nedávný chirurgický výkon v obličeji
- nespolupracující nemocný

INDIKACE UPV - **Komplikace**: sepse, embolie, metabolic

- Zástava dechu
- Poruchy vědomí
- Oběhová nestabilita
- Hypoxemie $PaO2 < 5,3kPa$
- Hyperkapnie. $PaCO2 > 8$ kPa
- Respirační acidóza $pH<7,25$
- Dechová frekvence > 35/min
- Selhání neinvazivní ventilace
- Vyčerpání pacienta, únava dechových svalů

56. Záněty dolních dýchacích cest (laryngitida, tracheitida, bronchitida, bronchiolitida) a bronchiektázie

Nestenotizující:

- **laryngitis catarhalis acuta**
  - poměrně časté onemocnění dětského věku
  - součást katarů HCD (začne to rýmou – poté bolest v krku – 2. až 3. den chrapot)→ laryngotracheitida, laryngobronchitida
  - virové etiologie (adenoviry, myxoviry, influenza, morbilli) + zřídka s bakteriální superinfekcí (Str. pyogenes a pneumoniae, Hemofilus inf.)
  - RF – suchá sliznice, alkohol, kouření, prochladnutí
  - KO – suchost v krku, pálení chrapot, škrábání v krku, nucení ke kašli, suchý kašel, celkové příznaky zpravidla chybí
  - **laryngoskopie** – zarudnutí a prosáknutí sliznice, zejména na hlasivkách, ulpívání hlenu
  - léčba – sympt. tekutiny, hlasový klid, zvlhčování vzduchu, zákaz kouření, NSAID, antitusika, (mukolytika)

Sufokující záněty hrtanu:

- **laryngitis acuta subglottica**
  - téměř výhradně u **dětí mezi 1. – 3. rokem**
  - virová etiologie
  - **dochází k otoku řídkého subglotického vaziva**
  - neproduktivní štěkavý kašel, inspirační stridor, dysfonie, na rozdíl od epiglotitidy dítě **polyká a pije**
  - léčba – chladný vzduch, inhalace adrenalinu, kortikoidy, antihistaminika
- **laryngitis acuta epiglottis** – Hemofilus, strept. pneumoniae … už vzácněj díky očkování proti H. inf.
  - perakutní otok hrtanu s extrémní otokem epiglottis → uzavření vchodu do hrtanu
  - pacient je bledý, hypoxický, hledá si úlevovou polohu – vsedě, mírný předklon, z úst mu vytékají sliny, které nemohou odtékat valekulami podél epiglottis, febrilie, insipirační stridor
  - laryngoskopie - epiglotis je vidět zpravidla i bez zrcátka po stlačení jazyka – je zarudlá a zduřelá
  - odynofagie, dyspnoe, stáza slin, febrilie → později inspirační stridor a to už je pozdě → tracheostomie
  - léčba – RYCHLE → 1. kortikoidy, ATB i.v. (aminopeniciliny, cef.), intubace, tracheostomie

2. Akutní tracheobronchitida

- nejčastěji nasedá na **infekci HCD** (na rhinitidu, nazofaryngitidu či laryngitidu)
- někdy onemocnění probíhá pouze jako **akutní bronchitida**
- jedná se o **NEJČASTĚJŠÍ infekci DCD**
- nejčastěji v **chladných měsících**

Etiologie

u dětí v **80 % virová**, u dospělých v **50 % virová**, vzácně po **inhalaci toxických (iritačních) l.** (chlor, kys., louhy…)
→ prakticky všechny respirační viry: *Rhinovirus, Adenovirus, Influenza virus A a B, Parainfluenzavirus,* u dětí hl. *RSV*
→ bakteriální agens: *Mycoplasma, Chlamydophilla, Haemophillus, Str. pneumoniae, Moraxella, St. Au, Klebsiella pn.*

KO

1. většinou začíná **bolestí (škrábáním) v krku** a **celkovou únavou**
2. později **dysfonie** a **suchý dráždivý kašel**, který může přejít v **produktivní** s expektorací sklovitého bílého sputa
3. zpravidla max. **subfebrilie**
4. tracheitida se projevuje **pálivou bolestí za sternem**
5. vzácněji hemoptýza, dušnost, stridor

→ potíže by měly odeznít **do týdne**, přetrvávají-li déle než 3 týdny jde většinou o **subakutní postinfekční kašel**, přetrvávají-li déle jak 8 týdnů jedná se o **sy chronického kašle** (nutno vyloučit AB, CHOPN, GERD, chron. sinusitidu…)

Diagnostika

- anamnéza (předchozí katar HCD), fyzikální vyšetření (normální nebo suché i vlhké chrůpky)
- jen při produktivním kašli **Mikrobiologické vyšetření sputa** + lze vyšetřovat sérologicky Ab proti respiračním virům
- **RTG hrudníku** vždy trvají-li potíže **déle než 3 týdny** nebo **při hemoptýze, stridoru, zhoršující se dušnosti** (je ale bez

patologických změn)
- u přetrvávajících potíží **bronchoskopie**

Léčba
- většinou stačí symptomatická: **antipyretika, ihalace, klidový režim, antitusika/mukolytika a expektorancia**
ATB až při **přetrvávání hnisavého sputa**, **recidivě potíží** a **při průkazu bakteriálních agens** → aminopeniciliny/cefalosporiny 2. gen., makrolidy/TTC, cotrimoxazol

3. Bronchiolitidy

= zánětlivá onemocnění **mebranózních** a/nebo **respiračních bronchiolů** (ale vlastní plicní parenchym – aciny a intersticium není postižen – mění se však při obliteraci bronchiolů)
- mohou být **primární** nebo **sekundární**
- klinická **diagnóza** je **obtížná**, protože příznaky jsou **nespecifické**, definitivní dg. můžeme stanovit pouze **histologicky**

Etiologie
NEJČASTĚJŠÍ je akutní bronchiolitida u dětí do 2 let (nebo po reaktivaci ve stáří): ***RS virus***, méně ***Adenoviry, CMV, Influenza viry***
méně **bakteriální agens:** *Mycoplasma, Haemophillus, St. Au*
bronchiolitida u **CHOPN**
toxické inhalační l. – **chlor, kouř, amoniak, uhelný prach a křemík, spreje** atd…
polékové bronchiolitidy – **sulfonamidy, penicilamin, busulfan, léčba zlatem**
potransplantační bronchiolitida, bronchiolitida u kolagenóz

Komplikace: jednostranný emfyzém, bronchiektázie

- je několik histopatologických typů (viz Češka str. 535)

Klinický obraz JE NESPECIFICKÝ
- dráždivý, někdy produktivní **kašel** + ponámahová **dušnost** (při těžším průběhu až do **respirační insuf. s cyanózou**!)

Diagnostika
- jednoznačnou dg. jen na základě transbronchiální/videoasistované torakoskopické **plicní biopsie**; jinak anamnéza, fyzikální vyš., laboratoř (krevní plyny), RTG (necharakteristický), **HRCT (charakteristický)**, spirometrie (obstrukční porucha), BAL

Léčba
a) akutní bronchiolitida u dětí: ribavirin, KS a inhalačne adrenalin, nebulizace β-sympatomimetik (event. PASYlytik)
b) bronchiolitida v rámci transplantace: zvýšení **imunosuprese**
c) u dospělých: KS, azitromycin

4. Bronchiektázie viz ot. č. 47.

57. Transplantace plic

Obecná charakteristika

Transplantace plic je **náročný chirurgický výkon**, který představuje **poslední terapeutickou možnost některých plicních a srdečních onemocnění**

- provádí se jako **jednostranná, oboustranná** nebo **kombinovaná transplantace plic a srdce**
- výkon má své přísné **indikace** i **KI**
- pro úspěch transplantace je důležitá: **správná indikace, načasování, předtransplantační příprava P** a **doživotní imunosuprese** s prevencí oportunních infekcí
- 5 leté přežití je cca 50 %

Indikace

a) indikace **unilaterální** transplantace:

Fibrotizující plicní procesy:

1. **(IPF) Idiopatická plicní fibróza**
2. **(EAA) Exogenní alergická alveolitida**
3. **Pneumokoniózy**
4. **Polékové poškození plic**
5. **Systémová onemocnění** (nejsou-li postiženy jiné životně důležité orgány)
6. **Toxické poškození plic**

→ u fibrotizujících procesů jsou indikačními kritérii např. tyto poklesy plicních fcí:
pokles TLC pod 50 %
pokles VC pod 50 %
pokles TL_{CO} (transfer faktoru) pod 30 %
pokles PaO_2 pod 6 kPa

7. CHOPN bez významného emfyzému
→ nověji se i u těchto P provádí bilaterální transplantace

b) indikace **bilaterální** transplantace:

1. **CF**
2. **Bronchiektázie**
3. **Lymfangioleiomyomatóza** a **plicní histiocytóza z Langerhansových buněk**
4. **CHOPN** s převahou emfyzému a **emfyzém z jiných příčin** (deficit α1-antitrypsinu) – při TLC nad 150 %

Kontraindikace

kontraindikací je mnoho např:

1. maligní onemocnění v posledních 5 letech
2. MODS
3. extrémní kachexie nebo obezita
4. kouření (minimálně 0,5 roční abstinence) a alkoholismus
5. infekce v době transplantace
6. DM s orgánovými komplikacemi
7. psychosociální nestabilita – pohovor s psychologem je součástí předtransplantačního protokolu

Komplikace

a) časné – krvácení, edém plic, PNO, plicní infekce (která je již před transplantací přítomna v darované plíci – vzniká až u 80 % P)

b) pozdní – **akutní** (v 1. roce – dušnost, kašel, horečky, hemoptýza, pokles saturace) a **chronická rejekce** (se projevuje jako obstrukční bronchiolitida = ucpávání malých průdušek vazivem)

→ vyšetření: spirometrie + RTG/CT + biopsie plic
→ terapie: vysokodávkované KS → imunosupresiva

c) oportunní infekce

58. Funkční a zátěžová vyšetření v pneumologii

1. Spirometrie
2. Spiroergometrie
3. Celotělová pletyzmografie
4. Vyšetření plicní difuze
5. Bronchomotorické testy: bronchokonstrikční (metacholin) bronchodilatační (salbutamol)

1. Spirometrie

= vyšetření vyžadující spolupráci pacienta, které nám **objektivně zhodnotí plicní fce**

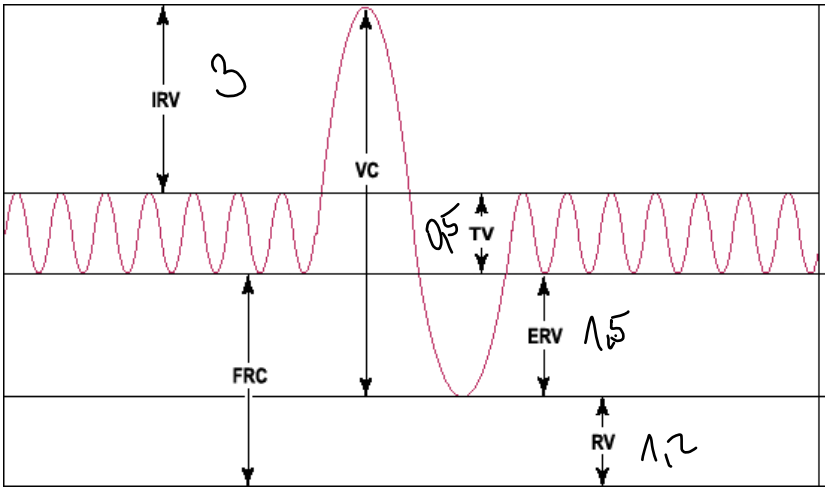
Výsledkem jsou:
1. **Statické a dynamické plicní objemy**
2. **Křivka průtok-objem**
3. **Křivka objem-čas**
4. **Křivka tlak-objem?**

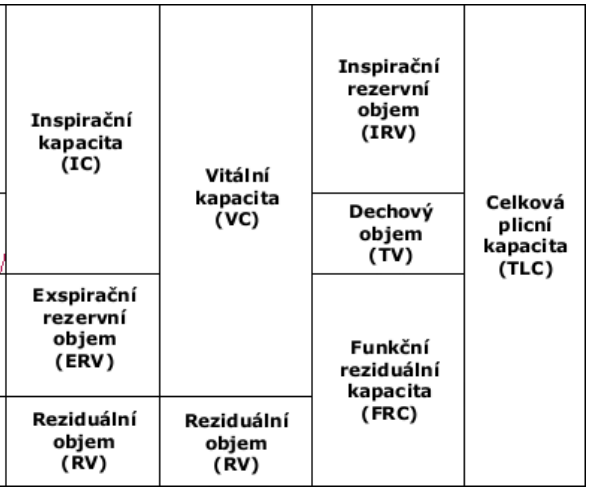
K čemu slouží: **a) rozlišení obstrukčních a restrikčních chorob plic**

Plicní objemy – statické

- **RV** = 1,2 l (objem po max. výdechu)
  ERV = 1,5 l (objem, který jsem ještě schopen vydechnout po normálním výdechu)
  V_T = 0,5 l (objem při normálním dýchání)
  IRV = 3 l (objem, který jsem ještě schopen nadechnout po normálním nádechu)

  VC = ERV + V_T + IRV = 5 l
  TLC = VC + RV = 6,2 l
  FRC = ERV + RV = objem vzduchu v plicích po klidném výdechu = 2,7 l





Plicní objemy – dynamické

FEV 1 = 4 l ... objem vzduchu vydechu. při usil. výdechu za 1s
FVC = skoro VC = skoro 5 l
Tiffenaův index = FEV1/VC = normálně 80%
MV_E = minutová ventilace plic = V_T * DF = 500 * 16 = 8l

Porovnání výsledků vyšetření plicních objemů při restrikčních a obstrukčních onemocněních plic.

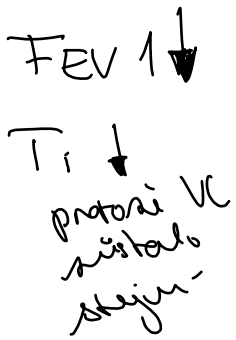
1. Obstrukční choroby plic

- jsou způsobené zvýšením odporu (zúžením průsvitu) v dýchacích cestách
- jsou charakteristické **výdechovou dušností** (při obstrukci dolních cest dých.) event. inspirační dušností (při zúžení horních dýchacích cest)

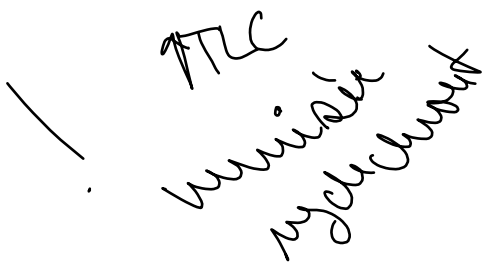
diagnóza dle spirometrie:

1. **VÝRAZNĚ SNÍŽENO FEV_1** (pod 80% normy)
2. **VC** je cca **normální**, či mírně ↓ **(RV je ↑ takže → ↑TLC)**
3. **VC** mají stejný nebo jen mírně snížený

→ **proto VÝRAZNĚ SNÍŽENÝ Tiffenaův index (FEV_1/VC)**



lehká porucha = FEV1 60 – 80% normy
střední porucha = FEV1 40 – 60% normy
těžká porucha = FEV1 pod 40% normy



příklady obstrukčních chorob:

1. postižení dolních cest dýchacích – expirační dušnost

CHOPN, Asthma Bronchiale, CF, bronchiektázie, bronchiolitida

2. postižení horních cest dýchacích – inspirační dušnost

laryngitida, laryngospasmus, epiglotitida, cizí těleso, nádor, struma, obrna hlasových vazů

2. Restrikční choroby plic

- jsou charakteristické redukcí (ztrátou) funkčního parenchymu plic (schopného alveolární ventilace)
- buď může být ztráta anatomická (resekce plic) nebo funkční (pneumonie)

diagnóza dle spirometrie:

1. **SNÍŽENÁ VC → ↓TLC**
2. **FEV 1** je sníženo sekundárně kvůli snížené VC, ale **VC je taky sníženo**

→ proto je **Tiffenaův index normální či dokonce vyšší!**

Příklady restrikčních poruch:

1. Plicní

- resekce plic, pneumonie, plicní fibróza, pneumokoniózy, sarkoidóza, nádor, atelektáza

2. Mimoplicní

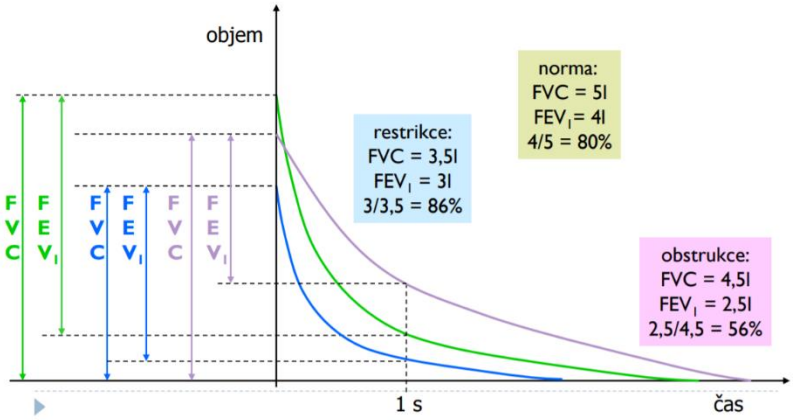
a) postižení pleurální dutiny = **pneumothorax, fluidothorax, pleurální srůsty**

b) postižení hrudní stěny = **kyfoskolióza, obezita, m. Bechtěrev**

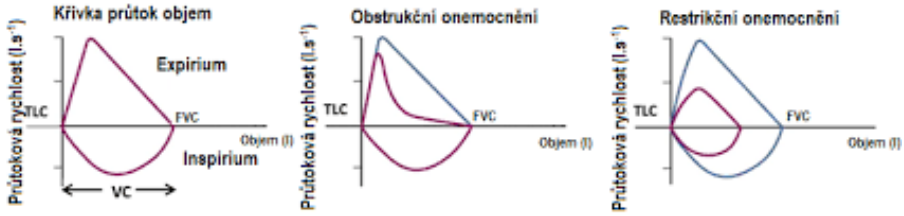
c) postižení dých. svalů = **obrna n. phrenicus, Sy Gullian-Barré, Myasthenia gravis, léze cervikální míchy, myodystrofie**

Obstrukční x Restrikční

křivka objem – čas spirogram



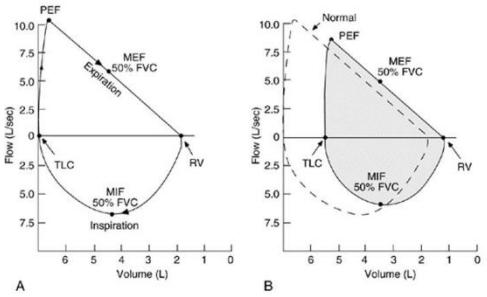
Porovnání křivky průtok-objem



- při restrikčním je prostě „stejná křivka, ale celkově menší“, u obstrukční choroby je typické „vykousnutí“ křivky.

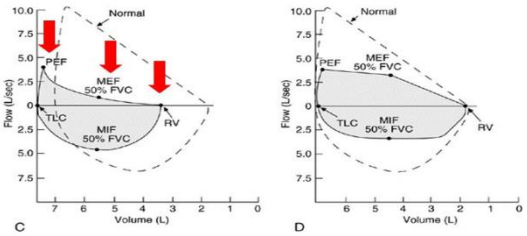
Smyčky průtok- objem příklad restrikce

Norma **Restrikce** plicního parenchymu



Smyčky průtok- objem příklad obstrukce

Astma, CHOCHBP Nepohyblivá obstruckce v horních dýchacích cestách



Změny parametrů plic při OBSTRUKČNÍM vs. RESTRIKČNÍM onemocnění

Obstrukční x Restrikční

	TLC	RV	FVC	FEV_1	FEV_1/FVC	PEF	FEF_{25-75}
Obstrukce	N	↑	↓	↓↓	↓	↓↓	↓
Restrikce	↓	↓	↓	↓	N	↓	N

Změna mechaniky dýchání kvůli změně complience

Complience = ΔV / ΔP (complience se počítá z křivky tlak-objem)

1. SNÍŽENÁ C plic

a) infiltrací parenchymu
- plicní fibróza
- plicní edém
- exudát při zánětu plic
- nádor plic

b) ↓ surfaktantu
- RDS a ARDS
- tonutí

c) hyperinflace plic
- CHOPN
- Asthma Bronchiale

d) hypoinflace plic
- pneumothorax
- atelektáza

2. Zvýšená C plic

a) prořídnutí parenchymu
- emfyzém

3. Snížení C hrudníku
- kyfoskolióza
- obezita
- rozsáhlé jizvy
- změny parietální pleury

2. Spiroergometrie

= zátěžové vyšetření, které slouží k posouzení **funkční rezervy kardiopulmonálního systému**
- např. pro objektivizaci stavu po ICHS

3. Celotělová bodypletysmografie

Princip: součin tlaku a objemu je konstantní → proto pokud je P v uzavřené kabině → tak změna tlaku v této kabině vyvolaná pohybem hrudního koše při dýchání bude odpovídat **změně objemu v plicích**
- díky ní tedy nepřímo stanovujeme **nitrohrudní objem** a **rezistenci plic (odpor kladený proudícímu vzduchu v dýchacích cestách)** → reziduálního objemu plic a totální plicní kapacity

Znalost **reziduálního objemu** a jeho poměru k totální plicní kapacitě pomáhá odlišit obstrukční a restrikční poruchy dýchání.

Při **astmatu**, typické obstrukční poruše, je totální kapacita plic normální. Člověk se zúženými průduškami má problém vydechnout, v plicích zbývá po výdechu více vzduchu. Reziduální objem a jeho poměr k totální kapacitě jsou proto zvýšené.

Typickou restrikční poruchou je **plicní fibróza** (vazivová přeměna plic). Toto onemocnění snižuje pružnost plic, zhoršuje schopnost pořádně se nadechnout. Snížena je totální kapacita plic a s ní i reziduální objem, jejich vzájemný poměr však zůstává normální.

4. Vyšetření plicní difuze

- poruchy plicní difuze mohou nastat z těchto příčin: **1. ztluštění A-K membrány: fibróza, zánět, edém**
2. zmenšením plochy pro difuzi: emfyzém
- vyšetření plicní difuze provádíme zejména při podezření na **emfyzém** a **poruchy plicního parenchymu** (fibróza)

postup: **1. P** z přístroje nadechne směs plynů s **nízkou koncentrací CO** → **2.** na 10 s zadrží dech → **3.** vydechne a

přístroj **zanalyzuje kocentraci CO** ve vydechnutém vzduchu (s ohledem na délku zadrženého vzduchu a množství inspirovaného vzduchu)**=> výsledkem je tzv. Transfer faktor**

výsledek: 1. transfer faktor pod normálem = porucha difuze: emfyzém, plicní fibróza, vaskulitida, granulomatóza

2. transfer faktor nad normálem: levopravé zkraty, intrapulmonální krvácení (Hb v alveolech navázal CO)

Můžeš zmínit i poruchy difuze – ztluštění alveolokapilární memb. a příčiny, zmenšení povrchu alveolokapilární memb. a příčiny + že se to dá vyšetřit za pomocí měření difuze pro CO.

8:01 po 30. 10. 100 %
interna-plicni-a-nefrologie-lf-upol
Otázky | Interna-Mozai... | otázka SRZ int... | Očíslované Ot... | interna-pli...

59.Invazivní a neinvazivní plicní ventilace

Obě metody využívají mechanickou podporu ventilace, jde jen o jiný způsob zajištění dých. cest.

Obecně, když má P saturaci (SpO2) < 92%, snažíme se **mu zajistit zvýšený přívod O2** - ambuvakem, dále pokud máme pomůcky, použijeme např. kyslíkové brýle nebo kyslíkovou masku, do nichž pustíme O2 s průtokem kolem 4 -6l/min a dále korigujeme podle SpO2. Pokud to stále nestačí a pacientovi klesá saturace, je **nutno UPV**.

Umělá plicní ventilace (UPV) je způsob dýchání, při kterém je průtok plynů respiračním systémem plně nebo částečně zajištěn mechanickým přístrojem (ventilátorem). Může být vedena **neinvazivním způsobem,** který využívá různé masky, nebo způsobem **invazivním**, pro jehož využití je třeba adekvátní zajištění dýchacích cest například pomocí **endotracheální intubace** nebo **tracheostomie**.

Ventilační režimy dělíme podle stupně ventilační podpory: částečná (CPAP) a plná (VCV, PSV)

Základní režimy: **1.tlakově řízená UPV** – režim CPAP a BiPAP u pacientů co si pridechují, PAV(proporcionální asisatovana ventilační podpora) a PSV(tlakova ventilační podpora)

-Máme stálý tlak, mění se dech.objemy (používá se u coviďáků)

2.objemově řízená UPV – máme předem nastavenou hodnotu dech.obj. (6-8 ml/kg) – vhodné u P, kde nutno korigovat etCO2 (vydechovaný CO2) – např. anestezie, kraniotrauma, st.p.CMP…

Obecně indikace k UPV jsou **nedostatečná ventilace nebo oxygenace**.

NIV (neinvazivní ventilace)

Možnost provádění technik plicní ventilace bez nutnosti invazivního zajištění dýchacích cest – za použití kyslíkové masky s těsnící manžetou nebo pomocí kyslíkové helmy.

Princip: Pozitivní přetlak obličejovou nebo nosní maskou, který snižuje dechovou práci, zlepšuje výměnu plynů, udržuje dechový objem a frekvenci. Podporuje oslabenou dechovou činnost P

Indikace: **plicní** – akutní exacerbace CHOPN, Sy spánkové apnoe (domácí CPAP přes obličejovou masku), pneumonie ..

Kardiální – např. levostranné SS kardiální edém plic

Neuromuskulární – Myastenia gravis, svalová dystrfoie

Dále – např. CF, kyfoskolióza, deformity hrudníku

Nejčastější NIV režim: **CPAP** – kontinuální pozitivní alveolární přetlak – používá se **u spontánně ventilujícího** P tzn. u NIV jako **podpora** oslabené P dechové práce

BiPAP – bifazický přetlak – nádechový tlak je vyšší než výdechový

Komplikace NIV: Únik směsi a selhání, distenze žaludku – zvracení, kožní defekty, vysychání sliznic.

Výhody NIV: lepší komunikace, lepší výživa, lepší mobilizace, snížení dyskomfortu, P je schopen si odkašlat, není potřeba sedace, **snížení frekvence nemocničních infekcí (ventilátorové pneumonie)**, absence vzniku postintubační stenózy průdušnice nebo pozdější tracheomalácie

KI: jsou všechny indikace k intubaci tzn. **riziko aspirace**, GSC 8 nebo menší, bezvědomí, šokové stavy, kraniotrauma, IM …

Invazivní ventilace

63 of 97

Zavedena invazivním spůsobem, pro jehož využití je třeba adekvátní zajištění dýchacích cest například pomocí endotracheální intubace nebo tracheostomie.

8:01 po 30. 10. 100 %
interna-plicni-a-nefrologie-lf-upol
Otázky | Interna-Mozai... | otázka SRZ int... | Očíslované Ot... | interna-pli...

Typy:

-vzduchovody (vyřadí problém zapadnutého jazyka),

-supraglotické (**laryngeální masky, koniotomie**),

-endotracheální rourka (kanyla)

-tracheostomie.

Indikace k orotracheálni intubaci:

-obecně porucha vědomí, **riziko apsirace,** zástava dechu, šokové stavy (sepse, anafylaxe, hemodynamický šok)
-hypoxémie PaO2 < 5,3 kPa, hyperkapnie PaCO2 > 8 kPa,
-dech.frekvence > 35/min a vyčerpání P – únava dech.svalů,
-selhání neinvazivní ventilace,
-anestezie – použití myorelaxancií k operacím na břiše, hrudníku, LSK..
Pokud je P zaintubovaný, jeho spontánní schopnost dýchat je nulová > proto je zde **plná ventilační podpora**.

PEEP = pozitivní end-exspirační tlak – je to tlak, který zůstane při výdechu v plicích (alveoly zůstanou roztažené), což umožní jednak **lepší oxygenaci** a jednak **usnadní inspirium** (princip nafukování balónku – líp se fouká do balónku, který je už částečně nafouklý) tzn. menší tlakovou práci ventilátoru > tím snížíme riziko barotraumatu, kompresivních atelektáz.

-Hodnoty se běžně nastavují kolem 4-6 cmH20, u ARDS hodnoty nad 10cmH2O a vyšší.
-Nastavuje se jak u CPAP, tak u plně ventilovaných režimů VC a PSV.

Nevýhody OTI: časté ventilátorové pneumonie, stenózy trachey, poškození hlasivek

Tracheostomie se používá u P, kde očekáváme dlouhodobější intubaci, u neprůchodnosti průdušnice jako KI OTI.

Základní metody: 1. **chirurgická – dělá ORL**

2.**punkční dilatační tracheostomie (PDT)** – modifikace Seldingerovy techniky.

60) VYŠETŘOVACÍ METODY CHOROB TRÁVICÍ TRUBICE

- **anamnéza –** bolest, zvracení, hubnutí, chuť k jídlu, potíže se stolicí nebo nadýmáním, příměsi ve zvratcích 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 trávící trubice zevnitř kamerou
  - ezofagoskopie, gastroskopie – zavedení ústy
  - kolposkopie – konečníkem
  - možnost odběru materiálu pro mikroskopické a biochemické vyšetření, léčba
- **RTG –** snímek břicha – poloha břišních orgánů, plyn i mimo trávící trubici, zvápenatění
  - kontrastní vyšetření – suspenze síranu barnatého, sleduje se průchod látky
    - vyšetření jícnu a žaludku vestoje, tenkého a tlustého střeva vléže
      - rozšíření trávící trubice, výchlipky, 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 trávící 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

61) VYŠETŘOVACÍ METODY U CHOROB JATER, ŽLUČNÍKU, ŽLUČOVÝCH CEST A SLINIVKY BŘIŠNÍ

Játra

Laboratorní vyšetření

- bilirubin – konečný produkt rozpadu hemu, bývá zvýšen při cholestatickém i hepatocelulárním ikteru (současně se zvýšením jaterních enzymů). Izolované zvýšení hladini 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 onemocněních, 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 $^{14}CO_2$ 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 (GMT) – 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 difuzních jaterních chorob a nejčastěji se provádí mezižeberním 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 žlučovodů

CT vyšetření

Dynamická cholescintigrafie

Magnetická rezonance

- MR angio, MR cholangiopankreatografie intra i extrahepatální žlučové cesty

PET

- detekce metastáz

62). Choroby jícnu

Poruchy motility jícnu
Divertikly hypofaryngu a jícnu
Záněty jícnu = ezofagitidy
Hiátová hernie
Refluxní choroba jícnu
Barretův jícen
Mallory-Weissův syndrom

- viz ot. 7C

Benigní nádory jícnu

- dělení: intramurální (např. leiomyom) a intraluminální (např. adenom, papilom)
- dělení dle výchozí struktury: epiteliální a neepiteliální

Epiteliální nádory

- vzácné, často náhodný nález, řešitelné endoskopicky
- patří zde:
  - adenom (může malignizovat)
  - skvamózní papilom
  - eozinofilní granulom (zánětlivý pseudopolyp, Vaňkův nádor)

Neepiteliální nádory

- častější
- patří zde:
  - GIST = gastrointestinální stromální tumor
    - mezenchymální tumor stěny GIT
    - vychází z Cajalových intersticiálních bek (lokalizované v tunica muscularis)
    - solitární ložiska v distální 1/3 jícnu
    - v 50% s příznaky – dysfagie, odynofagie
    - dg.: endoskopie (prominující submukózní léze krytá intaktní sliznicí jícnu), endoskopický UZ (pro odlišení od ostatních submukózních tumorů, určí velikost a hranice)
  - nádor z granulárních bek
    - vychází ze submukózy
    - menší prominence kryté normální sliznicí
    - dg. HI
  - fibrovaskulární nádor
    - nejčastěji v horní 1/3, může být dost velký
    - skoro vždy vede ke klinické symptomatologii – dysfagie a regurgitace
    - terapie: endoskopické odstranění

Maligní nádory jícnu

- nejdůležitější
- více u mužů, medián asi 70 let
- etiologie: multifaktoriální, známe některé RF
- patří společně s nádorem pankreatu mezi nádory, které mají velmi nepříznivý průběh
- klinický obraz
  - progredující dysfagie – příznak pokročilého nádoru
  - někdy chrapot (z narušení n. laryngeus reccurens)
  - méně často odynofagie a hemateméza nebo meléna při exulceraci
  - retrosternální bolest
  - úbytek hmotnosti, celková únava, febrilie
- typy nádorů:
  - dlaždicobuněčný (spinocelulární) ca – hl. země chudoby
    - RF: horká strava a kořeněné pokrmy, kouření a tvrdý alkohol, achalázie jícnu, striktury jícnu po poleptání sliznice
    - většinou ve střední 1/3, zbytek distálněji
    - většina (2/3) jsou nediferencované
    - velmi časté a časné!! postižení regionálních lymf. uzlin
    - šíření: lokálně na pleuru, plíce nebo aortu, metastázy do plic, jater a kostí
    - častější při dlouhotrvající achalázii
  - adenokarcinom – hl. země blahobytu

    - RF: alkohol, kouření, nitrosaminy ve stravě a obezita, striktury po poleptání jícnu
    - vzniká na základě maligní transformace Barretova jícnu → dysplazie → ca
    - skoro vždy lokalizovány v distální 1/3 jícnu a v místě junkce se žaludkem
    - biologické chování podobné jako u spinocelulárního ca
- časté prorůstání do okolí – v důsledku chybějící serózy se nádor šíří lehce
- prevence: dispenzarizace rizikových P (Barretův jícen, jícen po poleptání, achalázie) – opakované endoskopie s víceetážovými biopsiemi
- dg.:
    - endoskopie s biopsiemi: hl. metoda, biopsie prominujícího exofytického útvaru nebo z místa striktury jícnu
    - endosonografie: předoperační staging (určení T a N), lokalizace, velikost, prorůstání, postižení lymf. uzlin
    - RTG pasáž
    - CT, MRI, PET: pro stanovení dalšího postupu (léčby), pozn. PET/CT!!
- terapie:
    - **endoskopická léčba** – časného ca (stadium I), slizniční resekce nebo submukózní disekce
    - **chirurgická radikální léčba**
        - stadium II a III (lokalizovaný ca)
        - chirurgický postup závisí na velikosti a lokalizaci tumoru
        - vždy snaha o R0 radikalitu (žádná MA ani MI reziduální nemoc)
        - obecně: **resekce jícnu s lymfadenektomií** + **náhrada jícnu** tubulizovaným žaludkem nebo koloplastikou (transpozice tlustého střeva)
        - nejčastěji: subtotální transhiatální ezofagektomie dle Orringera (uvolnění jícnu bez kontroly zrakem z břicha a krční incize)
    - **chirurgická paliativní léčba**
        - u neresekabilního tumoru (nemůžu operovat vzhledem k lokálním poměrům) nebo u neoperabilního nádoru (nedovolí to P nebo jeho komorbidity)
        - zavádí se stenty (provádí radiolog), PEG (gastrostomie)
        - cíl: zajištění průchodnosti jícnu
        - + analgetická léčba
    - **konzervativní léčba**
        - spinocelulární ca velmi citlivý na RT (ale pouze dočasně) – RT neoadjuvantně, adjuvantně, paliativně
        - CHT má velmi nízkou citlivost
- prognóza – nepříznivá, medián přežití: 18 měsíců po kompletní resekci

63) MOTORICKÉ PORUCHY JÍCNU, DIVERTIKLY A ZÁNĚTY JÍCNU, HIÁTOVÉ HERNIE

1) Motorické poruchy jícnu

- narušení fyziologické motorické funkce jícnu
- *primární dysmotilitní stavy* – achalázie jícnu, difúzní spazmus 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 – vázne posun z úst do hltanu až do horní třetin jícnu s rizikem aspirace
    - dolní – sousto vázne v distálních dvou třetinách
    - paradoxní – vázne polykání tekutin, nikoliv tuhé stravy, projev funkční neuromuskulární poruchy při chalazii
  - odynofagie
  - bolest na hrudi
- DG – ezofagogasrtoduodenoskopie a kontrastní RTG, manometrie, scintigrafie

Achalazie

- 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
  - ***retrosternální bolest anginózního charakteru***
  - i v noci
  - provokace emocemi nebo také teplotou pokrmu → stres
- diagnostika
  - ***kadeřavý jícen na RTG***
  - manometrie jícnu, případně scinti
  - prolongované neprostupující kontrakce
- terapie jako u achlazie

2) Neklasifikovatelné primární poruchy motility (1/4 všech prim. poruch)

3) Sekundární poruchy motility

- systémová sklerodermie (mírná dysfagie, GER)
- dermatimyozitida (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

- výchlipky ve stěně jícnu
- pravé – tvořeny celou stěnou jícnu
- pseudodivertikly – výchlipky z mukózy procházející otvorem ve svalovině
- klinicky němé
- ***trakční:*** následek retrahujího 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!***
  - dysfce 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
  - refluxní 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, luminální 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 Barettův jícen (ulcus, fibróza, stenóza, metaplazie)

      → ***tíže ezogafitidy 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 (Barretův 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 Barettova 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 (Helicobacer 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 časné intramukózní stadia andenoca) – 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

HIV

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 esogfagitidy
- **paraesofageální kýla**
    - vzácný
    - říhání, 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

64) ŽALUDEČNÍ DYSPEPSIE, AKUTNÍ I CHRONICKÁ GASTRITIDA A GASTROPATIE

Dyspepsie

- soubor nepříjemných pocitů, které charakterizují poruchy trávení
- dělení podle původu:
  - **organická** – způsobená organickým onemocněním trávícího ústrojí (zánět, nádor)
  - **sekundární** – základní onemocnění mimo trávící ústrojí
    - u kardiovaskulárních, metabolických a endokrinních chorob
    - nežádoucí účinek léků – nesteroidní antirevmatika, cytostatika, antibiotika
    - příznak intoxikace – těžké kovy
  - **funkční** – příznaky původem z trávícího 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 trávící 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
- odynofagie – bolestivé polykání
- pyróza
- regurgitace
- časná sytost
- postprandiální plnost
- nauzea
- pocit na zvracení, zvracení, nechutenství
- 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**

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/alimetární indigesce
- většinou reflexní porucha motility
- formy: hemoragicko-erozivní
  - akutní hemoragická gastritida – difuzní 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, nausea, nadmutí, flatulence, kolika, průjem
  - **palpační citlivost** lokální (epig) nebo difuzní
  - trvání: **hodiny až dny**
- terapie
  - klid na lůžku, dieta první dva dny (vyloučení potravy), pozvolná realimentace
  - spasmolytika (buskopan), prokinetika
  - antidiaroika, střevní desinficiencia
  - rehydratace

ATB: rifaximin, nifuroxazid

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 antrální 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“
- difuzní 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 **<u>tvorba radikálů</u>**
- 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 **<u>vnímavost jedince</u>** – 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 splanchniku
- **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 ***<u>ZTRÁTY BÍLKOVIN</u>***
- dg
  - endo, RTG
  - BIOPSIE
  - exudativní gastropatie, ***<u>ztráty Ig všech tříd</u> (u NS jen IgG!!!)***
- **vyšší výskyt ca!**

65) 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
- **protektivní mechanismy**
  - normální skladba a množství žaludečního hlenu
  - mikrocirkulace v žaludeční sliznici
  - sekrece hydrogenkarbonátů
  - 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 → pneumoperitoneum
  - 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

66) 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 sedimentce, 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, obtrurace 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)

radikální výkon

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, sunitinibmalát (Glivec a Sutent)

67) Akutní virové hepatitidy (typy A-E a ostatní virové infekce)

Virové hepatitidy

- difuzní zánětlivé onemocnění poškozující játra
- rozšířené celosvětově a představují závažný medicínský problém
- průběh velmi variabilní – od inaparentních až po fulminantní jaterní selhání (hl. D a E)
- někdy probíhají akutně s úplnou úzdravou, ale mohou i přejít do chronicity (déle než 6měsíců)
- hepatitida A a E nepřechází do chronicity, ostatní ano (hl. hepatitida C a G)
- výskyt souvisí s životním stylem, hygienickými návyky, způsobem stravování a sociální úrovní
- HAV a HEV – malé neobalené (→ více rezistentní, kratší ID), HBV, HCV a HDV – obalené (→ citlivější, až půlroční ID)
- patogeneze:
  - imunitní mechanismy → působí proti viru i cytotoxicky proti hepatocytům
  - vyváženost protivirových a cytotoxických účinků → eradikace viru a uzdravení (akutní hepatitidy se spontánním vyhojením) – infekce HAV, HBV, HCV, HDV a HEV
  - ↓ protivirová účinnost → část infikovaných bek uniká imunitnímu systému → množení a šíření viru → imunita dlouhodobě napadá část infikovaných a někdy i neinfikovaných hepatocytů → chronické hepatitidy B, C a D
  - vystupňování cytotoxické imunity → submasivní až masivní nekrózy s fulminantním průběhem
- klinické formy: dle průběhu a intenzity jednotlivých klinických a laboratorních příznaků:
  - **asymptomatická forma –** dg. pomocí laboratorního vyšetření, P subjektivně i objektivně bez obtíží
  - **anikterická forma –** P není ikterický, ale ostatní subjektivní a objektivní příznaky přítomny
  - **ikterická forma –** nejtypičtější, asi 1/3 hepatitid B, u hepatitidy A spíše u dospělých
  - **cholestatická forma –** syndrom těžké intrahepatální cholestázy, těžké odlišit od obstrukčního ikteru
  - **fulminantní forma –** riziko jaterního selhání, projevy selhání jater: spavost, apatie, letargie, abnormální chování, flapping tremor, ikterus, terapie: transplantace jater
- probíhá ve 3 stádiích:
  - 1. prodromální stádium – 5 skupin: chřipkové příznaky (hl. u HBV), GIT projevy (hl. u HAV), kloubní projevy (hl. u HBV), kožní projevy a nervové projevy
  - 2.stádium jaterního poškození – trvá 2-8týdnů, když se to nezlepší → protrahovaný průběh → po 6měsících chronický průběh
  - 3. období rekonvalescence – fční poruchy GIT (nechutenství, nesnášení tučných jídel), posthepatické hepalgie (bolesti v krajině jater – v důsledku srůstů mezi jaterním pouzdrem, bránicí a peritoneem, vymizí)
- dif.dg.: chřipka (v úvodu hepatitid prodromální fáze s flu-like symptomy), obstrukční ikterus, poškození jater léky nebo alkoholem, exacerbace latentní chronické hepatitidy
- terapie:
  - základ – klidový dietní režim
  - léčba akutních hepatitid – symptomatická a podpůrná (kromě VHC – časná léčba interferonem může zabránit přechodu do chronicity)
  - terapie: pegylovaný interferon α, lamivudin, ribavirin
  - transplantace jater u cirhózy a ca

Virová hepatitida A (VHA)

- původce: **HAV** – RNA virus z čeledi Picornaviridae – odolný vůči zevním vlivům, není přítmo cytopatický (jaterní postižení způsobeno imunitní reakcí navozenou virovou infekcí)
- vysoce infekční onemocnění
- výskyt – celosvětově, nejčastěji u osob s nízkým socioekonomickým standardem
- zdroj: člověk
- přenos: fekálně-orální cestou – přímý přenos (prostřednictvím špinavých rukou mezi osobami v těsném kontaktu – tzv. nemoc špinavých rukou), nepřímý přenos (kontaminovanou vodou nebo potravinami)
- ID: 30dní
- prototyp akutní hepatitidy se spontánním vyhojením (viz výše)
- klinický obraz: závažnost stoupá s věkem
  - u dětí často inaparentně, jinak trávicí obtíže a chřipkové příznaky
  - u dospělých horečka, nevolnost, abdominální dyskomfort a ikterus
  - jaterní selhání vzácné, nevede do chronicity
- dg.: laboratorní vyšetření:
  - ↑ ALT a AST, ALT > AST
  - specifické protilátky v IgM v séru – tzv. **anti-HAV IgM** (v séru 3-6měsíců po nákaze)
  - po překonané infekci doživotně přetrvávají celkové protilátky **anti-HAV** (IgG)

- prevence: dodržování osobní hygieny, zásobení pitnou vodou, možné očkování na vlastní žádost (inaktivované vakcíny, např. Havrix) hl. při výjezdu do oblastí s nízkou úrovní hygieny

Virová hepatitida B (VHB)

- původce: **HBV** – DNA virus z čeledi Hepadnaviridae, antigeny: HbsAg, HbcAg, HbeAg a DNA polymeráza, při replikaci viru vznikají různé mutanty, infekční dávka je extrémně nízká
- výskyt: celosvětově, hl. oblast subsaharské Afriky, J a JV Asie (uplatňuje se především vertikální přenos), od roku 2006 setrvalé ↓ případů (díky celoplošnému očkování a důkladným kontrolám krevních transfuzí)
- jedno z nejzávažnějších virových onemocnění člověka – riziko cirhózy a hepatocelulárního ca
- zdroj: člověk – nemocný nebo bezpříznakový nosič
- přenos: parenterálně (krev), sexuálně (sperma, vaginální sekret), vertikálně nebo perinatálně
- ID: 90dní
- klinický obraz
  - akutní hepatitida B – nejčastěji asymptomatická, popř. nespecifické příznaky: trávicí a chřipkové příznaky, artralgie, neurologické projevy
  - dochází k zánětu jater s hepatomegalií, přítomná tmavší moč, světlá stolice a ikterus
  - může (ale děje se to málo, častěji u mladších jedinců) může přejít do chronicity → jaterní cirhóza → hepatocelulární ca
- dg.: laboratorní vyšetření:
  - ↑ ALT a AST, ALT > AST
  - jako první známka nákazy – **HbsAg** – v průběhu úzdravy mizí, při přetrvávání → nosičství, pokud nelze prokázat → vyšetřím IgM proti HBc
  - při pozitivitě **HBeAg** – přítomná probíhající virová syntéza a infekčnost
  - antigen HBcAg nelze detekovat v krvi – lze detekovat pouze protilátky → **antiHBc IgM** – známka akutní infekce
  - **anti-HBs** – zůstávají celý život a jsou markery prodělané infekce
- terapie: pegylovaný interferon α, lamivudin a adefovir
- prevence: vyšetřování dárců krve, tkání a orgánů, výměna jehel a stříkaček u narkomanů, očkování všech dětí v 1.roce života a novorozenců u HbsAg pozitivních materk do 24h po porodu

Virová hepatitida C (VHC)

- původce: **HCV** – RNA virus z čeledi Flaviviridae, velká genotypová variabilita → není očkování
- výskyt ve vyspělých zemích hl. v rizikových skupinách (dialyzovaná, uživatelé drog), v ČR nejčastěji hlášená hepatitida (hl. 25-34let)
- zdroj: člověk
- přenos: parenterálně (krví), sexuálně, výjimečně vertikálně
- ID: 45dnů
- klinický obraz
  - akutní infekce až v 70% probíhá bezpříznakově, jinak únava, GIT potíže, výjimečně ikterus
  - často přechod do chronicity (u 70-80% infikovaných) → chronická hepatitida → jaterní cirhóza → hepatocelulární ca (u 1-5% po 20-30letech)
- dg.: laboratorní vyšetření:
  - ↑ ALT a AST, ALT > AST
  - průkaz protilátek **anti-HCV** a **HCV RNA**
    - při současné přítomnosti anti-HCV i HCV RNA → chronická infekce HCV
    - pozitivní anti-HCV a negativní HCV RNA → stp. akutní hepatitidě C, která nepřešla do chronicity nebo P vyléčený z chronické infekce
- terapie: symptomatická, pegylovaný interferon + ribavirin, transplantace jater u cirhózy a ca
- prevence: dodržování sterilizace ve zdravotnickém zařízení, vyšetřování anti-HCV protilátek u těhotných, výměna jehel a stříkaček u uživatelů drog

Virová hepatitida D (VHD)

- původce: **HDV** – RNA virus – replikace možná jen v bkách současně infikovaných HBV
- výskyt: endemicky v J Evropě, na Středním Východě, v evropské části bývalého SSSR, J Americe
- zdroj: člověk
- přenos: parenterálně (hl. krví, mezi IV narkomany)
- nákaza
  - koinfekce (současná nákaza HBV a HDV) - závažný průběh, ale dobrá prognóza
  - superinfekce (infekce HBV následována infekcí HDV) - vysoké riziko chronicity a cirhózy

- dg.: laboratorní vyšetření: protilátky **anti-HDV IgM**, pokud nedojde k přechodu do chronicity nahrazeny **anti-HDV IgG**
- prevence: jako u VHB, očkování proti HBV

Virová hepatitida E (VHE)

- původce: **HEV** – RNA virus, výskyt se ↑ (příčiny: vývoj laboratorní techniky a větší pozornost L)
- zdroj: člověk, domácí zvířata (prasata)
- přenos: prostřednictvím kontaminované vody (u epidemických VHE), konzumace nedostatečně tepelně upravovaného masa (u sporadické VHE)
- klinický obraz
  - podobný VHA, ale někdy závažnější obraz
  - v počátečním stádiu GIT, chřipkové a kloubní příznaky, i extrahepatální manifestace
  - nepřechází do chronicity
  - velmi rizikové u těhotných hl. v posledním trimestru (až 20% mortalita)
- prevence: dodržování osobní hygieny, zásobení pitnou vodou, dostatečná tepelná úprava masa

Virová hepatitida G – původce: HGV – lidský virus vyvolávající perzistentní infekci s virémií, přenos transfuzí, transplantací a pohl. stykem

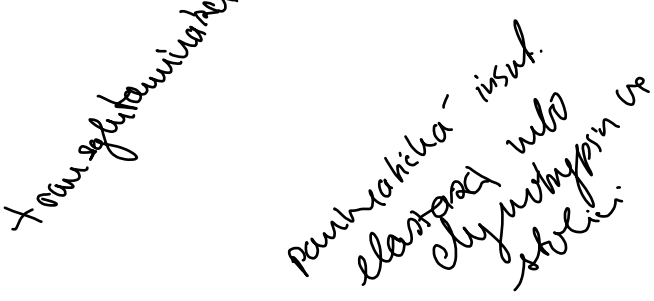
68) MALABSORPČNÍ SYNDROM

- příznakový soubor, který se vyskytuje pravidelně nebo příležitostně u chorob, v jejichž důsledku dochází v trávící 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 absorbční plocha
  - intaktní enterocyt
  - neporušený krevní a lymf. transport
- možné příčiny, které mohou vést k MS:
  - maldigesce – porucha intraluminálního trávení – intra a extrahepatální cholestáza, zevně sekretorická insuficience pankreatu, žaludeční hypersekrece
  - malabsorpce – porušené vstřebávání živin - polékové poškození enterocytů, GIT infekce, AI enteropatie, celiakie, Whippleova choroba, syndrom bakteriálního přerůstání
  - abnormální sekrece trávících šťáv
  - závažné narušení motility trávící trubice
  - nedostatečný příjem potravy
- dělení:
  - primární malabsorpce – patologie na úrovni enterocytů – celiakie, tropiká sprue a selektivní malabsorpční poruchy, týkající se izolované skupiny látek, kdy je narušena digesce na úrovni kartáčového lemu enterocytu
  - sekundární malabsorpční syndrom – ostatní příčiny např. by krátkého střeva

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 bříška, 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 –** antigliadinové 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 vyzrávání stř. epitelií

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 malabsopce 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 časné 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 dekonjugují žlučové kyseliny, utilizují 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. jejuna** (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**

Lymfangiektazie: Crohn, tuberkul.

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.

Sekundární:
- intra a extra hepatální cholestáza
- zevní sekrece (insuficience pankr.
- žalud. hypersekrece
- poruchy postižení enterocytu (NSAID, cytost.)

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

- malabsorpce B12

69) 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 ABSCESY, vymizení pohárkových bb.**
- projevy
  - klinické projevy - **tenesmy** (bolestivé nucení na stolici 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 (artralgie)
    - spondylitida
    - kožní změny (erythrema 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 difuzní peritonitidy (až 50% mortalita)
  - **masivní krvácení** - po narušení stěny cévy vředovitým zánětem
  - **kolorektální karcinom**, **cholangiogenní 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**
  - ulcerace, hnisavá exudace
  - **zánětlivé polypy**
  - klidový stav: není normální vzhled, setřelá cévní kresba
- dif fg
  - ca, Crohn
  - **ANCA – u 70 % s proktokolitits** (**ale jen u 10 % s Crohnem**)

- terapie
  - dieta
  - **mesalazin, sulfasalazin –** atb, inhibice syntézy kyseliny tetrahydrolistové, 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. **infliximab** – 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 - infliximab - 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 transmurální (celá stěna) zánět postihující **segmentálně** kteroukoliv část trávící 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**
  - transmurální zánět – **aftózní vředy nad lymfatickým folikulem**, fisury na sliznici – **SLIZNICE VZHLEDU DLAŽEBNÍCH KOSTEK**
  - PÍŠTĚLE
  - **GRANULOMY S BB LANGHANSOVA TYPU – NIKDY ALE NEKASEFIKUJÍ!**
- klinika
  - velmi rozmanité projevy, podmíněné lokalizací choroby a charakterem lokálních zánětlivých změn
  - formy
    - zánětlivá
      - vleklý 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 **difuzní 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 nodozum
  - kloubní - artritida I. typu
  - oční - episkleritida, iridocyklitida
  - primární sklerotizující cholangoitida
  - 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 anemie
    - 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 antidiaroiky
  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
  - šetřící 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 patrie – 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-TNFα - 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 nitrobřišních medikací
  - ileocékální resekce, levostranná hemikolektomie
  - **STRIKTUROPLASTIKA** – mikroincize stenóz (u stenozujících procesů)

Extraintestinální komplikace IBD

- **Hepatobiliární**: zejména jaterní steatóza; PSC; Cholelitiáza;
- **Revmatologické**: ankylózující spondylitida (s negativním HLA-B 27)
- **Kožní**: Pyoderma gangrenózum; Erythéma nodózum;
- **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 podíměný zánět? (Yersinia, Campylobacter, CMV?)
- **kolektomie musí být uvážena! (jen megacolon)**

Mikroskopické kolitidy

- **lymfoctární 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: difuzní 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

70) 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 průjmem**
    - křečovité bolesti v břiše, především před defekací (v dolní polovině břicha), po defekaci úleva
    - stolice jsou frakcinované, málo objemné, předcházené imperativním nucením na stolici
    - 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 pociťována)
- 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 průjmy, 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, Pyrilax, Standalax, Guttalax
      - Pozor na nežádoucí účinky
      - **Převažující průjem**: křemičitan hořečnato-hlinitý (Smecta), loperamid (Imodium)
    - **muskulotropní spazmolytika** (Papaverin, pitofenon -Algifen, Spasmopan, mebeverin – Duspatalin, drotaverin – No-Spa)

        - **<u>neurotropní PASY-mim</u>** (otiloniu – Spasmomen, butylskopolamin – Buskopan, atropin, skopolamin)
        - průjem
            - **amitriptylin** – psychof. s anticholinergním úč.
            - **diphenoxylát** – Reasec, loperamid (Imodium), cholestyramin – odhalí malabsobci žluč. kyselin
    - psychologická intervence – anxiolytika, antidepresiva, neuroleptika, behaviorální terapie

<u>Divertikulóza, divertikulitida</u>

- přítomnost vícečetných divertiklů v tračníku
- divertikly: výchlipky **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 **<u>zdrojem obtíží, mají zřetelnou symptomatologii</u>**
- komplikace: divertikulita 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 - nadýmaní, 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
        - vzedmuté břicho, zvýšená teplota, absces, píštěle
    - masivní krvácení - divertikulóza je nejčastější příčinou masivního krvácení z dolní části trávící 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**
    - **<u>absolutní ind. k chirurg. řešení</u>** – perforace, ileus, zánětlivá stenóza, píštěl, opakované krvácení, recidivující divertikulitidy

<u>Megacolon</u>

- enormně dilatované tlusté střevo s městnajícím obsahem, úporná zácpa

Megacolon congenitum – m. Hirsprungi

- aganglionární úsek v plexus Auerbachi a Meissneri
- irigo

Získané megacolon

- vzácné
- bolestivé análních afekce
- neurologické choroby
- **hypothyreóza**
- abúzus léků
- toxické megacolon – kompl střev. zánětů
- **u starých osob – olejové změkčující klyzma** – ale **fekalom se někdy musí odstranit manuálně**

71) 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, bukální sliznici***

Koloraktální karcinom

- maligní nádor vycházející ze žlázového 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 anemie
    - levostranný – dříve se projeví – poruchy pasáže (střídání průjmů a zácpy), manifestní krvácení
    - rektum – rektální sy – tenesmy (nucení na stolici 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 subfebriliemi a hmatným infiltrátem (při pomalém prorůstání)
    - ileus
    - píštěle
    - obstrukce močovodu
- laboratoř
    - urychlená sedimentace
    - vyšší mukoproteiny, zmnožení α-globulinů, sekund. anemie
    - nádorové markery: **CEA, CA 19-9**
- dg, staging
    - anamnéza
    - fyzikální vyšetření – celkové příznaky anémie, hmatná břišní rezistence, zvětšená játra
    - základ – kolonoskopie s bioptickým odběrem
    - staging – UZ, CT, MR
    - RTG plic
    - endo – rektoskopie, USG endorektální, koloskopie
    - irigo
    - kolonoskopicky se hodnotí vyústění krypt a také pomocí obarvení sliznice **methylenovou modří nebo indigokarmínem**
    - 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** – ***segmetální 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 (Erbitux) – 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***

72) 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** – mezenteriální tuk – „mýdla“ (vápenná)
  - **hemoragická**
    - komplikace - vznik pankreat. abscesu nebo pseudocysty
  - **biliární**
  - **alkoholická**
- etio, pato
  - **50 – 60% - způsobeno nemocemi žlučových cest**
    - **reflux žluči** do pankreatických vývodu
    - obstrukce pankreatických cest na **podkladě choledocholitiázy** → 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 cholecystokinin** → POTENCIACE EXOKRINNÍ SEKRECE PANKREATU, intraacinární 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
  - **iatrogenně 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. břišní, 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, vzedmutí břicha, 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 postihu
    - lépe stanovit izoenzymy – S – sliny, P – pankreas (jejich podíl je konstantní, odráží tedy potom 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% nekróz → 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 jejuna
      - 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 žaludeční sekrece – nazogastrická sonda pro odsávání žaludečního obsahu, lačnění
    - hyperglykemie – podávání inzulinu
    - 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 nekrózy
      - 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 nekrózy
    - „timing“ správné načasování
    - U těžké nekrotizující nektosektomie
    - Uzavřená kontinuální laváž peritonea – k odstranění nekrotických mas a toxinů uvolněných z pankreatu
    - Léčba komplikací – u rozsáhlých nekróz, 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, $\alpha_2$fosfolipáza, specifická pankreatická bílkovina – PSP***

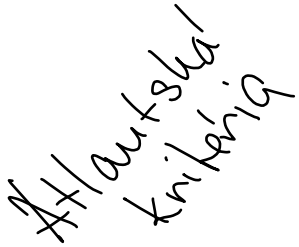
1) kritéria podle Ransona ... při vstupu

	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) ↑ 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 ..... O 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

73) CHRONICKÁ PANKREATITIDA

- Vleklý 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 chloridová 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 zavzetí žlučovodu do pankreatické tkáně
  - změny charakteru stolice
    - objemná, mazlavá, jílovitá, nestrávené tuky, bílkoviny
  - až malabsorpční syndrom
  - edokrinní 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 α1 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
  - palpace – 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 sekretorické 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 způsobi hyperurikémii, hyperurikosurii po dlouhodobém podávání
  - spazmonanalgetika
    - 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

74) NÁDORY SLINIVKY BŘIŠNÍ

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 přívod 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, Courvouisierovo znamení (velký, hmatný, nebolestivý žlučník) a ikterus
    - diabetes
    - krvácení do GIT, ascites, splenomegalie
    - migrující tromboflebitida
- ***duktální adenoca***
    - **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 – bioptický odběr
    - MRCP
    - perkutánní aspirace
    - PET
    - ERCP – pouze ve vývodných cestách
    - makrery: **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, choledocho-jejuno-anastomóza
        - endo – bili drén
    - chemoterapie
        - **gemcitabin + oxaliplatina/ 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 hypoglykemii, 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

75) VYŠETŘOVACÍ METODY U CHOROB JATER, ~~ŽLUČNÍKU, ŽLUČOVÝCH CEST A SLINIVKY BŘIŠNÍ~~

Játra

Laboratorní vyšetření

- bilirubin – konečný produkt rozpadu hemu, bývá zvýšen při cholestatickém i hepatocelulárním ikteru (současně se zvýšením jaterních enzymů). Izolované zvýšení hladini 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 onemocněních, 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 $^{14}CO_2$ 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 (GMT) – 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 difuzních jaterních chorob a nejčastěji se provádí mezižeberním 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 žlučovodů

CT vyšetření

Dynamická cholescintigrafie

Magnetická rezonance

- MR angio, MR cholangiopankreatografie intra i extrahepatální žlučové cesty

PET

- detekce metastáz

76) PATOGENEZA IKTERU A JEHO KLINICKÉ TYPY

- nejčastější příznak téměř všech jaterních onemocnění
- způsoben zvýšením bilirubinu na dvoj až trojnásobek 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 hyperbilirubinémií:
  - premikrozomální (převážně nekonjugovaná)
    - zvýšená produkce – hemolýza
    - snížené vychytávání buňkou – dlouhodobé hladovění
    - snížená konjugace buňkou – vrozená (syndrom Gilbertův, Crigler-Najjalův), získaná (hepatitidy, cirhóza)
  - postmikrozomální (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, sepse
- 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 atrézie 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	*mírně* +	+	+	−	acholická

77) 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 splanchnické 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 vazodilatancií, které způsobí periferní i splanchnickou 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 přemosťující 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. poratae

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 $BaSO_4$**, 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 arteriol

- nežádoucí účinky: abdominální koliky, stenokardie (EKG!!)

... terlipressin (Remestyp) – syntetický preparát

- somatostatin - ↓ portální tlak zvýšením odporu splanchnických arteriol
- má méně nežádoucích účinků

- metoclopramid (Cerucal) 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 splanchnickém cévním systému

- Vasodilatace splanchnického cévního systému
- Snížená odpověď na vasokonstrikční 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), neurofyziologické 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 + splanchická vazodilatace = renální vazokonstrikce = hepatorenální syndrom
  - Hlavní kritéria:
    - Kreatininová clearance < 0,6ml/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 entreropatie, 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 způso. 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 rozvinou **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 ingvinám
- 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 trassudátu) 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) **<u>dieta</u>** - ↓ přívod NaCl („neslaná“ dieta) – na 3 g/d, ↓ přívod tekutin (1 l/den)
2) **<u>klid na lůžku</u>**
3) **<u>vyloučení nefrotoxické medikace</u>** – aminoglykosidy, NSAID …
4) **<u>podání diuretik -</u> <u>spironolacton</u> (Verospiron)** = antagonista aldosteronu, inhibuje tvorbu proteinu, který zprostředkovává účinke aldosteronu na membr. sběrných kanálků, **<u>furosemid</u>** - hrozí rychlý pokles volumu → hepatorenální selhání nebo encefalopatie, **<u>thiazidy</u>** – nejčastěji se používá kombinace **hydrochlorthiazid + amilorid** šetřící K+ (preparát **Moduretic**)
5) **<u>paracentéza</u>** = vypuštění ascitu
   - indikována hlavně při léčbě **refrakterních**, tenzních ascitů a na začátku léčby velkých ascitů
   - přísně sterilní podmínky!, punktujeme 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, portokaválními 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 bakeriální peritonitida, G- - CEFALOSP. 3. G

- závažná kopmlikace a cirhotiků s ascitem
- enterobakteri – E. coli, Kl. pneumoniae
- přispívá mnoho faktorů
- albumin v ascitu pod 10g/l je rizikem

- **<u>změny ve střevní stěně při portální hypertenzi</u>**
  - submukózní edém
  - zánět střevní stěny hlavně v oblasti céka
  - lymfangiektázie

78) 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 cirhóz 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 **nespecifické 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 ... HCO_3^-**
7) prevence krvácení do trávicího traktu → **blokátory H_2-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 amoniak, neurosteroizy, glutamin, kmeny, imunogeny

= 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, ↑ inzulín, dále zvýšení merkaptanů, fenolů.... soudí se, že klíčem je **VLIV NA FCI GABA** (je to hlavní neurotransmiter v savčím mozku), porucha hematoenc. bariéry, **selhání Na+/K+ ATPázy**

» klasifikace

→ **akutní encefalopatie**

- důsledek akutního selhávání jater
- na konečném stádiu se může spoluúčastnic 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

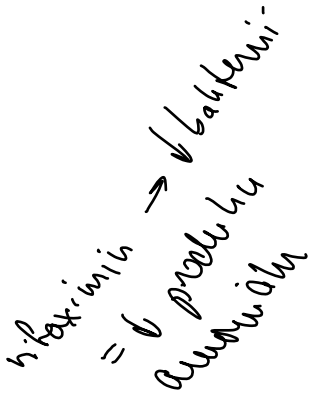
stádium	vědomí	intelekt	chování	neurologické změny
I.	poruchy spánku	poruchy zjistitelné jen testy	euforie vznětlivost deprese	tremor „flapping tremor"
II.	zpomalení letargie chvilkové poruchy orientace	klesá	změny osobnosti inadekvátní reakce	tremor změny řeči ataxie
III.	somnolence stupor	chybí	obvykle 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 čárou čísla dle posloupnosti
  - **změny písma**: roztřesené, zmenšující se písmo
- EEG → zachytí změny (místo α je δ), trifázické vlny
- CT

>>dif dg

- deliurium 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 zaměřená na ↓ **tvorby a příjmu amoniaku**
  - bezbílkovinná dieta
  - střevní výplachy (např. při krvácení do GIT)
  - potlačení tvorby amoniaku ve střevě činností baktérií → **ATB nevstřebatelná (rofaximin, vankomycin)** a **širokospektrá (metronidazol)**
  - **<u>laktulóza</u>** – nevstřebává se, mění složení střevní flóry → průjem (z těla jde ven amoniak i baktérie, zrychlení inkorporace amoniaku do bakt. proteinů)
- další možností 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 CIRKULAČNÍCH 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 shunty v kůži, plicích, splanchniku
- vasokonstrikce v ledvinách – **NEROVNOVÁHA MEZI VASOKOSNTR. A VASODIL. FAKTORY**
- v moči stoupá **tromboxan B2**, což je metabolit tromaboxanu A2, vylučování prostaglandinu E (vazodil.) je sníženo!!!), endotelin 1, 2 jsou zvýšeny (endotoxemický stav)
- **VYSTUPŇOVANÁ VAZOKONSTRIKCE 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 vazodilatací, palmárním erytrémem, pavoučk. névy
- mají velkou žízeň, 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 µmo/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

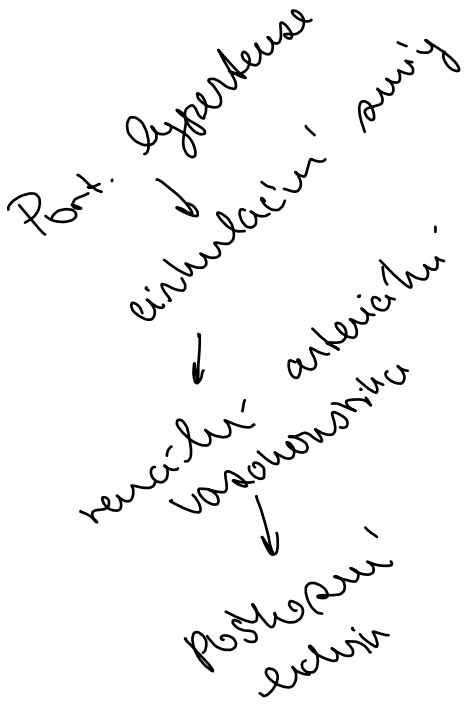
- jde o mírný, postupný pokles renálních funkcí
- ↑↑ urea v séru, ↑↑ kreatinin v séru, ↓↓ Na, apatie, zvracení, ascites, často refrakterní
- prognóza je vážná – 5 měsíců přežije jen asi 50%, 1 rok jen 20% pacientů
- !! zvážit možnost **jaterní transplantace** (horší průběh po transplantaci než u pacientů, 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 punktujeme + mikrobiologické vyšetření
- **hemodialýza není účinná!!!**
- vhodné může být **zavedení TIPS** – hlavně u 2. typu hepatorenálního syndromu
- transplantace



79) 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 α1-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. postih – 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 aminotrasferáz – ALT!!**
  - **→ zvýšení ALT trojnásobně ..... lehká forma**
  - **→ zvýšení ALT desetinásobně ..... střední forma**
  - **→ zvýšení ALT více než desetinásobně ... těžká forma**
- u autoimunitních forem vyšetřujeme přítomnost **autoprotilátek** – důležité je vždy sledovat γ-globuliny a IgG
- pokud nejde o cholestatickou formu, ALP a GMT se obykle 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**

coxiella burnetii

» 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) **nezjistíme-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; mužou být **vzácně i fulminantní**
- **mohou být postiženy všechny orgány** (myokarditida, perikarditida, pleuritida, ulcerózní kolidita, tromboflebitidy, Hashimotova thyreoitida, 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

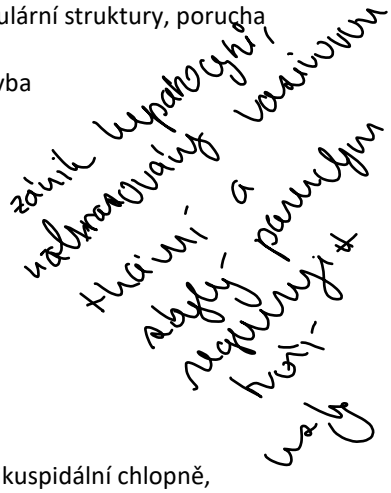
typ I klasická, lupózní 80%	ANA (antinukleární) SMA(anti hl.sval-F-aktin)
typ II LKM1 pozitivní	LKM1 (antimikrozomální - P-450)
typ III SLA pozitivní	SLA (solubilní cytoplazmatický hepatocelulární antigen)

80) 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 nejrůznějšími 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 mikronodulání 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 cytoplazmě. Jaterní specifita a sensitivita je 84% resp. 83%
    - Aspartátaminotransferáza AST- bilokulární enzym – cytoplasmatický/mitochondriální enzym. Jaterní sfecifita 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 klesnou 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 prehapatální – 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 močí
  - Genetická hemochromatóza: saturace transferinu železem > 50 %; vysoké hodnoty ferritinu; plazmatické železo > 30 µmol/l
  - Porfyfrie: porfobilinogen v ranní moči; delta-aminolevulová kyselian 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 propetid 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 hyporefelcie), **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 trvdá játra, plavou v ascitu (= ledovcový 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

= cholangoitica

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 žlučovodů
2. stádium ... proliferace žlučovodů + ubývání žlučovodů, 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, neztišitelném 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 gluthationu, dodá methylové skupiny

» prognóza

→ asymptomatičtí 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

81) 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, **zabržděnízabržděnízabržděníz

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 průjmu, 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 koncentrátu v kombinaci s pivem, často po alkoholickém excesu nebo také po infekci (oxidační stres přispívající k vývoji nekróz)
- 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

82) 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, idukovat apoptózu nebo působit jako hapten a odstartovat imunitní reakci)
- mechanismy toxicity však jsou stále mnohdy nejasné
- fáze toxicity
    - ***první fáze – mikrosomy*** (hladné 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 aktuní hepatitidy***
        - etio
            - **isoniazid (INH), paracetamol** (nebezpenčné hlavně pro alkoholiky s jaterní steatózou), **halothan**
            - nebezpečí pro pac. na antiepilepticích, podvyživených
    - ***chronická hepatitida***
        - etio
            - **projímadla oxyphenisatinová, methyldopa, nitrofurantoin, sulfonamidy**
            - **extáze** – synt. amphetaminový derivát – akutní forma i nenápadná chronická
    - ***poléková cholestáza***
        - **poškoz. intrahepatálních struktur i poškoz. žlučovodů**
        - atypická individuální reakce – cholestatický ikterus, svědění, GIT, horečka
        - vedou k biliární cirhóze, zahuštění žluči – pigmen. 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, kelsá ***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 ferrtinu 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 stadiích
    - 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 snížená)***
- 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 ferrtinu (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 střádání 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 periferii 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 aktuní 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 opistotonus
    - prstenec skoro vždy
  - **psychiatrická forma**
    - maniodeprese
  - **smíšené formy**
  - **vzácné formy**
    - aktuní, 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 estrogeny, 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 záchytu

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 uroporfyrinu I v moči
    - stolice – vysoký obsah koproporfyrinu I (fluoreskuje v UV světle)
  - terapie – není známa
    - splenektomie zmírní 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 ferrochelatázy
  - obraz: zvýšená kožní fotosenzitivita – pálení a svědění kůže, zarudnutí a urtikarie
    - cholelitiáza
  - DG – zvýšená koncentrace protoporfyrinu 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, parestezie…, 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 profobilinogenu 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 protoporfyrinu a koproporfyrinu stolicí
- Hereditární koproporfyrie
  - AD, velmi vzácné
  - snížení aktivity koproporfyrinogenoxidázy

- Chronická jaterní porfyrie
  - 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 epitelií bengálskou červení
    - polyneuritida
  - laboratoř – mnohonásobně zvýšeny hodnoty celkových porfyrinů v moči za 24hodin
  - 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 – zvyš. 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 těhotestvím 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.
    - vzýšený 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 prvorodiček
    - ***30. – 38. tý***
    - nauzea, zvracení, bolesti v nadbřišku, ikterus
    - jaterní encefalopatie, selhání ledvin, pankreatitida, hemoragická diatéza, DIC!!
    - léčba jaterního, ledvinného selhání a dalších komplikací
    - intenzivní péče i po porodu – hrozí krvácivé komplikace
    - někdy nezbytná transplantace jater
    - mateřská letalita – 10 – 15 %, novororz. – 50 %
  - ***HELLP sy***
    - heamolysis, 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 laboratroní) – **nepřehlédnout první manifestaci primární biliární cirhózy**

83) 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 terapie, 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, angiolipom... (jsou vzácné)

MALIGNÍ NÁDORY JATER

1) hepatocelulární karcinom jater

- **nejčastější maligní nádor jater**
- více postiženi muži než ženy ve věku 50-60 let
- **příčina:**
  - vztah k **jaterní cirhóze** (u alkoholiků je až 4x častější),
  - **k hepatitidám B** (dříve – intergrace HBV do genomu), **C** (jejich kombinace obzvláště nebezpečná),
  - **aflatoxiny** (produkovány plísní Aspergillus flavus),
  - **ATB**, **hormonální antikoncepce**, **anabolika**, **hemochromatóza, porfyrie, metabol. defekty** (deficit alfa-1-antitrypsinu, glykogenóza I. typu, tyrosinóza),
  - **po transplatacích, útočné 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 předpovědí 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. hepatika 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** – vstřiknutí 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 cholangoitis, 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 cystotatikem**
- 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 žlučníková 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 resekcí 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 !!

→ **<u>Whippleova operace = duodenopankreatektomie</u>**

>>prognóza – lepší než u ost. tu žluč. cest

Klatskinův tumor – v oblasti junkce v proximálním úseku žlučovodu v porta hepatis

84) 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 nekontrastní !!**

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

→ asymtomatická 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, vzedmuté břicho***

» provokace: tučné jídlo, námaha, stres, prochlazení

» diagnóza

- ***pozitivní Murphyho příznak*** = palpační bolestivost v místě žlučníku na vrcholu inspiria
- 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
- sepse
- biliární ileus
- hepatorenální syndrom

» terapie

→ žlučové kyseliny (rozpouští) – u intrahepatálních kamenů

→ papilotomie + extrakce konkrementu, litotrypse rázovou vlnou

CHOLECYSTITIDY

1) akutní kalkulózní cholecystitida
- náhlá příhoda břišní

» patogeneze
- ***obstrukce d. cysticus*** – konkrement, žlučové bláto
- zánět stěny žlučníku (+ její ztluštění)
  - **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 ºC, 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 břišní 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

= cholecystolitiáza + chronický zánět stěny žlučníku

- svraštělý žlučník se zánětlivou ztluštělou stěnou → až kalcifikace = ***porcelánový žlučník***
- mnohočetná cholecystolitiáza s blokádou 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, sepse, 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 choledocholitiáza, biliární striktury, sklerotizující cholangoitida, nádorové obstrukce

1) akutní cholangitida

- má charakter sepse

» příčina: nádory, konkrementy, stenózy, malformace → může vzniknout ***buď 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 sepse

» 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

- postiženi **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

85) POSTCHOLECYSTEKTOMICKÝ SYNDROM, STENÓZA VATEROVY PAPILY A DYSKINEZA ŽLUČOVÝCH CEST

POSTCHOLECYSTEKTOMICKÝ SYNDROM

trpí tím asi 40% P po cholecystektomii

= zahrnuje obtíže po operaci žlučníku

» klinický obraz
- obtíže typu biliární koliky ... 2%
- dyspeptické obtíže ... 15%

» diagnóza: vyloučení ostatních žlučníkových afekcí (stenózy, reziduální kameny)

» terapie: málo úspěšná, doporučují se **lázně v kombinaci se sedativy, prokinetiky a choleretiky**

pankreatitis, minerální kamínek

kyselinomon, Remipentol

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 cholecystolitiázu nebo choledocholitiázu
- změny na papile se vysvětlují opakovanou traumatizací sliznice při průchodu mikrokonkrementů
- symptomatologie může chybět, jinak tlakové až kolikovité bolesti v pravém podžebří
- možná elevace ALP, GMT a bilirubinu
- DG – endoskopické vyšetření
- terapie – endoskopicky provedená papilotomie

Karcinom Vaterovy papily = carcinom

DYSKINEZE ŽLUČOVÝCH CEST

= porucha motility žlučových cest bez oganické 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

86) PORUCHY ACIDOBAZICKÉ ROVNOVÁHY A JEJICH LÉČBA

ABR = dynamická rovnováha mezi kyselinami a zásadami v tělních tekutinách organismu

- pH = 7,36 – 7,44 – záporný dekadický logaritmus molální aktivity vodíkových iontů
- pCO_2 = 4,6 – 6,0 kPa = respirační komponenta ABR 5,3 ± 0,5
- pO_2 10 – 13,3 kPa
- HCO_3^- = 22 – 26 mmol/l = metabolická komponenta ABR
- 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 pH 7,4 při pCO2 5,3 kPa a teplotě 37°
- Anion gap = AG = Na + K – (Cl + HCO3) podíl hromadění kyselin = 18 mmol/l
- Buffer base BBs = Na + - Cl (podíl metabolické alkalóza) = 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 amoniak
  - slouží k neutralizaci nadbytečných H+ v lumen tubulů → NH_4^+ amonný kationt

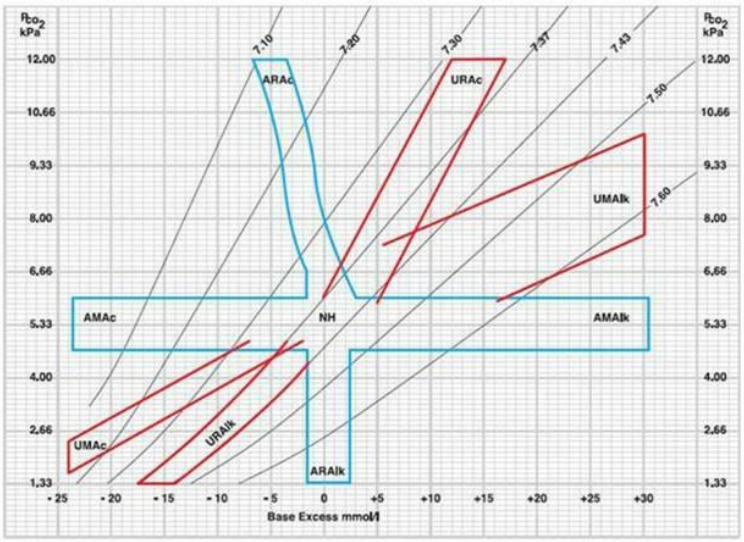
pozn. ... H^+, HCO_3^- → ledvinami
... CO_2 → plícemi

MAC → hypokapnie pH↓ BE↑ CO_2↓
MAL → hyperkapn. pH↑ BE↓ CO_2↑

Vývoj acidobazických poruch

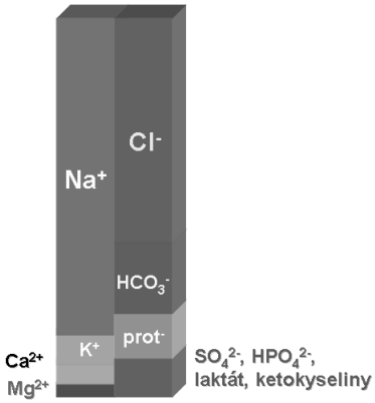
- okamžitě při vzniku poruchy následuje **nárazníková reakce**
- mění se vždy jedna ze složek kyselina : baze
  - u metabolických poruch se mění base excess (zvyšuje se u alkalózy, snižuje u acidózy), pCO2 se nemění
  - u respiračních poruch se mění pCO2
- **kompenzační reakce** – mění se druhá složka 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 HCO3- 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
  - korekcí respiračních poruch je úprava pCO2 umělou plicní ventilací



Iontové systémy a ABR

- stav ABR v tělesných tekutinách je určován nezávisle proměnnými veličinami:
  - pCO2
  - SID – diference silných iontů – K + Na + Ca + Mg – Cl – neměřené anionty (normálně 6-10mmol/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:

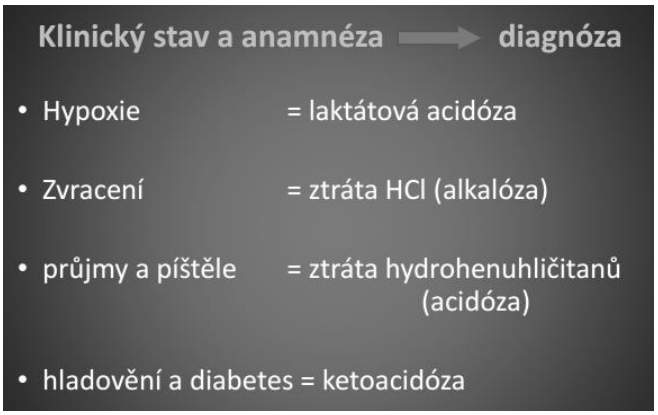
- respirační poruchy – vzniklé ↑ nebo ↓ vylučováním CO_2 plícemi
- metabolické poruchy – vedou ke změně koncentrace HCO_3^-
- smíšené poruchy – CO_2 i HCO_3^-

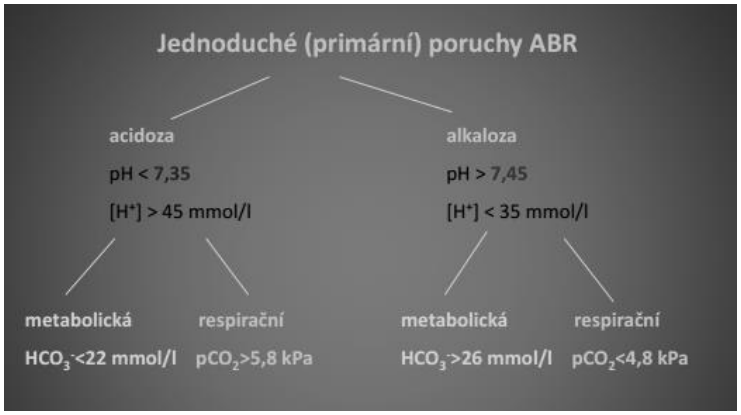
→ kompenzační mechanismy:

- kompenzace H^+ (pH) spočívá ve změně koncentrace HCO_3^- a CO_2 ve stejném poměru: $HCO_3^- + H^+ \rightarrow H_2O + CO_2$
- 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 pacientůve vážném/kritickém stavu, u akutních v komplexní dif dg
- z krve arteriální (hodnocení plicí fce), kapilární (metabolická situace v tkáních), žilní (CVK AV diference pO2 a pCO2)
- analýza krevních plynů: pCO_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





ACIDÓZA	pH pod 7, 35

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) <u>adiční acidóza</u> = 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 acidoza (nedostatek thiaminu → pošk. CNS, hypoxie tkání při depleci ECT)
- **laktátová acidóza**:
  - typ A: hypoxie a anaerobní metabolismus v tkáních
    - šok, sepse, 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) <u>retenční acidóza</u> = ↓ vylučování kyselin ledvinami

- renální insuficience
- distální tubulární acidóza (distální typ) se ↓ sekrecí H^+

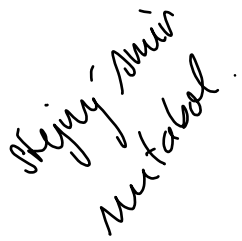
B) **normální AG**

3) <u>subtrakční acidóza</u> = zvýšené ztráty HCO_3^- (a kalia!!!)

- střevem – dlouhotrvající průjmy, 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^-** - CaCl2, NH4Cl, arginin HCl, lysin HCl

» klinický obraz

- Kussmaulovo dýchání (= hyperventilace)
- dilatace v arteriálním a konstrikce 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)



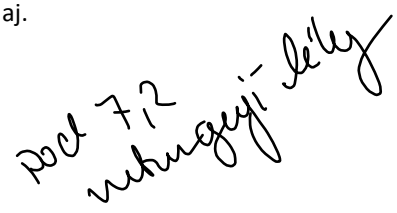
» diagnóza

- anamnéza + klinický obraz
- analýza krevních plynů, hyperkalemie

» ↓ HCO_3^-
» ↓ pCO_2 kompenzačně
» pH
- normální (kompenzovaná porucha)
- snížené (dekompenzovaná porucha)

• podle Cl^- a aniontového zbytku rozlišujeme
→ hyperchloremická acidóza s normálním aniontovým zbytkem (subtrakční acidóza)
→ normochloremická acidóza se zvýšeným aniontovým zbytkem (retenční a adiční acidóza)

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 ($NaHCO_3$) mmol HCO3- = -BE * 0,3 * kg
  - $HCO_3^- + H^+ \rightarrow H_2O + CO_2$ (plíce)
  - předpokladem jsou neporušené plíce
  - s terapií bikarbonátem nepospícháme → 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
- Identický sy může být způsoben NSAIDs, které snižují sekreci reninu a aldosteronu
- pH moči nízké

RESPIRAČNÍ ACIDÓZA

– pH < 7,35 pCO2 > 5,9 kPa [H+] > 45 mmol/l [HCO3-] - 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 hydrogenuhličitanů, rozvíjí se několik dnů a přetrvává i po odstranění příčiny

» příčina

- nedostatečná eliminace pCO2 plícemi nebo jeho nadprodukce přívodem Glc

→ respirační insuficience s alveolární hypoventilací různého původu (pneumonie, fibrózy)

– akutní – obstrukce horních a dolních dýchacích cest, status astmaticus, pneumonie, edém plic, ARDS, úrazy hrudníku, hemothorax, penumothorax, 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 onemocněníve 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)

↓↑ proh respiraci!

» diagnóza

- anamnéza + klinický obraz
- analýza krevních plynů

» ↑ pCO_2
» ↑ HCO_3^- kompenzačně
» pH
- normální (kompenzovaná porucha)
- snížené (dekompenzovaná porucha)

» 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 hydrogenuhličitanu kontraindikováno (zejm. u chronické RAC)

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
– kompenzací 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. **Alkaloza *snižuje ionizovanou frakci Ca^{2+} → 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 vázne 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

» ↑ HCO_3^-
» ↑ pCO_2 kompenzačně
» pH
- normální (kompenzovaná porucha)
- zvýšené (dekompenzovaná porucha)

» 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 mmol Cl = BE * 0,3 * 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

1. OBJEM ECT ZMENŠEN

- **Exkrece Cl^-/24 hod. < 10 mmol/l = na chlorid sensitivní forma**
  - zvracení
  - nazogastrická sonda
  - posthyperkap. alkaloza
  - chlorido-diarhoe
- **Exkrece Cl^-/24 hod. > 20 mmol/l = na chlorid resistentní forma**
  - diuretika
  - Bartterův sy (mutace pro trasnport NA,K,Cl v Henleově kličce
  - pseudobartterův sy (abuzus diuretik)
  - Gitelmanův sy (mutace pro transport Na,Cl v dist. tubulu
  - deplece Mg^{2+}

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

- $NaHCO_3$
- $KHCO_3$
- citráty
- velké krevní transfuze
- realimentace
- milk alkali sy

- rychlá korekce metab. acidozy

- **TK normální**

- zvýšený příjem alkalií

Bartterův syndrom

- Příčinou je vrozený defekt $Na^+/K^+/2Cl^-$ 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 PGE2 → stimulaci reninu → zvýšení produkce angiotenzinu II a aldosteronu (zesiluje sekreci K^+)

- ***Projevy:*** sekundární hyperaldosteronismus se značnou hypokalémií a metabolickou alkalózou, svalová slabost, Th ovlivnitelné furosemidem

Pseudo-Barterrův syndrom

- při chronickém užívání diuretik „nešetřících K^+" – např. furosemidu
-psychog. zvracením

GITELMANŮV SY

– stejné příznaky jako Barterův sy, ale ↓renální vylučování Ca., lehce zvýš. renin.(Genetická mutace renálního genu pro transporter Na^+ a Cl^- v distálním tubulu). Transportní systém je ovlivnitelný thiazidovými diuretiky.

Liddlův syndrom

- Jde o defekt apikálních Na^+ kanálů v distálním tubulu, které jsou norm. aktivovány aldosteronem– při této poruše jsou aktivovány trvale (označován jako pseudohyperaldosteronizmus)
- dochází k ***zesílené resorpci Na^+ a sekreci K^+ a H^+***

⇒ důsledkem je hypertenze, hypokalémie a metab.alkalóza
lab ↓renin (PRA), norm aldosteron

Na+ kanál se dá terapeuticky selektivně blokovat diuretikem - amiloridem

RESPIRAČNÍ ALKALÓZA

– **pH > 7,45 [H+] < 35 nmol/l pCO2 <4,6kPa**
– 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, iniciální stádia 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 CO_2 (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 acidobázie

- 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 glukozy 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 KI 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

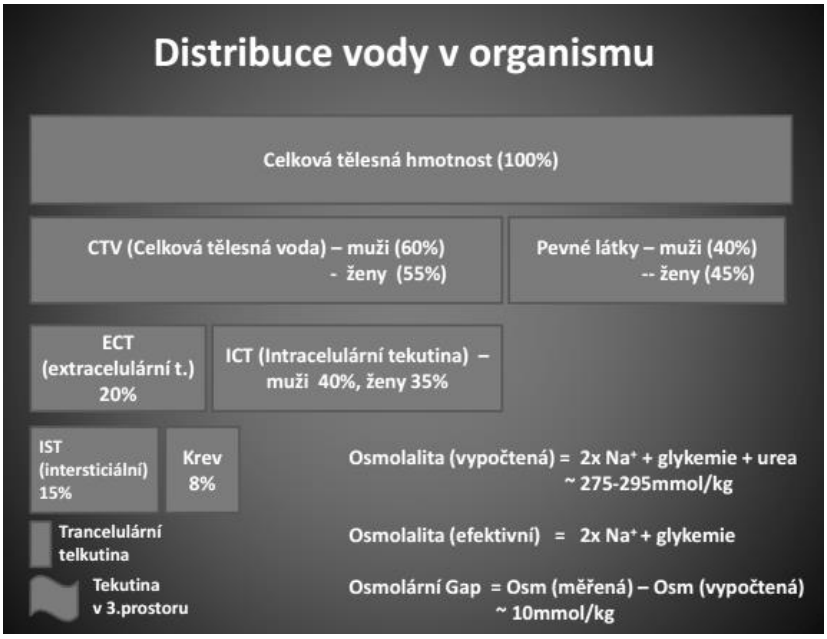
87) PORUCHY VODNÍHO A ELEKTROLYTOVÉHO HOSPODÁŘSTVÍ A JEJICH LÉČBA

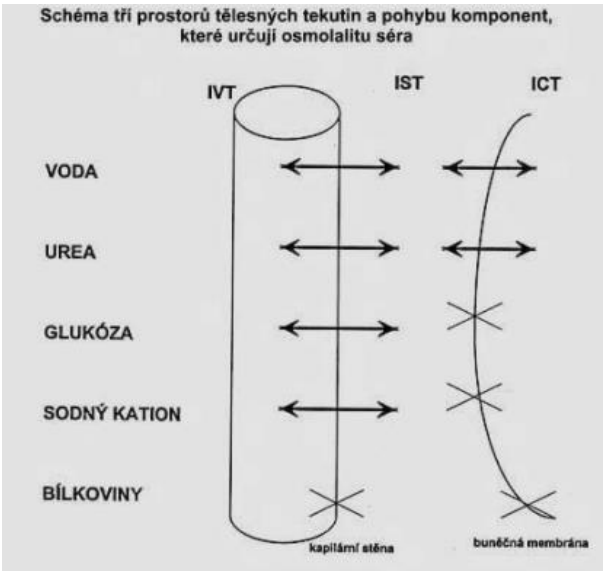
lepší jsou prezentace! pro přehled…tohle je naprd =)

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 acidobázie***





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, CŽT)

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 PŘÍSUNU 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 ODPOVĚDNY ZA ORGÁNOVÉ (CNS) PROJEVY.
-pracujeme s osmotickou sílou - 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 x Na + Glukoza v mmol/l + urea +5
mOsm/kg= 2(Na) + urea + glykemie
mOsm/kg = (Na + K) x 2 + 5 (pokud je urea a glukoza v normě)

Moč *specif. váha sp.v. do 1025 moč osmolalita 600 – 1200 mmol/d
osm. moči/osm. plasmy norm.nad 1.2 x urea moč/urea plasma norm. nad 5

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

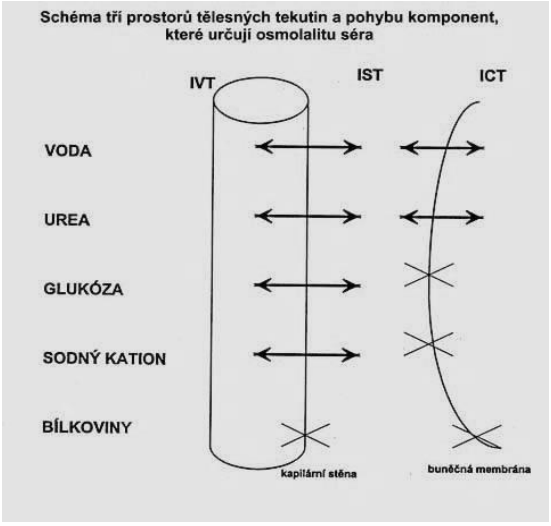
NATRIUM

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. (močí, 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 zkreslující pokles natremie (-1.5mmol/l na 5.5mmol/l glukozy)
-s osmolaritou souvisí efektivní osmotický tlak jednotlivých kompentmentů 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

- 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 hypeosmolalita ICT proti ECT : přesun vody z ECT do ICT

3.iatrogenní stavy

- 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 absoplutní/relativní deficit Natria a osmolarita hraje podstatnou roli.
Klíčovou otázkou je, **zda zjde o stav hyper-, izo- hypoosmolární *(změříme osmolaritu, serové natrium, močové poměry, zapojit anamnesu)***

Hypoosmolární stavy

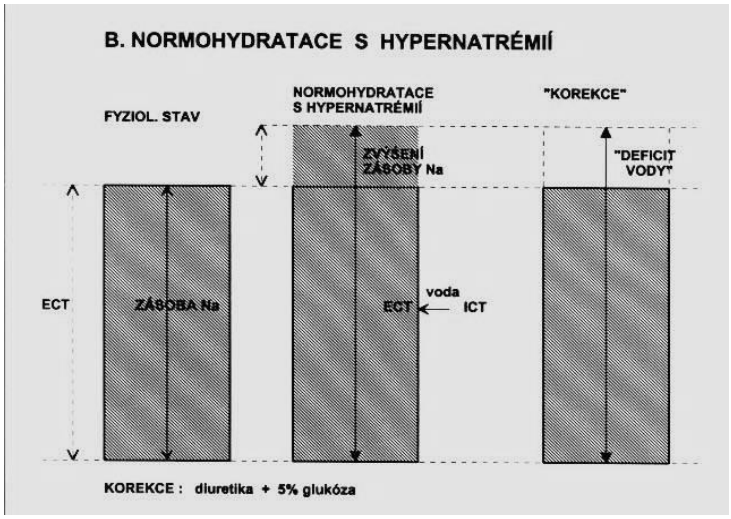
Příčinou je metab. odpověď na trauma, nadbytek CTV, úhrada izotonické tekutiny vodou, chron. katabolismus, sladké tonutí, inadekv. sekrece ADH (SIADH)
Klinicky: slabost, nevolnost, apatie, cefalea.
Vzniká difúzní otok mozku a nebezpečí herniace mozk. kmene **(bílkovina v liquoru je nízká, difúzní edem 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 H20/24hod**
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: bež. izotonické roztoky/glukoza

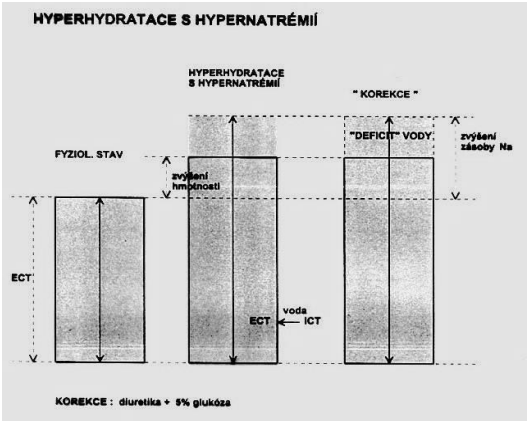
2.Fyziologická hydratace s hyponatremií
příčina... hrazení ztrát pouze inf.G5% nebo pitím vody, traumata hypothalamu
-důsl. : pokles zásob Na v ECT , hmotnost norm... přesun vody ECT do ICT
-Th: běžné izoton. inzúze
... při extremních hypoNa je nutno hradit méně než vypočítáno!!!(na cílové Na jen o 5mmol/l vyšší než akutně zjištěná)
korekční dávka Na+ mmol =
(Na +cílové - Na+ zjištěné) x F(0.6) x 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

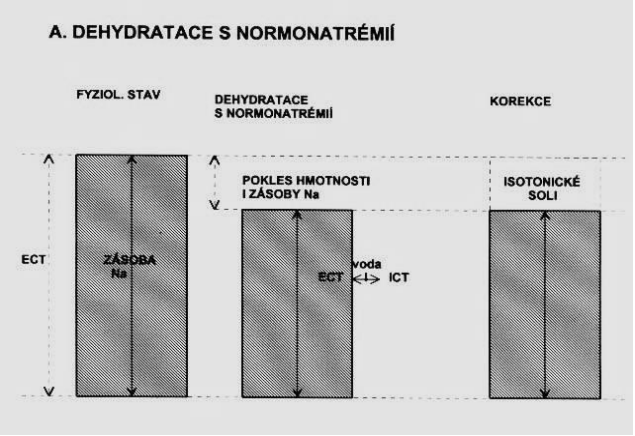
Hmotnost
Krevní tlak, ortostatická hypotenze
Náplň krčních žil / nízký CŽT
snížení hydratace kůže a sliznic(turgor, jazyk)
Oligurie 250-500ml/den- Anurie 50ml/d
Moč extrarenální porucha ***sp. v. nad 1015-1030, osmolalita moče nad 600 mosm/l** *** osmol. moči/osm plasmy norm. nad 1.5 ,** *** urea moč/plasma 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

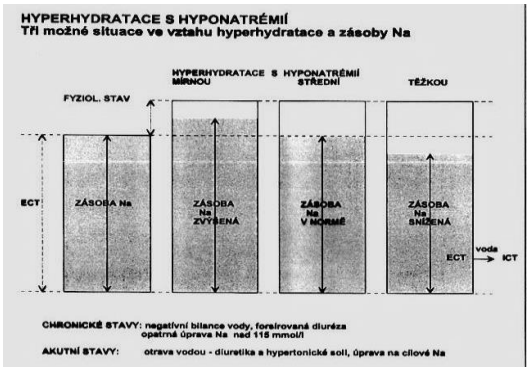
Zatím jsme probírali jen laboratorní změny v Na, dostáváme se ke skutečné dehydrataci: 1. zase s otázkou ***jaká je osmolarita*** (natremie, pokud je norm urea, glukoza, alkohol v krvi)

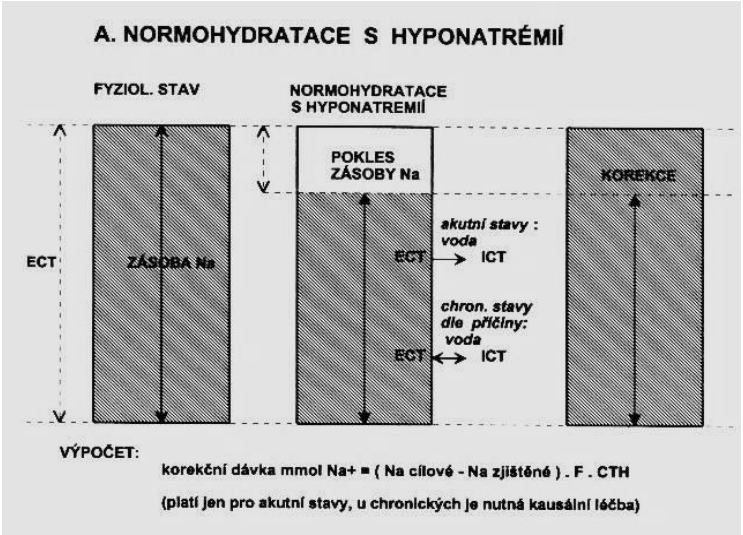


B) Dehydratace s hypo Na (Hypotonická dehydratace)
... ztráta sodíku převažuje nad ztrátou vody
... přesun vody z ECT do ICT
- Hrazení ztrát ECT pitím čisté vody nebo infuzemi G5%, bez přísunu Na, m. Addison, diuretika, spirolakton
- **DG:** snížení hmotnosti, hypoNa, vyšší bílk., hematokrit

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, iatrogenně mannitolem, hyperventilace,pití mořské vody minerálek při velkém pocení

... přesun vody z ICT do ECT
DG: sníž. hmotnost, hyperosm, hyperNa, bílk, hematokrit
Th: postupné 2 kroky
a)**deficit vody** (litry) = (1 – 137/ Na zjištěné)) x CTH x 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)

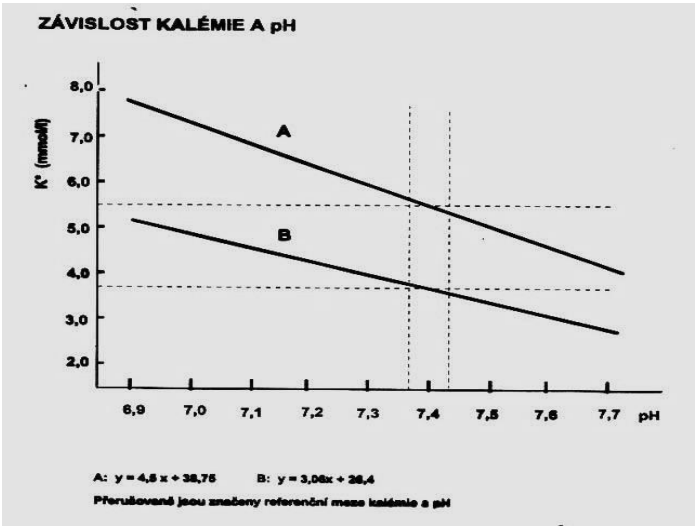
D) Hyperhydratace s normoNa (prostá hyperhydratace)
... žádná změna efektivní osmolality
...žádný přesun ICT x ECT
DG: jedině podle tělesné hmotnosti, známky „velmi dobré“hydratace a edémový stav (LK selhání).
příčina: hyperhydratace např. u selh. ledvin, přelití izoton. roztoky
Klinicky: iniciálně bez symptomů, pak edemový 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, edemévý stav, nárůst hmotnosti
Th: Zastavit přísun iv. tekutin, kauzální léčba u sympt. s hyperADH
fors. diuretiky, 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(!0.2) x CTH (Na+ 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
P ř í j e m : 50 – 100 mmol/24 hod.
V ý d e j : 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 "smrtelné hodnoty" bez arytmií. Indikací k HD pak jsou hodnoty hodně nad rigorozních 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. glukozy+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: parestezie (mravenčení kolem úst, trnutí jazyka), svalové záškuby, parezy
- EKG (6.5-7.5mmol/l): vysoké špičaté T (ve tvaru stanu), poruchy srdeční vodivost (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:
- mmol K^+ = CTH x 0.6 x (4.4- K+ zjištěné) x 3 +substituce ztrát K+(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: diuresa 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 l mmol P**

Poznámky k léčbě hypokalemie

Kalium v infuzi n e 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 záludné onemocnění. Dop.nenechat následnou diagnozu hyperkalcemie odpočívat! a hypoklalcemii 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, hypoparatyroóza 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., Iv 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 konzev. 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 cluc, 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

88) PORUCHA METABOLIZMU PURINŮ

» patofyziologické poznámky «

- výsledné produkty biosyntézy purinů jsou purinové nukleotidy (kyselina adenylová, 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 kličkových 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 umol/l (může dosáhnout hodnot až 700 umol/l)

» terapie

- základem je dostatečný přívod tekutin
- k alkalizaci moči se používá nejčastěji hydrogenkarbonát sodný nebo acetazolamid
- alopurinol inhibuje xantinoxidázu a zvyšuje vylučování hypoxantinu a xantinu do moči
- urátoxidáza – enzym konvertující kyselinu močovou na rozpustný alantoin
- vyjímečně je nutno přikročit k hemodialýze

DNA (arthritis urica)

= zánětlivé 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, dnavá neuropatie, akutní tubulární nekróza) nebo jiným onemocněním (hyperlipoproteinémie, hypertenze, diabetes mellitus, obezita)

» výskyt

- primární dna postihuje z 90% muže
- nejčastěji vzniká ve 4. a 5. deceniu
- rodinný výskyt dny 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 dnavého 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 krve, bez vzniku artritidy, tofů a ledvinové koliky

- u mužů začíná po pubertě, u žen většinou až po klimaktériu
- 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 pachuť 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 rukou 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 asymtpomat. interkritického 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 šlaše
- tofózní depozita na prstech vytvářejí nepravidelné, asymetrické a bizarní útvary
- toto stádium je spojeno s polyartikulární destruktivní artritidou, která může silně připomínat revmatoidní artritidy
- 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 umol/l, u žen více než 360 umol/l
- kloubní výpotek je typicky zánětlivý - silně zmnožený leukocyty (5-20 tisíc) s velkou převahou polymorfonukleárů
- průkaz krystalů natriumurátu v polarizačním mikroskopu
- v tofózním materiálů 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 synovitidy
- 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 inzulínem
- 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 dnavá nefritida*** - je spojená s ukládáním krystalů natriumurátu v intersticiu ledvin → vznik zánětlivých změn → nejčastěji je porušená 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 zmnožený 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. hypoexkrektor
  - 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 průjmy
  - 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 xanthinoxydázy (Milurit 2-3x 1 tbl.) → inhibuje syntézu kyseliny močové de novo alopurinol
  - urikosurika (Normurat 50-100 mg/den) → potencují vylučování kyseliny močové ledvinami
• při nefrolitiáze a nefropatii je indikován pouze alopurinol

» prevence

• střídmý život s omezením konzumace masa a alkoholu
• snížení tělesné nadváhy vede ke snížení urikémie
• pravidelné cvičení snižuje urikémii

extrémní akutní hyperurikémie

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: hyperurkémie, hyperfosfatémie, hypokalcémie a hyperkalémie
- nejčastěji provází intenzívní 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 ledvinných 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 kalciem → 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

- intenzívní 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 hydrogenkarbonátu 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

89). 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 tito 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 iatrogenně 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, nezájem rodiny a pečovatelů, 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 – laktózová 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***
  → píštěle, 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 sepse → 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 l 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 rizika
- 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 vyšetření 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 insificience, 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, neztišitelné zvracení, těžký průjem
  - enterokutánní píštěle s vysokou sekrecí

» komplikace enterální výživy

- gastrointestinální
  → aspirace , reflux, nauzea, zvracení, průjmy , 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, hořčíku, 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

- nejjednoduší 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)

» nasoenterální 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 jejuna
- do sondy je nutné podávat výhradně farmaceuticky připravené preparáty enterální výživy aplikované enterální pumpu
- 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

- je zaváděna endoskopickou cestou nebo se řeší chirurgicky jako součást při břišní operaci
- potravu do gastrostomie podáváme bolusově 6-8 x denně v množství tolerovaném pacientem (většinou 150-250ml), bolusově podáváme i tekutiny
- je možné podávat i mixovanou kuchyňsky připravenou stravu nebo použít preparáty enterální výživy
- pacient může být ošetřován v domácím prostředí

• výživná jejunostomie

- je častěji než endoskopicky zakládána chirurgem
- 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 *permamentní 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

- v jednom vaku jsou smíchány tuky, cukry, aminokyseliny, vitamíny, stopové prvky a minerály
- existují firemně připravované vaky nebo se připravují individuálně pro konkrétního pacienta
- systém *zaručuje lepší utilizaci živin, nižší výskyt metabolických komplikací a menší riziko infekce*

PORUCHY Z NEDOSTATKU VITAMINŮ 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 (D_3)*** je syntezován 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 stanovenm 1,25-dihydroxy-D_2

» 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 projeví 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 projeví u ***hyperkatabolismu, sepse, u ARDS, při malasorpci a dlouhodobé parenterální výživě s nedostatečnou suplementací***
- karence se projeví ***myopií, hemolýzou, ataxií, poruchami vidění a poruchami fertility***

» vitamín K «

- **K_1** ***(fytochinon)*** – pochází z rostli v potravě
- **K_2** ***(metachinon)*** – pochází z baktérií 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 B_1 « *(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 projeví 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 B_2 « (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 B_6 « (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

» Vitamin B3 - niacin «

- je součástí tkáňového nikotinamiddinukleotid ***(NAD)*** a nikotianiddinukleotid- fosfátu (NADP)
- projevy deficitu: slabost, dermatitida, diates, 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 ledvinnou nedostatečností → manifestace anémií a zhoršenou proteosyntézou, která je způsobena deficitem syntézy DNA
- stanovení se provádí ***měřením vazné kapacity na transportní protein***

» vitamín B_{12} « *(kobalamin)*

- resorbuje se ***v terminálním ileu a je transportován transkobalaminy*** (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 čití, 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 baktériemi 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 (sepse, 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 baktérií 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 ↓***koncentrace 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***

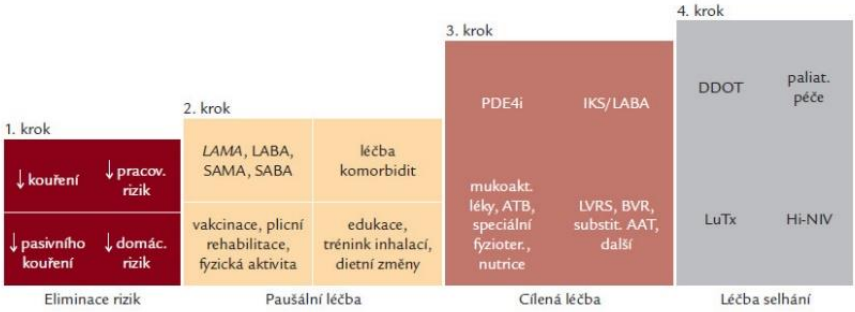
» molybden «

- 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

90) Hyperlipoproteinémie a dyslipoproteinémie (klasifikace, diagnostika a léčba)

Hyperlipoproteinémie a dyslipidémie

- HLP a DLP je skupina metabolických onemocnění hromadného výskytu (až 30% populace)
- **hyperlipoproteinémie** – charakterizovaná ↑ hladinou lipidů a lipoproteinů
- **dyslipidémie** – charakterizovaná nevhodným, aterogenním složením lipidů a lipoproteinů v plazmě
- ≠ obezita
- dělení, liší se terapeutickými postupy:
  - hypercholesterolémie - ↑ celkového CH, většinou ve frakci LDL-CH
  - smíšená (kombinovaná) HLP/DLP - ↑ CH i TAG
  - hypertriglyceridémie - ↑ TAG v kombinaci s normální koncentrací CH
- nejvýznamnější RF pro rozvoj aterosklerózy a KVS chorob a akutní pankreatitidy
- z lipidových RF je nejvýznamnější LDL CH (primární cíl léčby, jeho ↓ → ↓ KV rizika) a Lp (a) (lipoprotein a)
- etiopatogeneze – HLP a DLP výsledkem ↑ syntézy a/nebo ↓ odbourávání lipoproteinů v plazmě:



AAT substit. – substituce α_1-antitrypsinu, ATB – antibiotika, BVR – bronchoskopická volumredukce, DDOT – dlouhodobá domácí oxygenoterapie, Hi-NIV – vysoko-intenzivní neinvazivní ventilační podpora, IKS/LABA – kombinace inhalačního glukokortikoidu s LABA, LABA – β_2-agonisté s dlouhodobým účinkem, LAMA – inhalační anticholinergika s dlouhodobým účinkem *(sem nyní patří tiotropium a glykopyrronium, aclidinium během několika měsíců)*, LuTx – plicní transplantace, LVRS – plicní volum redukující chirurgie, paliat. péče – paliativní péče, PDE4i – selektivní inhibitor fosfodiesterázy 4, SABA – β_2-agonisté s krátkodobým účinkem, SAMA – inhalační anticholinergika s krátkodobým účinkem

Poznámka: Tento léčebný návod platí pro Českou republiku od roku 2013.

  - primární (geneticky podmíněné) – např. familiární hyperCH
  - sekundární (důsledek jiného onemocnění) – např. HLP při hypotyreóze, nefrotickém syndromu
  - smíšená etiologie (kombinace genetických vlivů a vlivů zevního prostředí, hl. živ. stylu) – nejčastější, např. diabetická DLP
- cílové hodnoty:
  - **CH** – 5mmol/l
  - **LDL CH** - 3mmol/l, při SCORE 5-10% (<2,5mmol, např. DM bez dalších RF a specifických komplikací), při SCORE > 10% (<1,8mmol/l, např. DM s dalšími RF nebo specifickými komplikacemi)
  - **HDL CH** – 1mmol/l
  - **TAG** – 1,7mmol/l

- přes 90% KV příhod je možno predikovat na základě DLP, hypertenze, DM a kouření cigaret
- diagnostika
  - zákl. biochemické vyšetření
    - nejdůležitější
    - vyšetřujeme: CH, TAG, HDL-CH, LDL-CH + výběrově pak apolipoproteiny A1, B a lipoprotein(a)
    - prioritně osoby s KVO, DMII, metabolickým syndromem, pozitivní anamnézou KVO
  - specializovaná vyšetření
    - kvalitativní vlastnosti lipoproteinů – hodnocení variability lipoproteinových částic, kdy se liší hl. svou velikostí a denzitou (nejrizikovější malé denzní částice LDL)
- klinický obraz
  - asymptomatické, projeví se až manifestací KVO
  - někdy typické klinické příznaky – arcus senilis cornae a xantelesmata palpebrarum
  - komplikace HLP/DLP: ateroskleróza a její komplikace (ICHS, AS mozkových tepen, aorty, …)
- terapie:
  - **nefarmakologická léčba**
    - dieta – redukce energetického příjmu, preferovat nenasycené tuky, ↑ příjem vlákniny, ↑ příjem vitaminů s antioxidačním účinkem + redukce hmotnosti u P s nadváhou nebo obezitou
    - režimová opatření (↑ fyzické aktivity) – aerobní cvičení aspoň 4x týdně 30min
    - zanechání kouření – kouření → aktivace SY → ↑ lipolýzy → uvolňování volných MK
  - **farmakoterapie**
    - účinná léčba spočívá hl. ve ↓ LDL-frakce CH → ↓ se mortalita a morbidita KVS onemocnění (hl. ICHS), může navodit regresi koronární aterosklerózy, může snížit i mortalitu celkovou
    - i po dosažení cílových hodnot LDL CH zůstává tzv. reziduální riziko (v důsledku DLP - ↓ HDL CH a ↑ TAG)
    - hypolipidemika: statiny, fibráty, pryskyřice, inhibitory NPC1L1, inhibitory PCSK9
    - **statiny**
      - základ hypolipidemické léčby
      - inhibitory HMG-CoA-reduktasy v hepatocytech (cholesterol-syntáza)
      - mechanismus účinku: zmnožení LDL receptorů na povrchu hepatocytů, vychytávání LDL CH z plazmy, regrese AS a stabilizace ateromového plátu (→ ↓ riziko trombotických stavů z komplikovaných plátů)
      - látky: **simvastatin**, **lovastatin**, **atorvastatin**, **pravastatin**, **rosuvastatin**
      - indikace: izolovaná hyperCH nebo smíšená hyperlipidémie + sekundární prevence arteriálních trombóz, po IM a po perakutní koronární intervenci, ICHDK
      - NÚ: GIT nesnášenlivost, elevace jaterních testů, myopatie (slabost a bolesti svalů), dřívější manifestace DM II, nejzávažnější je rhabdomyolýza (→ poškození ledvin)
      - kontraindikace: těhotenství
    - **inhibitory NPC1L1**
      - zástupce: **ezetimib**
      - mechanismus účinku: inhibice absorpce CHv enterocytech → ↑ vychytávání LDL částic z plazmy, ale zároveň ↑ jaterní syntéza CH – proto se kombinuje výhradně se statiny
    - **fibráty**
      - mechanismus účinku: aktivace lipoproteinové lipázy, ↑ lipolýzu a eliminaci aterogenních částic bohatých na TAG z plazmy
      - indikace: u hyperTAG
      - látky: **fenofibrát**, **gemfibrozil**, **bezafibrát**
      - kontraindikace: těhotenství → alternativa: pryskyřice
    - **pryskyřice**
      - mechanismus účinku: vazba žluč. kyselin ve střevě a přerušení jejich enterohepatální cirkulace → ↑ syntéza žluč. kyselin z CH, ↑ exprese LDL-receptoru v játrech, pokles LDL částic v krvi
      - nejsou resorbovány → bezpečnost
      - dají se použít i při intoleranci či kontraindikaci statinů
      - látky: **cholestipol**, **cholespiramin**
    - **inhibitory PCSK9** (proprotein konvertasy subtilisin kexin-9)
      - inhibice enzymu, který ovlivňuje množství LDL-receptorů a to jejich degradací
      - látky: **alirokumab** a **evolokumab** – humánní monoklonální protilátky

inh. NPC1L1 ezetimib

Primární = geneticky podmíněné HLP

příklady:

- familiární hypercholesterolémie
  - AD onemocnění, příčina: porucha fce LDL receptorů (↓ počtu)
  - typicky izolované ↑ hladiny CH v plazmě, TAG v normě nebo jen mírně ↑
  - ICHS u homozygotů se manifestuje v útlém dětství – zmírají do 20let na AIM, mají typické kožní a šlachové xantomy
  - ICHS u heterozygotů se manifestuje ve věku 30-50let, xantomy jsou poměrně vzácné
- polygenní hypercholesterolémie
  - vzniká kombinací genetických faktorů a zevních vlivů
  - vede k mírné hyperCH a ↑ riziko ICHS
- familiární kombinovaná hyperlipidémie
  - nejčastěji geneticky determinovaná HLP, velmi častá příčina ICHS
  - charakterizovaná ↑ TAG, CH i apo B-100
  - příčina: asi ↑ syntéza apo B v játrech se ↑ produkcí VLDL a aterogenních LDL

Sekundární HLP

- důsledek jiného onemocnění, které alteruje metabolismus lipidů a lipoproteinů
- po kompenzaci zákl. onemocnění dochází ke kompenzaci HLP
- příklady: hyperCH (u mentální anorexie), kombinovaná (u hypotyreózy, nefrotického syndromu, léčby kortikoidy), hyperTAG (u DM, obezity, alkoholismu)

91). 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 progrese 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, bukální 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)
  - středozemní familiární horečka (AR dědičné onemocnění)
  - maligní nádory
- tvorba nekurzorového proteinu SAA v hepatocytech (protein akutní fáze), který jsou pohlcován 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 kliček glomerulu → ztížená filtrace → proteinurie
  - **kardiální** – srdeční slabost
  - **gastrointestinální** – malabsorpce, poruchy motility
    - ve střevě se amyloid ukládá v bazální membráně střevního epitelu → ztížení resorpčních pochodů → malabsorbce
  - **kožní** - papilomatózní léze v axilární, ingvinální nebo rektální oblasti
  - **neurologické** – periferní neuropatie
  - **hematologické** – koagulopatie
- **terapie** – protizánětlivá léčba základního onemocnění
- **diagnóza**
  - při klinickém vyšetření může budit podezření na amyloidózu nález:
    - makroglosie
    - syndrom karpálního tunelu
    - hepatosplenomegalie
    - anamnestické údaje o chronickém hnisavém onemocnění (bronchiektazie, 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 amyliodózy – 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 amyliodem (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 (nefrektomie)
- pacienti se selháváním ledvin jsou dialýzovaní, 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, α/ß/γ-globulin)

→ transthyretin asociovaná amyloidóza

- transthyretin = prealbumin, který váže tyroxin
- nejčastější
- amyloid se ukládá do periferního nervového systému, GIT, očí, ♥
- výskyt: Portugalsko, Japonska, USA, Švédsko

→ gelsolin asociovaná amyloidóza

- gelsolin = protein ovlivňující funkci aktinu
- amyloid se ukládá do periferního nervového systému, hlavových nervů, rohovky, kůže, ledvin, ♥
- výskyt: Finsko

• ß$_2$-mikroglobulin asociovaná amyloidóza •

- fibrily tvořeny intaktním ß$_2$-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 prekalcitoninu do nádoru, metastáz a okolí
- senilní amyloidóza ♥ → ukládání normálního transthyretinu do myokardu u starších pacientů
- Alzheimerova nemoc → ukládání alzheimerových plaků v CNS (= ß-proteiny)

PŘENOSNÉ CEREBRÁLNÍ AMYLOIDÓZY

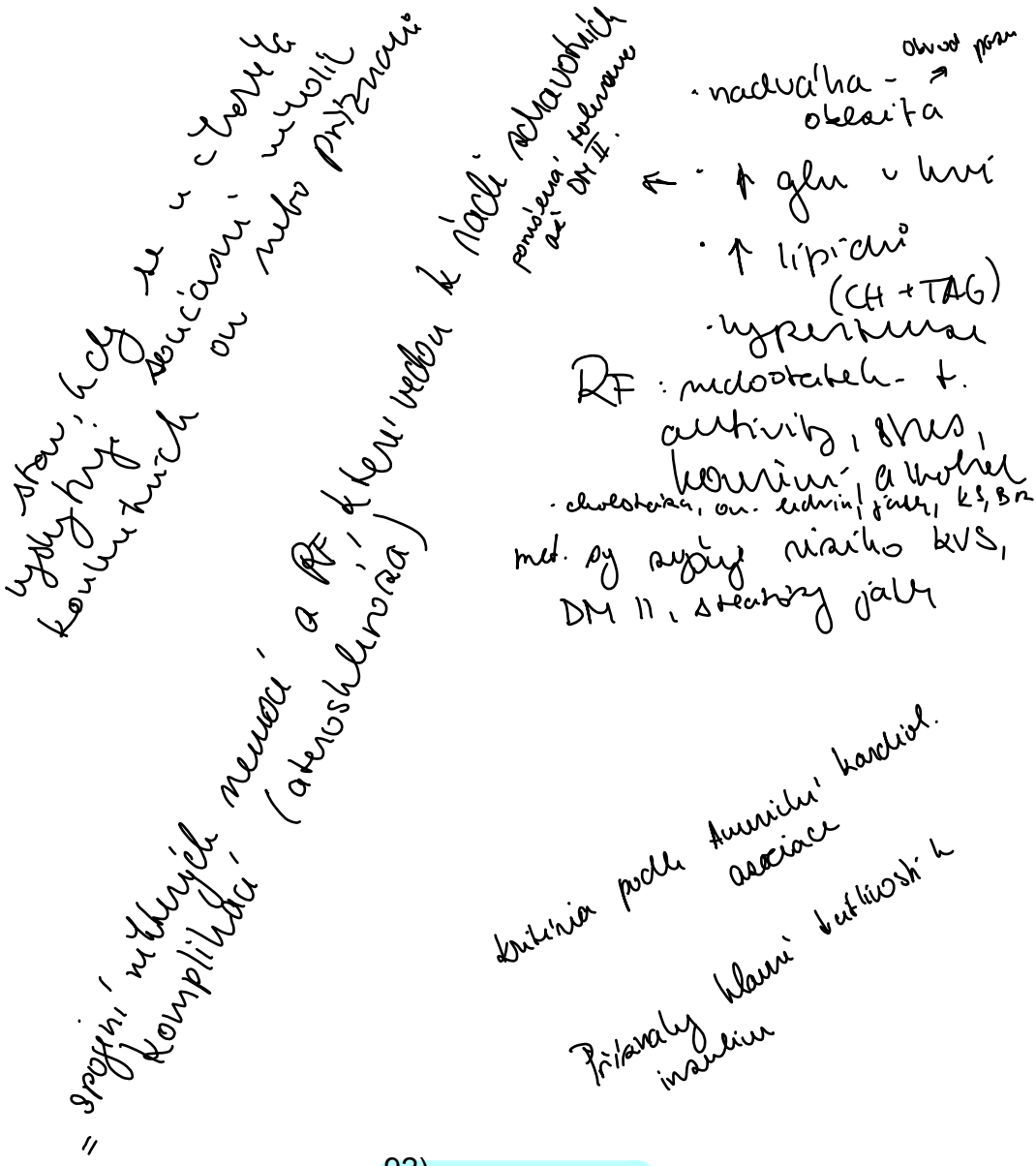
- přenos priony
  → Creutzfeldova-Jakobova nemoc
  → kuru
  → bovinní sponigoromní encefalopatie (BSE – „šílené krávy“)

» 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



92) Metabolický syndrom

Metabolický syndrom = syndrom inzulinorezistence = Reavenův syndrom = X-syndrom

- soubor RF, které se často vyskytují společně a vedou předčasně k rozvoji aterosklerózy (→ KVS onemocnění) a DM II
- kombinace: **abdominální obezita + dyslipidémie** (↓ HDL + ↑ TAG) + **arteriální hypertenze + porucha ~~glukózové tolerance~~** metabolismu glu
- (+ někdy se přidává hyperurikemie, hyperviskozita krve, hyperkoagulabilita, hyperhomocystinemie)
- prevalence celosvětově roste – příčiny: sedavý způsob života, vysokokalorická strava, nedostatek pohybu, …
- v ČR v produktivním věku asi 1/3 ♂ a ¼ ♀
- harmonizovaná definice metabolického syndromu (2009) – přítomnost alespoň 3 z 5 faktorů:

- ↑ obvod pasu (obezita) – hodnoty pro Evropu: ♂ (zvýšené riziko – 94cm, vysoké riziko – 102cm), ♀ (zvýšené riziko- 80cm, vysoké riziko – 88 cm)
- ↓ HDL – ♂ < 1 mmol/l, ♀ < 1,3 mmol/l nebo specifická léčba
- ↑ TAG – hodnota > 1,7 mmol/l nebo specifická léčba
- ↑ TK – hodnota > 130/85 nebo specifická léčba
- ↑ glykemie nalačno – hodnota > 5,6 mmol/l nebo DM II

- patogeneze
  - **inzulinová resistence** – patofyziologický podklad metabolického syndromu, na vzniku se podílí dysfce tukové tkáně a dysregulace imunitního systému (→ metabolicky indukovaný zánět)
  - snaha o kompenzaci resistence → ↑ produkce inzulinu → kompenzatorní hyperinzulinémie
  - neúčinnost inzulinu → **DM II** – charakterizován hyperglykémií a doprovázen hypertriglyceridémií
  - ↑ aktivita SY a systému RAA, ↓ hladina natriuretických peptidů → ↑ renální reabsorpce Na a vazokonstrikce → **arteriální HN**
- RF: genetické faktory, sedavý způsob života, přejídání, stres, ↓ porodní hmotnost, překrmování v raném věku, RF ze strany matky (obezita, DM, podvýživa, ↓ fce placenty), spánková deprivace?, střevní mikroflóra?
- asociované poruchy:
  - **abdominální obezita**
    - metabolická choroba, kdy individuální predispozice při pozitivní energetické bilanci vede k hromadění tukových zásob
    - hodnocení pomocí BMI (nerozlišuje ale mezi tukovou a netukovou tělesnou hmotou, neodráží distribuci tukové tkáně) → lepší obvod pasu nebo poměr pas/boky
    - obvod pasu – nerozliší mezi subkutánním a viscerálním tukem – možno rozlišit dle hladiny TAG (pokud jsou ↑ → viscerální tuk)
  - **dyslipidémie**
    - ↓ HDL, ↑ TAG, ↑ LDL a ↑ apolipoproteinu B (neměří se rutinně)
    - LDL snadno pronikají arteriální stěnou – vysoce aterogenní částice
    - léčba ↓ LDL a ↑ HDL zpomaluje aterosklerózu a redukuje počet KVS příhod
  - **arteriální HT –** opakované ↑ TK > 130/85mmHg (tj. vysoký normální TK) + hodnocení KVS rizika pomocí SCORE tabulky
  - **inzulinová rezistence** → hyperinzulinémie → DM II
  - **další**: nealkoholová steatohepatitida, cholecystolitiáza, dna, syndrom spánkové apnoe, protrombotický stav, PCO, ♂ hypogonadismus, nádory (ca jater, žaludku, kolorekta, pankreatu), …
- léčba:
  - léčba jednotlivých odchylek (nadváhy/obezity, dyslipidémie, arteriální HT, DM, …)
  - prostředky:
    - **farmakologické** – viz. otázky jednotlivých chorob
    - **nefarmakologické –** hl. dieta a pohyb (základ všeho!!), stop kouření
- kontroverze pojmu metabolický syndrom
  - koncept metabolického syndromu nezlepšuje dg. ani organizaci zdravotní péče u KVS rizikových P tak, jak se očekávalo
  - hromada různých definic znesnadňuje zisk přesných epidemiologických dat
  - stále nebyl nalezen společný patfyz mechanismus

93) 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 x10^9/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 hydrémie → v 1. a 3. trimestru je Hb normální

BÍLÝ KREVNÍ OBRAZ	
leukocyty celkem	**3,5-10,5 x 10^9/l** 4-10 x 10^9
segmenty	**relativní počet: 0,4-0,75** **absolutní počet: 2-6 x 10^9/l**
tyče	**do 1/10 počtu segmentů**
eozinofily 1-3%	**relativní počet: 0,01-0,06** **absolutní počet: 0,05-0,25 x 10^9/l**
bazofily 1-1%	**relativní počet: 0-0,01** **absolutní počet: do 0,5 x 10^9/l**
neutrolily 30-85%	**relativní počet: ?** **absolutní počet: 1,5-7 x 10^9/l**
lymfocyty 20-40%	**relativní počet: 0,2-0,45** **absolutní počet: 1,3-3,2 x 10^9/l**
monocyty 1-12%	**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*** (Dukenův 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
- neutrolily ... 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 malignitiy, hemolytická anémie**

- ***β_2-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, α_1-globulin, α_2-globulin
- ***I-ELFO* = imunoelektroforéza 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***
= ß-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 B_{12} ... 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 x 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 x 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 x 10^9/l
✓ **EOZINOFILIE** (↑) nad 0,5 x 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 x 10^9/l
- ✓ **BAZOFILIE** (↑) nad 0,5 x 10^9/l
  - u myeloprolifaračních 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 x 10^9/l
- ✓ **MONOCYTÓZA** (↑) nad 1 x 10^9/l
  - bakteriální infekce
  - protozoární infekce
  - Hodgkin
  - fáze rekonvalescence kostní dřeně
  - ca vaječníku, prsu, žaludku
  - systémový lupus erythematodes
  - ulcerozní kolitida
  - Crohnova nemoc
  - monocytová leukémie
  - CML
  - MDS

» LYMFOCYTY «

- ✓ norma: 1,3-3,2 x 10^9/l
- ✓ **LYMFOCYTÓZA** (↑) nad 4 x 10^9/l
  - akutní a chronické infekce
  - CMV
  - CLL
  - ALL
  - lymfom
  - stavy spojené s neutropenií
  - tyreotoxikóza
  - parotitida
- ✓ **LYMFOPENIE** (↓) pod 1,5 x 10^9/l
  - ♥ selhání
  - akutní pankreatitida
  - pneumonie
  - Hodgkin
  - aktinoterapie !!
  - chemoterapie !!
  - TBC, malárie, HIV, AIDS

94) 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

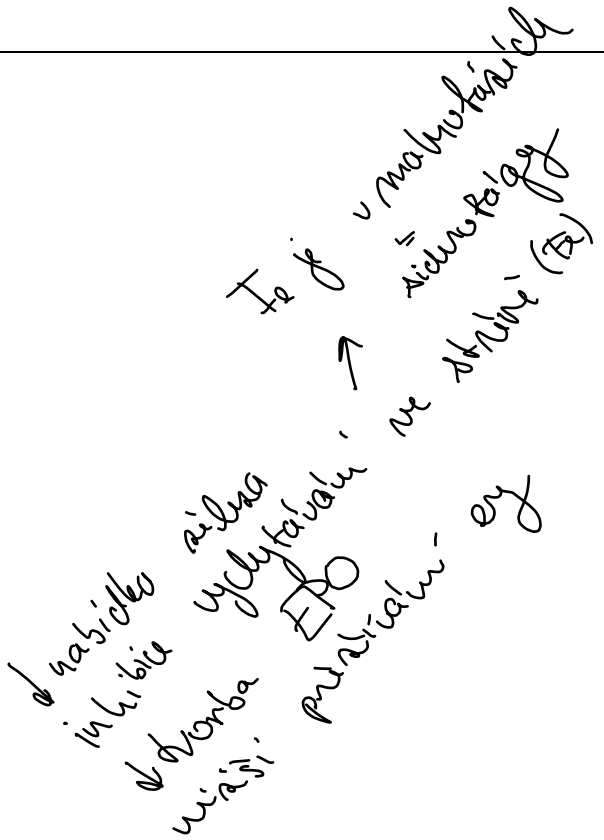
MCV = střední objem erytrocytů
MCH = průměrná hmotnost Hb v erytrocytu

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
  - panhypopituarismus
- **různé stavy:**
  - malnutrice
  - maldigesce
  - alkoholismus
  - těhotenství
  - chronická
  - onemocnění jater
  - renální insuficience
- **krevní ztráty**



» patogeneze

- 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 erytropoetinu (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 hypochromií
-
- 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 erytropoetinu ... léčba **rekombinantním lidským EPO (rHuEPO)**
→ je-li přidružena sideropenie ... **rHuEPO + i.v. Fe**

95). 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 erytropoézu → ↓ 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* Fe^{2+} → 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 → Pearlsova 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** - vyjímečně
- **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 l**éky** (**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)

96) 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 prekurzorů **v kostní dřeni**, tj. megaloblastů, vyznačujících se **opožděným vyzráváním 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 vitaminu 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 vitaminu B12 s proteinurií
  - poruchy transportu vitaminu 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 vitaminu 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 thyminových bazí 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 vitaminu B12 s proteinurií (sy Immerslundové a Gräsbecka)
  - syndrom stagnující kličky - divertikulóza jejuna, ileokolická píštěl, anatomická slepá klička, striktura střeva

- nedostatečný příjem potravou
  - alkoholici
- léky, rajský plyn
  - (anestézie)
  - léková interference (kolchicin, neomycin)
- vrozený nedostatek transkobalminu 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 čití 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** – hyperplasticka se zmnožením megaloblastické erytropoézy
– **biochemie** – snížená koncentrace B12 a folátů
  - měření resorpce vitaminu 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% (retikulocitová 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 B_{12} 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*

97) 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 → nejpřesnější 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 sérocytóza*

- 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 slezinnou 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 rekací 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 hyperbilirubinémií
- *terapie:* **splenektomie, substituce erytrocytů, chelatační léčba zabraňující rozvoji hemosiderózy**

3) HEMOLYTICKÉ ANÉMIE Z PORUCHY TVORBY HEMOGLOBINU
- hemoglobinopatie

TALASÉMIE
- celosvětově **nejrozšířenější anémie** → nejvíce oblasti **Středozemního moře a JV Asie** → důvodem **je ochrana talasemického genu před malarickou infekcí**
- u nás nejvíce ß-talasemická alela
- ***AR dědičné***

» *patogeneze*
- talasémie → **defektní syntéza globinových řetězců**
- podle toho, který je **omezeně** syntetizován, mluvíme o α-talasémii a ß-talasémii
- přebytečné řetězce v erytrocytech precipitují → **poškodí erytrocytární membránu** → hemolýza při zániku erytrocytu → inefektivní erytropoéza (při zániku erytroidních prekurzorů v KD)

1) » ß-talasémie «

- mutovaný ß-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 ß-globinového řetězce → $ß^+$
    - žádnou syntézu ß-globinového řetězce → $ß^0$
  - 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 rospustností, 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 ß-globinových genů, lehká anémie a mírná splenomegalie
  - thalassaemia intermedia – postiženy oba ß-globulinové geny, středně těžká anémie s nutností občasných krevních převodů, splenomegalie, vystupňovaná erytropoéza
  - thalassaemia major – $ß^0 / ß^0$, 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 **16.** 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 ... ***–α/αα***
- klinicky němé → nosiči

» chybění 2 ze 4 ... ***–α/-α***
- asymptomatické

» chybění 3 ze 4 ... ***--/-α***
- 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 ß-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 insekty, systémová onem.)

→ *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 chladnější akrálních partiích***
- Hb se vyprázdní 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-methyldopa
- 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 **arteriolami 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

98). AKUTNÍ LEUKÉMIE 99) MYELODYSPLASTICKÝ SYNDROM

AL
- heterogenní skupina, získané i genetické změny
- změna „programu“krvetvorné bb vedoucí ke ztrátě schopnosti vyzrávání při zachované schopnosti množení

AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE ... AML

= **maligní onemocnění charakterizované *klonální proliferací myeloidních prekurzorů a blokádou v jejich vyzrávání*** → dochází k postupnému **hromadění blastů**

→ v krvi
→ v kostní dřeni
→ v hematopoetických orgánech
→ někdy i v nehematopoetických orgánech

- kostní dřeň: 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 faktroy

» *patogeneze*
- **nekontrolovaná proliferace a ztráta schopnosti apoptózy na úrovni pluripotentní myeloidní buňky** → tato masa infiltruje krev, dřeň, slezinu aj. nehematopetické orgány → dochází k dysfunkci postižených orgánů
- postupný úbytek normálních elementů v periferní krvi a vznik trombocytopenie a anémie
  ... nejvíce infiltrována **kostní dřeň** → 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 dřeně
- leukocytóza, přítomnost atypických blastů, hiatus leucaemicus – chybění středních vývojových stádií granulocytů

→ cytologie
- periferní krev
  – anémie .. Hb < 70 g/l
  - trombocytopenie < 30 x 10^9/l
  - leukocytóza až nad 100 x 10^9/l ... **většina jsou blasty**

X **u 10 % pacientů leukemická forma – leukocyty sníženy a blasty nejsou v periferní krvi**

- kostní dřeň ... **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 dřeně, 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 monocytová; 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** (rozlišení 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 x 10^{11} maligních buněk redukují 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 LYMFOBLASTOVÁ LEUKÉMIE ... ALL

= maligní onemocnění charakterizované *klonální proliferací lymfoidních prekurzorů a blokádou 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 x 10^9/l je nepříznivá prognóza
- **nádorový syndrom ... 80% lymfadenopatie**, hepatoplenomegalie, 30% má infiltraci **kůry nadledvin**, **GIT, ♥ + 25% infiltrace testes**
- **adenomegalie, splenomegalie, hepatomegalie**

» *laboratorní nález*

→ cytologie

- periferní krev
  - ↑ leukocyty nad 10 x 10^9/l u 50% pacientů
  - ↑ leukocyty nad 100 x 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 různě velkých lymfoblastů

***L3* ... velké lymfoblasty** (odpovídá leukemizovanému Burkittovu lymfomu)

→ imunofenotypizační

- imunofenozypizace 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 trasformace**

→ 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
  - **→ metotraxát + 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**

MYELODYSPLASTICKÝ 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 (francouzko-americko-britská):
- v periferní krvi je **cytopenie**, ale ve dřeni je paradoxně bohatá dysplastická krvetvorba → ↑ **proliferace v kostní dřeni 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
  - **krvetvorná tkáň v kostní dřeni 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 dřeni je paradoxně bohatá krvetvorba k ničemu → ↑ **proliferace v kostní dřeni 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 dřeni***   • ***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 (paroxysomální 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

100) 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 monoklonálníprotein (paraprotein)

- paraprotein se skládá ze dvou těžkých polypeptidových řetězců stejného typu
- 4-5 tis./100 tis
- 2. nejč. onemocnění v hematoonkologii

» dělení

1) benigní monoklonální gamapatie
   a) MGUS = monoklonální gamapatie nejasného významu
   b) biklonální gamapatie
2) maligní monoklonální gamapatie
   a) myelom = **Kahlerova nemoc** - plazmocytom
      - mnohočetný myelom (MM) ... 90% - rozvinutý/symptomatický, doustnající/asympt. (zmnožené plazm. bb, ale není jich tolik, aby vznikla anemie, 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 lymofoproliferativní stavy
      - osteosklerotická varianta ... 1%

      → doutnající myelom (SMM) + nesekreční myelom - mají odlišný klinický obraz
   b) maligní lymfoproliferační onemocnění
      - Waldenstömova makroglobulinémie
      - maligní lymfomy
3) nemoc těžkých řetězců – kryoglobulienémie
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 MONOKLONALNICH GAMAPATII (MG)
(R.A.Kyle, 1996)

- MG - onemocnění podmíněná klonální proliferací plasmocelulární (ev. lymfoplasmocytární) linie s tvorbou monoklonálního proteinu (M-proteinu, "paraproteinu")
- I. MG NEJISTÉHO VÝZNAMU (MGUS)
  - A. Benigní (IgG, IgA, IgD, IgM ev. i volné l.ř.)
  - B. Neoplázie a choroby bez obvyklého výskytu MIG
  - C. "Idiopatická" Bence-Jones proteinurie
- II. MALIGNÍ MG
  - A. Mnohočetný myelom (IgG,IgA,IgD,IgE,volné l.ř. K nebo L)
    1. Rozvinutý MM
    2. Doutnající ("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 (Waldenströmova) 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
plazmocyty	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

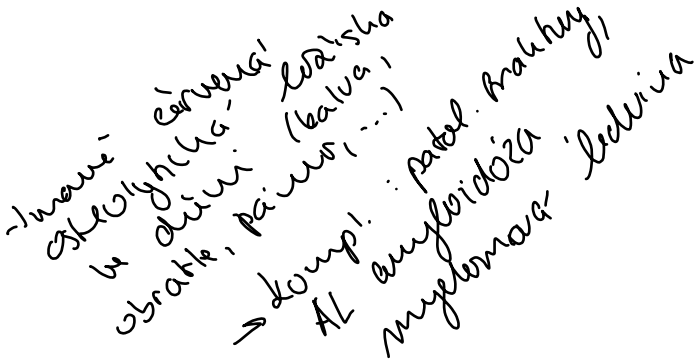
- CH. „NEPLAZMOCELULÁRNÍHO CHARAKTERU“
  - HEMATOLOGIE: NHL, CLL, MDS, OMF …
  - ENDOKRINOLOGIE: Hashimotova thyreoitida …
  - REVMATOLOGIE: RA (3%), SLE (3%), Sjögrenův sy., VSK
  - NEUROLOGIE: IgM-MG – progres. senzomotor. neuropatie DKK, myastenia gravis, M. Alzheimer
  - DERMATOLOGIE: pyoderma gangrenosum, Sézaryho sy., Schnitzlerův sy. (IgM - urtikárie)
- IMUNODEFICIENTNÍ STAVY
- po imunosupresivní léčbě
  - Stp. transplantací orgánů – MIg často tranzitorní
    - ledvina (13-30%), KD (43%), játra (28%), srdce (8%)
- RŮZNÉ
  - AIDS (~ 50%)
  - Cirhóza jater
  - Tranzitorní MIg – 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 plazmocytom**
  - **Multifokální SP**
- **PLAZMOCELULÁRNÍ LEUKÉMIE**



- maligní onemocnění vycházející z B-lymfocytu na úrovni jeho diferenciace 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

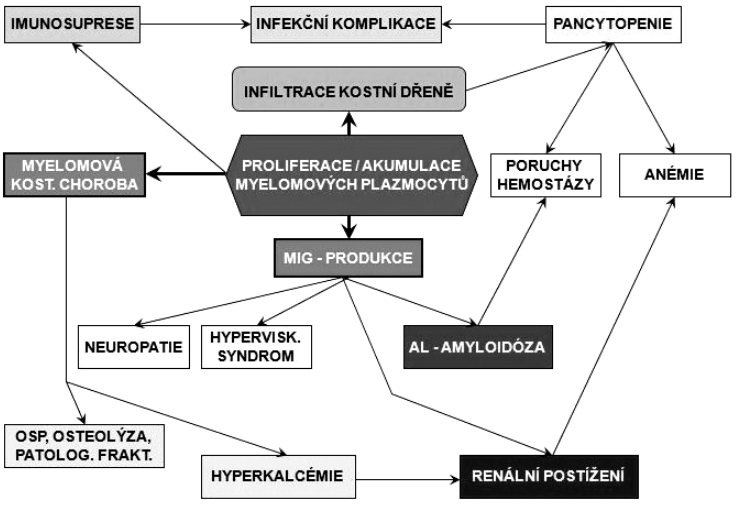
- abnormality chromozomů
- úloha cytokinů
  - **IL-2** → produkován **makrofágy** a aktivovanými T-lymfocyty

→ IL-2 aktivované T-lymfocyty jsou cytotoxické pro myelinové buňky
→ zasahuje **do proliferace a diferenciace 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**

- **C ... hyperkalcémie**
- **R ... renální insuficience**
- **A ... anémie**
- **B ... bone (axiální skelet)**
- **I ... imunitní deficiente**

- začátek onemocnění je **nenápadný**
- nespecifické symptomy: únava, pokles hmotnosti
- specifické: bolesti kostí (nejčastěji **lumbální páteř až patologické zlomeniny**)
  - **projevy anemického sy - anémie** (u 20%) – je způsobená cytokiny produkovanými myelinovými buňkami → infiltrují kostní dřeň + ↓ hladinu erytropoetinu
  - **postiženírenálních fcí - tzv. myelomová ledvina** → hlavně u typu vylučujících močí lehké řetězce lambda a kappa → ty precipitují v ledvinách → nefrotický syndrom → ledvinová insuficience → renální insuficience ... ↑ S-kreatinin
  - častější infekce – z poruchy protilátkové imunity
  - **hyperkalcémie** → nauzea, zvracení, žízeň
  - patologické fraktury
  - vysoká hladina **paraproteinu M-Ig** → rozvoj **hypervikózního syndromu** (krvácení, poruchy vidění, bolest hlavy, ospalost → plazmaferéza)
  - ↑ krvácivost – **paraprotein se váže na koagulační faktory a krevní destičky**
  - **neurologická symptomatologie** – z kompresních fraktur obratlů, přímým prorůstáním myelomu do nervové soustavy, ...

» diagnóza

- biochemie – u **90% monoklonální paraprotein (M-Ig)**
  - hyperkalcémie + děláme mineralogram Ca, P, Na, Cl
  - ↑ močovina
  - ↑ kyselina močová = hyperurikémie
  - ↑ kreatinin
  - ↑ celkové bílkoviny – albumin, α_1-globuliny, α_2-globulin, ß-globulin, γ-globulin
  - ↑ LDH
  - **ALP** – záleží na pokročilosti, ale může být normální (↑ osteoklastická aktivita)
  - ↑ **$ß_2$-mikroglobulin ... nad 6 mg/ml** → horší prognóza
    ... pod 4 mg/ml → lepší prognóza
- ELFO séra + moči
  - typy: M-IgG ... 52%
    M-IgA ... 21%
    M-IgD ... 2%
    M-IgM ... 12%
    M-IgE ... < 0,01%
  - t(8,14) (q24,q32)
  - lehké řetězce lambda a kappa ... 11%
  - těžké řetězce G nebo A ... < 1%
  - 2 a více M-Ig ... < 1%
  - M-Ig nepřítomen ... < 1%

- **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%
- **zobrazovací 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
• plazmocyom 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. plazmocytom**
   - **NS-MM Pb.** ≥ **30**% **ev. histol. plazmocytom**
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.** ¯ > **20** g/l **na < 120(Ž)/135(M)** g/l **A**
   - **Osteolyt. léze/OSP s kompr. frakturami** **B**
     - **sol. plazmocytom**
     - **OSP bez fraktur** —— **Pb ≥ 30**%
   - **Imunosuprese -** ¯ **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)
- nízka 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

- $ß_2$-mikroglobulin
- albumin

Vyšetření před zahájením léčby:
- standartní 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 + cyklofosfamid + melfalan + prednizon

- **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 iniciální chemoterapii se provádí stimulace a sběr periferních kmenových (CD_{34}^+) hematopoetických buněk **(aferéza periferní krve)**

  ... **VAD** = **vinkristin + adriablastin + dexatezon** – 4 měsíční kůra: 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 = cykloforfamid + 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

» <u>zajišťovací léčba u mnohočetného myelomu</u>

- prokinetika
- antiemetika
- **inhibitory protonové pumpy** – terapeutická dávka 2 x 20 mg
- K^+ - chemoterapiií 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 progrese!**
- CHEMOTERAPIE
  - **nepromeškat vhodný okamžik**
  - **předejít vývinu neovlivnitelných komplikací**
  - NEPŘEHLÉDNOUT JAKÉKOLIV klinické a laboratorní ZNÁMKY PROGRESE!

MM – KONVENČNÍ TERAPIE

- **INDIKACE – NESPLNĚNA 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., progrese 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 ≤ 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-B_2M < 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-proliferační 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 krvetvorby
- biochemie – M-IgM v séru a moči
- RTG – **nejsou osteolytická ložiska !!**

» terapie

→ **cytostatika – cyklofosfamid, chlorambucil**
→ **purinová analoga - kladribin**

MW – WALDENSTRÖMOVA MAKROGLOBULINÉMIE (1)

□ MW – PRIMÁRNÍ MAKROGLOBULINÉMIE
- maligní klonální proliferace plasmocytů 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
- hepatomegálie (25%), splenomegálie, méně často lymfadenomegálie
- krvácení na očním pozadí, venózní kongesce s vaskulární segmentací („f. paraproteinemicus")
- paraproteinemická purpura
- klinická manifestace velmi různorodá, někdy náhodný nález

□ LABORATORNÍ NÁLEZ
- anémie normochromní, normocytární, často výrazná (podíl hemodiluce 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
- ↑ viskozita séra, ↑ objem cirk. krve a plazmy

Patogenetické aspekty klinické manifestace Waldenströmovy makroglobulinémie

Nádorová infiltrace
Kostní dřeň (projevy anémie případně pancytopenie)
Lymfadenomegálie
Hepato-splenomegálie (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)**
- **chladová purpura event. akrální nekrózy**
- **Raynaudův syndrom**
- **membranoproliferativní glomerulonefritida, nefrotický syndrom**

Chladové IgM aglutininy
- **hemolytická anémie**
- **chladová akrocyanóza event. akrální ulcerace**

Tkáňová depozice IgM
Senzomotorická periferní neuropatie
Glomerulopatie
AL – amyloidóza
Makroglobulinemická purpura
Malabsorpce

MW – UVODNI TERAPIE (1. linie)

- **LÉČBA KONVENČNÍ**
  - ***MONOTERAPIE***
    - **chlorambucil (Leukeran)/event. CFA, Melfalan - kont./intermit.**
    - **Chl+Pred/Dex (AIHA, KG, CAD ...)**
  - ***POLYCHEMOTERAPIE***
    - **COP, CHOP, MCP, VBMCP, MChlP ...**
  - ➢ ***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 měs.**
    - **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

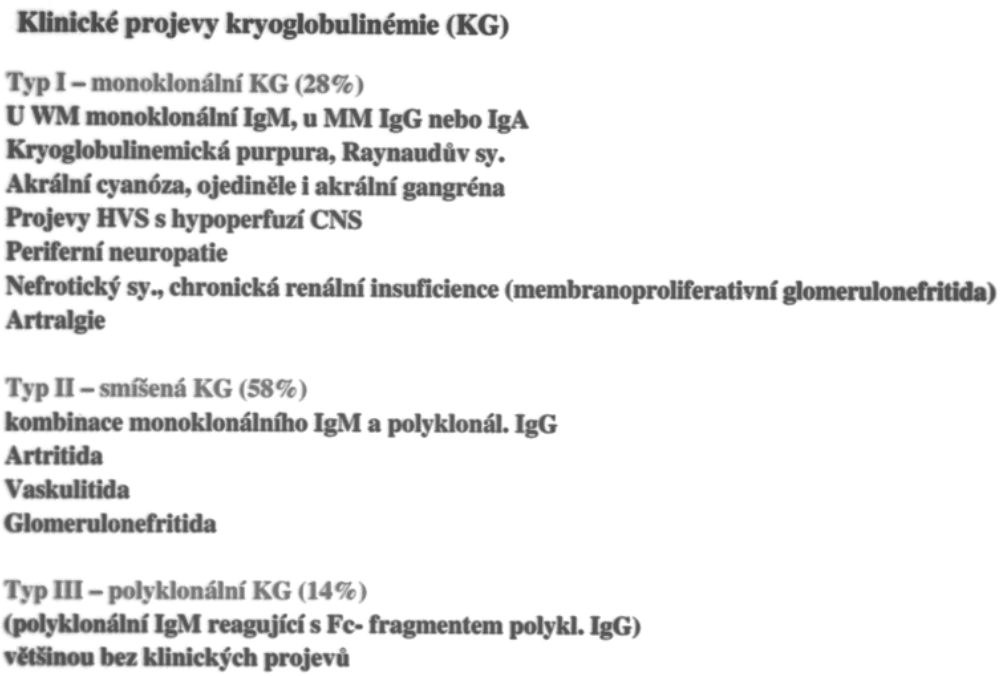
= monoklonální + polyklonální bílkoviny

- 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

101) 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 x 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 x 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% snížená !!**
- ↑ vitamín B_{12}
- ↑ 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*

juvenilní CML	• ***postihuje malé děti*** • ***Ph-chromozom negativní !!*** • ***prognóza špatná***
eozinofilní leukémie	• vzácná • prognóza špatná
chronická neutrofilní leukémie	• leukocytová ALP je ↑↑ • Ph-chromozom pozitivní !!
chronická monocytární leukémie	• ↑↑ 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 dřeně – 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

102) 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 proliferací s akumulací morfologicky zralých lymfocytů,** které infiltrují
  → periferní krev
  → kostní dřeň
  → lymfatické uzliny, slezinu
  → nehemopoetické orgány

» *DG kritéria*

- Lymfocytóza v periferní krvi ≥ 5x109/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 dřeni	**> 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 x 10^9/l zralých lymfocytů klonu B**, v nátěru monotónní obraz s převahou zralých lymfo **s Gumprechtovými stíny** (=poškozená jádra fragilních leukem. lymfocytů)

- **kostní dřeň – nad 30% zralých lymfocytů klonu B** masivní **útlak ostatní krvetvorby** → periferní anémie, granulocytopénie, trombocytopénie

→ 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 (anemie 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-symtomů 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 velkobb lymfom (Richterova transformace) -5%

» typy CLL

1) <u>chronická lymfatická leukémie z T-buněk</u> ... T-CLL

- v periferní krvi nad 2 x 10^9/l T-lymfocytů

2) <u>prolymfocytová leukémie</u> ... PLL
- velmi vzácná, podoba CLL s prelymfocyty
- B-PLL – přežití 3 roky
- T-PLL – přežití 7 měsíců

<u>LEUKÉMIE Z VLASATÝCH BUNĚK</u>

- 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

103) 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 mízních uzlin**

» *histologicky:*
→ pozitivní **mononukleární Hodgkinovy buňky, které jsou méně vyzrálé prekurzory RS buněk**
→ pozitivní **polynukleární Reedové-Sternberga buňky**

- onemocnění začíná na jednom místě a šíří se nejprve lymfogenní cestou v převážně axiální distribuci, v pozdějších stádiích hematogenní cestou

» *příčina:* neznámá, v 50% se v H-RS buňkách nachází **genom EBV**

» *patogeneze*
- typických povruchovým antigenem H-RS buněk je **CD30** !!
- původ H-RS buněk je z **B-lymfocytové řady**

» *klinický obraz*
- tzv. **„B-symptomy“** → pocit nemoci, snížená výkonnost, horečky**, noční pocení**, ztráta hmotnosti, svědění
- 1. příznakem jsou ***zvětšené uzliny* – nebolestivé, konzistence tuhé gumy**
  →krk ... 60%
  mediastinum ... 30% - ***úžinový syndrom (= útlak horní duté žíly)***
  axila ... 20%
  inguiny .. 15%
  břicho 15%
- na RTG zvětšení mediastina
- splenomegalie
- v pokročilém stádiu postižení jater, sleziny, kostní dřeně, plic

» *stádia Hodgkinovy choroby*
I. stádium ... postižena 1 oblast lymfatických uzlin na jedné straně bránice
II. stádium ... postiženo 2 a více obl. lymfatických uzlin na jedné straně bránice
III. stádium ...postižení libovolného množství uzlinových oblastí na obou stranách bránice
IV. stádium ...difúzní nebo diseminované postižení 1 nebo více extralymfatických orgánů s/bez postižení lymfatického systému

→ k římským číslicím I-IV přidáváme písmena:
B ... je-li přítomen jeden nebo více celkových příznaků (= B-symptomy)
A ... chybění celkových příznaků

pozn. lymfatický systém = uzliny, slezina, thymus, Waldeyerův okruh, apendix, Peyerovy plaky

» *klasifikace* – dle histologie z exstirpované uzliny
- typ s **lymfocytosou predominancí** (LP) ... 3% nejlepší pr.
- typ **nodulárně-sklerotický** (NS) ... 63%
- typ **smíšeně buněčný** (MC) ... 19% nejistá pr.
- typ **klasický, chudý na lymfocyty** (LD) ... 1% nejhorší pr.
- neklasifikovatelný typ ... 14%

» *diagnóza* – klinický staging (X patologický staging na základě invazivní metody – biopsie, laparotomie, ...)
- anamnéza → B-symptomy
- klinické vyšetření → uzliny, játra, slezina
- laboratorní vyšetření → ↑**FW,** krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, LDH, ALP, jaterní enzymy, ELFO bílkovin, vyšetření ledvinných parametrů, ↑CD8 na úkor CD4
- zobrazovací metody → RTG hrudníku, UZV břicha, CT, scintigrafie
- biopsie → kostní dřeň, játra
- vyšetření dělaná z důvodu sledování toxicity terapie → echokardiografie, spirometrie, pohlavní hormony, funkce štítné žlázy, ...

» *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
→ časné - radioterapie
→ pozdní - radioterapie + ABVD

→ léčba recidiv a rezistentních chorob
- záchranná chemoterapie následovaná **autologní transplantací kostní dřeně – jen případ relapsu po léčbě 1. linie**
- **u prognosticky nejhorších** provádíme **alogenní transplantaci**

104) NEHODGKINSKÉ LYMFOMY

= velmi rozmanitá skupina maligních nádorů

- nejčastější malignita mezi 20 – 40 rokem
- incidence vzrůstá zejména s nárůstem incidence AIDS

» Etiologie

- není známá, virový původ prokázán pouze u Burkittova lymfomu (EBV) a u T-lymfomu dospělých (HTLV-1 – lidský T-lymfotropní virus typu I)
- předpokládaný 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 vyzrávání
- 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 progrese 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 ledvinných 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, asymptomatičtí – 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 jinam
- dělí se na B a T lymfomy
- klinický obraz:
    - zvětšení uzlin (krční, ingvinální..)
    - 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

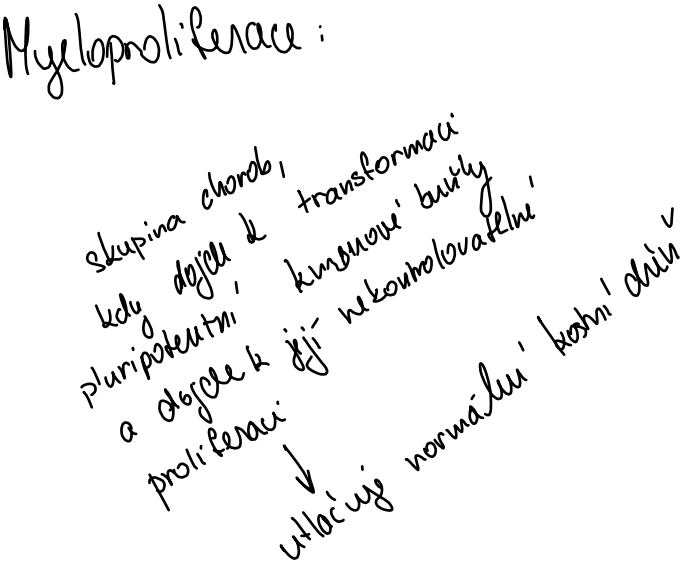
- Mycosis fungoides – nejčastější
  - svědivý exantém (premykotické stádium) – olupující se ložiska podobná ekzému
  - infiltrace kůže s plošnými tuhými ložisky (infiltrační stádium)
  - tumorózní stádium – polokulovité nádory rozpadající se ve vředy
  - generalizované stádium
  - terapie – I.st. – symptomatologicky
    - II a III – fotochemoterapie, lokální chemoterapie ve formě obkladů
    - pokročilejší – celková chemoterapie (bleomycin + metotrexát)
- Sézáryho 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



105) **Ph negativní chronické myeloproliferace (PV, ET, PMF) a sekundární polycytemie**

Ph negativní chronické myeloproliferace

- identifikace: mutace v JAK2 (Janus 2 kináza)

Primární polycytémie = polycytemia vera rubra (PV)

- myeloproliferativní chronické nádorové onemocnění
- příčina: mutace genu pro Janus 2 kinázu (JAK2 – fyz. aktivován erytropoetinem) → kontinuální stimulace erytropoézy → zmnožení ery, ale i granulocytů, monocytů a trombocytů
- přítomné ↑ všech myeloidních bek – všechny bky vyzrávají v plnohodnotné krevní bky

- klinický obraz – 3 stádia: (2. pletorická → 3. fáze vyčerpání → přechod do akutní leukemie)
  - **pre-polycytemická fáze** – mírně ↑ ery
  - **rozvinutá polycytémická fáze** – významné zmnožení krevní masy
  - **post-polycytemická fáze** – charakterizována myelofibrózou, pancytopenií, přítomností mladších forem granulocytární a erytroidní řady v periferní krvi, výraznou splenomegalií a extramedulární hematopoézou
  - (akutní leukémie)
- projevy:
  - cefalea, závratě, dušnost, poruchy zraku, tinitus, pruritus
  - někdy trombotické komplikace nebo krvácivost
  - pletorické zbarvení kůže (načervenalé, brunátné, překrvené)
- dg.:
  - KO: ↑ Hb, ↑ leukocyty, ↑ trombocyty + ↑ erytrocytární i celkový krevní volum
  - ↓ EPO – ↑ citlivost erytroidních progenitorů BFU-E k účinkům erytropoetinu, ale ↑ erytropoéza není závislá na stimulaci erytropoetinem (jeho hladina je ↓ oproti zdravým jedincům)
  - autonomní růst endogenních erytroidních kolonií bez přidání EPO
  - UZ: splenomegalie
  - mutace genu JAK2
  - trepanobiopsie dřeně: hypercelularita s proliferací všech 3 řad, popř. až známky myelofibrózy
- dif. dg. ostatní myeloproliferativní onemocnění (jen u polycytemia vera ↑↑ Hb), sekundární polycytémie
- dle WHO
  - pro dg. musí být splněna 2 velká + 1 malé kritérium nebo 1 velké + 2 malé
  - **velká kritéria**: ↑ Hb (u mužů > 185, u žen > 165), mutace genu pro JAK2
  - **malá kritéria**: hypercelulární dřeň s proliferací všech 3 řad, ↓ EPO v séru, autonomní růst erytroidních progenitorů in vitro
- léčba: cíl: udržet hematokrit pod 0,45 a trombocyty pod 400
  - **opakované venepunkce** nebo **erytrocytoferézy** + nízké dávky **ASA**
  - **IFN-α** (< 65 let) nebo **hydroxyurea** – cytoredukce při neúspěchu erytrocytoferéz a při trombocytemii
  - **anagrelid** – u refrakterní trombocytémie
  - **transplantace krvetvorných bek** – u mladších s nepříznivým průběhem

Esenciální trombocytémie (ET)

- onemocnění postihující megakaryocytární řadu
- v periferní krvi trvale (> 3měsíce) ↑ počet trombocytů > 500.10^9/l, v kostní dřeni ↑ výskyt megakaryocytů
- klinický obraz: trombotické komplikace (okluze hl. periferního řečiště – např. transientní ischemické ataky na akrech) nebo krvácivé projevy (způsobené poruchami fce trombocytů, hl. sliznice GIT a HCD)
- vzácně přechod do myelofibrózy, nikdy ale do akutní leukemie
- dg.:
  - KO: trombocytóza, bez přítomnosti mladších forem erytroidní a granulocytární řady (X myelofibróza)
  - trepanobiopsie: proliferace hl. megakaryocytární linie se ↑ počtem megakaryocytů
- dif.dg.: nutno vyloučit reaktivní trombocytemii (příčina: záněty, malignity, polytrauma, OP)
- terapie: prevence trombotických komplikací (ASA, anagrelid, popř. cytoredukce a trombocytoferéza)

Primární myelofibróza (PMF)

- klonální myeloproliferativní onemocnění – proliferace hl. megakaryocytární a granulocytární řady
- přítomné reaktivní hromadění vazivové tkáně v kostní dřeni → postupný zánik krvetvorby v kostní dřeni a rozvoj tzv. extramedulární hematopoézy (krvetvorba ve slezině, játrech, popř. v dalších orgánech)
- projevy:
  - celkové B příznaky (subfebrilie, únava, ↓ váhy, svědění kůže)
  - **prefibrotická fáze** – může být dlouhá, pouze hypercelularita kostní dřeně (zmnožené bky granulocytární řady a atypické megakaryocyty) s min fibrózou
  - **fibrotická fáze**
    - anémie, splenomegalie a hepatomegalie (až portální HN)
    - v periferní krvi leukoerytroblastická reakce (erytroblasty, myelocyty a promyelocyty), později pancytopenie
    - v trepanobiopsii fibróza až obraz osteosklerózy
- riziko rozvoje při primární polycytemii a esenciální trombocytemii
- CAVE! riziko přechodu do akutní leukemie
- dg.:
  - fyzikální vyšetření: splenomegalie a hepatomegalie

    - KO: zpočátku ↑ leukocytů a trombocytů, přítomné mladší formy erytroidní a granulocytární řady (leukoerytroblastická reakce), později pancytopenie
    - trepanobiopsie: zpočátku zmnožení granulocytární řady a atypické megakaryocyty, později fibróza až obraz osteosklerózy
- terapie: alogenní transplantace krvetvorných bek (indikována u mladších, jediná kurativní léčba), jinak cytoredukční léčba (např. hydroxyureou), substituce erymasou a trombocytárními koncentráty, splenektomie

Sekundární polycytémie

- vzniká v důsledku ↑ stimulace erytropoézy erytropoetinem, který je tvořen ve větším množství
- příčiny:
    - **důsledek fyz. regulace** – kompenzace např. při pobytu ve vysoké nadmořské výšce
    - **důsledek pat. stavů** – např. chronická respirační onemocnění (způsobují tkáňovou hypoxii), otrava CO, srdeční P-L zkrat, nádory (hl. ledvin, jater), polycystická choroba ledvin, …
- příznaky dle základního onemocnění, zřídka známky hyperviskozity, splenomegalie nebývá
- hl. znak: ↑ hladina erytropoetinu v plazmě při ↑ koncentraci Hb v krvi
- laboratorní vyšetření: hematokrit > 0,48, saturace arteriální krve < 92%,
- léčba: léčba primární příčiny
- u ektopické produkce erytropoetinu nádorovou tkání - ↑ hodnoty pouze červeného KO, dostatečná saturace arteriální krve O_2, ↑ hladina erytropoetinu
- pozn. **relativní = terciární polycytémie**
    - vzniká v důsledku ↓ objemu plazmy → relativně↑ hematokrit, objem erytrocytární masy nezvýšen
    - příčiny: ztráta tekutin, podávání diuretik, HN, choroby ledvin, alkohol, …

106) 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 = leidenská 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 heparin (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 kriteria 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 – FVL^{506}
- 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

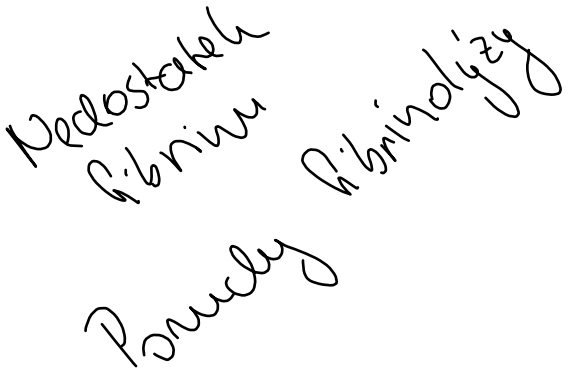
- při pozitivním záchytu defektu vyšetřit ostatní členy rodiny
  (v rizikových situacích, dle výběru)
- Nebo jde-li o ženu s anamnézou opakovaných potratů nebo porodů mrtvých plodů (event. specielní porodnické indikace)

Proč vyšetřovat a dipenzarizovat ???

- nutná dispenzarizace 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



107) ZÁSADY ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY

Antitrombotická léčba

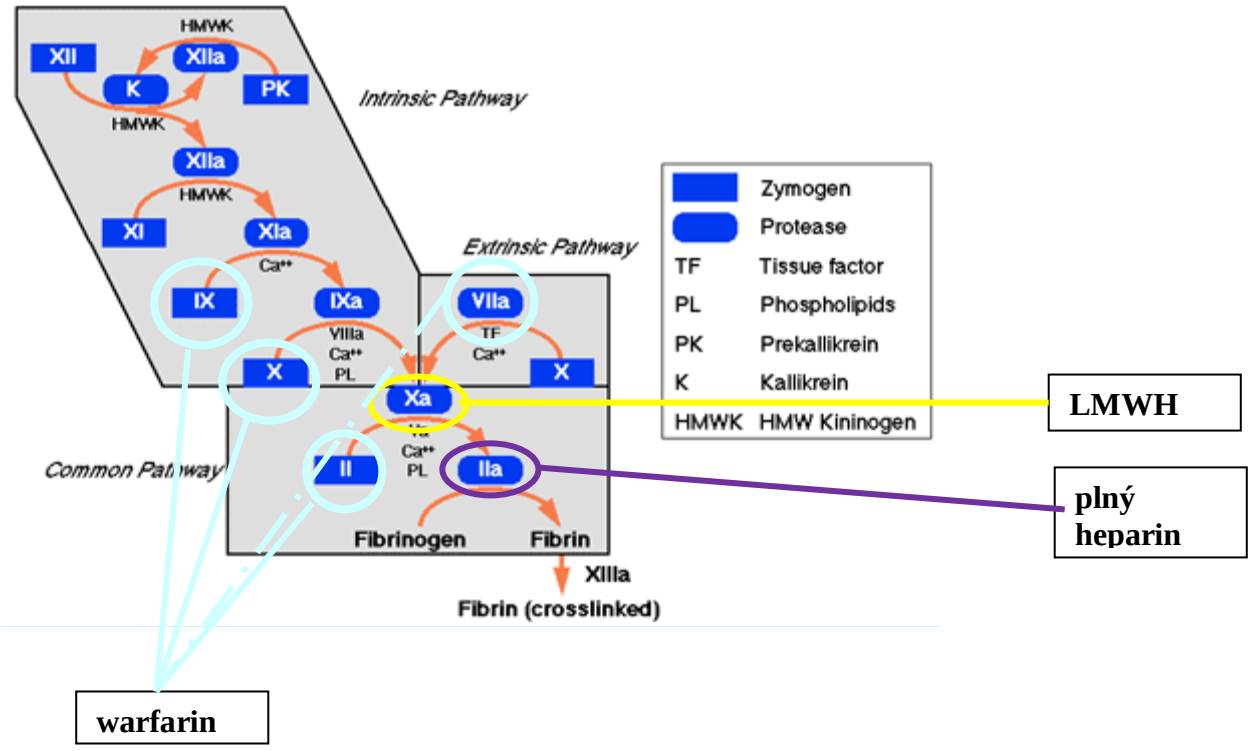
- Slouží k prevenci a léčbě trombotických stavů a jejich komplikací, kde brání dalšímu srážení krve **přímou** nebo **nepřímou** inhibicí trombinu
- **Přímá –** k navození protisrážlivého účinku je třeba účasti ještě dalších koenzymů či kofaktorů
- **Nepřímá** – inhibuje tvorbu trombinu nebo jeho účinek

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 antikoagulancia** (antagoniské 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 **rozpouštění** 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

- ***chirurgické obory***
- ortopedie
- traumatologie
- urologie
- všeobecná chir.
- gynekologie
- neurochirurgie
- kardiochirurgie
- anesteziologie
- neurologie
- kardiologie
- angiologie
- malignity
- cévní katetry
- trombofilní stavy
- imobilizace
- septické stavy

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, fenylbutazon)
  - 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 abuzus 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.
- infuse 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*

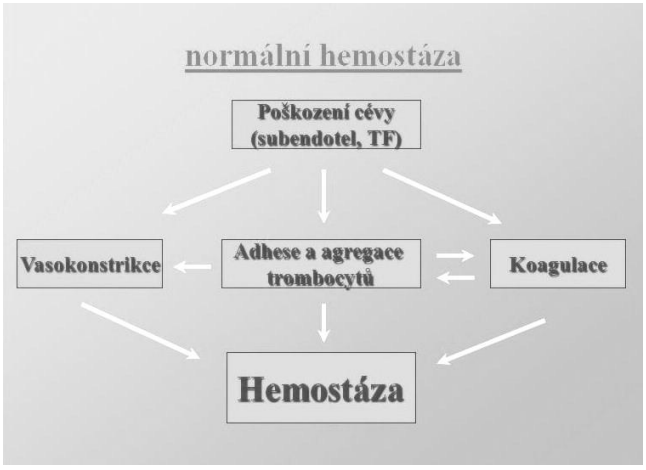
Antikoagulancia (antiK)
Základní terapie **u akutní žilní trombózy**. Základním lékem je ***heparin***, který se doporučuje aplikovat již v ambulanci při jasné diagnóze (bolus 5-10 tis. jedn. i.v.) a pokračovat **infúzí** (30 000 j./24h) s kontrolou pomocí aPTT (**1,5-2,5x norma**). Heparinizovat **7-10 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**.

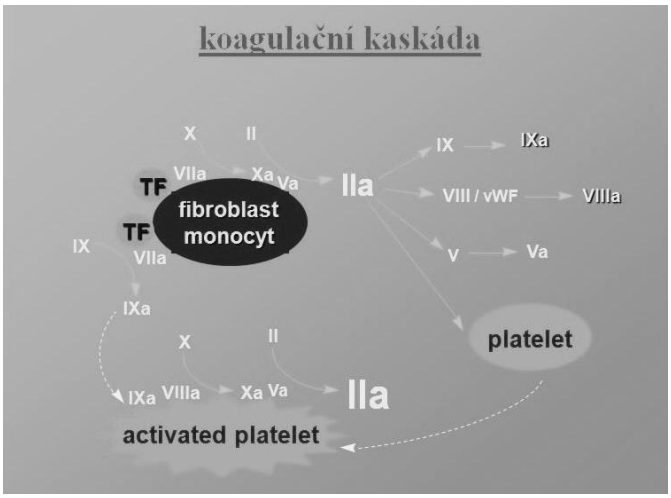
Antiagregancia
Brání interakci destiček s cévní stěnou.
ASA – x COX, TXA2. 150-350mg/d. Význam hlavně v prevenci. ***Dypyridamol, tiklopidin, indobufen*** to samé.
Protidestičkové preparáty bránící agregaci destiček – *abciximab.*

PROTAMIN: NA 100 J. HEPARINU 1mG PROTAMINU

108) KRVÁCIVÉ 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 ITP

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, morphin, furosemid, …) HIV, EBV, CMV, SLE, APS, lymfoproliferace, myastenie

snížená produkce

- leukémie, lymfomy, myelom, karcinomatoza KD
- stp. chemoterapii, aktinoterapii
- po megaloblastová anémie

zvýšená konsumpce

- **DIC, TTP, HUS – PROBLEMATICKÉ PŘIŘAZENÍ... – PATIE X PENIE**

zvýšené ztráty

- krvácení

zvýšená sekvestrace

- hypersplenismus

Mikroangioatické HA

- **DIC, TTP, HUS, HELLP sy, eklampsie, MAHA u nádorů**
- Poškozování ery ve fibrinové síti malých cév
- Diagnostika: nález schistocytů, pátrání po základním onemocnění
- Léčba příčiny – výměnná plasmaferéza, tranfůze 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 ITP
  - spotřebování trombocytů u DIC
- zvýšená **ztráta** destiček v krevním oběhu
  - výměnné transfúze
  - mimotělní oběh

vrozené: May-Hegglinův sy

Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP) (morbus Welhofi)

„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 positivní 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 řídké

» laboratorní nález

- ↑ megakaryocyty v kostní dřeni
- **zkrácené přežívání** destiček (značeno izotopy)
- trombocyty < 10 x 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 (spuriosní trombopenie, leukémie, dysplasie, megaloblast. změny,schistocyty, vrozené trombopenie)
  4. Vyšetření kostní dřeně
  ….>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** (Prednizon)

- **Individuální** - klinický status
  - životní styl, zaměstnání
  - tolerance případné léčby
  - preference nemocného
- **riziko hemoragie x infekční komplikace**
  - u nemocných s Tr > 30x10^9/l je dlouhodobá mortalita stejná jako v ostatní populaci
- **Kdy zahajovat terapii?**
  Tr < 30x10^9/l (20 - 50 x10^9/l), bez symptomů

» terapie I. linie

A) **URGENTNÍ TERAPIE + HOSPITALIZACE**

Tr < 5-10x10^9/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 x10^9/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 **morbidita** (onemocnění i terapie), mortalita 10-16%
- vyloučení akcesorní sleziny (CT, MR, izotopy)
- další léčba individualizovaná

» terapie

A) **opakování iniciální 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 imunoadsorpce, INF-α, Campat, Plasmaferézy, Liposomální doxorubicin
F) Experimentální - PBSCT, trombopoetiny

<u>další imunitní trombocytopenie</u>

» 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 lécích (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

- <u>příčiny:</u>

- poruchy cytoplazmatických komponent a povrchových membr. receptorů
- poruchy vazby extracelulárních ligandů (fibrinogen, von Willebrandův faktor)

➢ **<u>Trombopatie vrozené PATIE</u>**

- defekt adheze:
Bernard-Soullier 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**,
Heřmansky Pudlak syndrom, Chediak-Higashi syndrom,
Wiskott-Aldrich syndrom

-porucha agregace:
Glanzmann thrombastenia

- porucha prokoagulační aktivity:
PF3 deficit

➢ **<u>Trombopatie získané ETIO</u>**

- léky: ASA, ATB, nitráty, Ca blokátory, některé b-blokátory, tricyklická antidepresiva
- urémie
- myeloproliferace
- myelodysplastický syndrom
- monoklonální gamapatie
- DIC

<u>• Bernardův-Soulierův syndrom •</u>

- **AR** dědičné onemocnění

» příčina: **defekt membránového 6P-Ib a <u>neschopnost interakce destiček s von Willebrandovým faktorem</u>**
» 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, ß-tromboglobulin, Ca^{+}, 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 poškozování 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 projeví 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 ě destičky → mikrotromby
• **antitrombin III váže trombin a koagulační faktory jen do svého vyčerpání**
→ pak zase další odbourávání firbrinunu → **defibrinace = krev je nesrážlivá**
→ krvácení

» diagnóza

→ kompenzovaná fáze ... <u>srážení</u>
• zdánlivě zvýšená hladina fibrinu
• ↑ aPTT
• trombocytopenie
• **D-dimery**
• ↑ fibrinopeptidu (uvolněním z fibrinogenu)
• někdy klesá antitrombin III

→ dekompenzovaná fáze ... <u>krvácení</u>
• ↓ fibrinogenu pod 1 g/l
• ↑ aPTT
• ↑ tromboplastinový čas
• trombocytopenie
• framgentované erytrocyty přítomny
• je-li postižena mikrocirkulace ledvin → FDP v moči

» terapie DIC

1) <u>kompenzovaná fáze</u> – 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 protrahovanější DIC**

2) <u>dekompenzovaná fáze</u>
• 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 konsumpční 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 **PGI_2**
- **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 (Shigela, E.Coli, Salmonela, Legionela), 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
- DIFENRENCIÁLNÍ 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 plasmaferesa, 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 I_2**
  - **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 plasmaferese - 80%
- RELAPSY
  - kolem 30%
  - časně (do 1 měsíce) nebo pozdně
  - **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 prognozou 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 lécích**
- 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 plasmaferéza - 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 %

Trombotická mikroangiopatie
- heterogenní skupina, charakterizovaná poškozením endotelu, tvorbě trombů a poškození orgánů
- TRIAS: mikroangiop. hemol. anémie
  trombocytopenie
  ↑ parametry ledvinných funkcí

↳ HUS
↳ TTP

109) KRVÁCIVÉ STAVY Z NEDOSTATKU PLAZMATICKÝCH FAKTORŮ (VROZENÉ A ZÍSKANÉ KOAGULOPATIE)

- koagulopatie jsou krvácivé stavy zapříčiněné poruchou koncentrace nebo funkce koagulačních faktorů
- vrozené i získané deficity

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 přenášejí ženy, většinou asymptomatické
- všechny dcery hemofilika jsou přenašečky, ale jeho synové onemocnění nemají ani nepřenášejí
- 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 těžký 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
2. příměs heparinu (prodloužení i TT)
3. hemofilie, vWD
4. deficit FXI – krvácivé komplikace (není to hemofilie C...prý)
5. deficit FXII, prekalikrein – nejsou krvácivé komplikace
6. lupus antikoagulans – většinou nekrvácí
7. specifický inhibitor proti faktoru – krvácivé projevy

» *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 respondeři – titr do 5 B.U., high respondeři nad 10 BU
- *faktory VIII či IX ve vyšších dávkých*
  - navození imunotolerance, imunosupresiva

Krvácení u pacientů s inhibitorem

- by-passové přípravky – FEIBA, **rFVII (NovoSeven)**
- **plasmaferesa**

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, kvantitativni 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 mestruace, 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 fuknací (↑ Duke)
- porucha plazmatické koagulace (↑ aPTT)

» *terapie*

→ substituce – jen u těžkých forem, po úrazech a při operacích

1. **Desmopressin** – vede k vyplavení FVIII a WF ze zásobních granul
   … intravenozně, 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. **hypothyreoza, autoimunní choroby, myeloproliferace, lymfoproliferace, Ao stenoza (turbulence a adhese vWF), ateroskleroza: adhese na endotel, léky**

3) DALŠÍ VOROZENÉ DEFICITY FAKTORŮ

- hypofibrinogenemie, AR, 1:1.000.000, stačí hladina 0.7-1.0
- dysfibrinogenémie, AD1:1.000.000
-deficity ostatních koagulačních faktorů
(deficit FVII – prodlužuje PT, plně dostačuje 20% hladina,
deficit FXII – prodlužuje aPTT, nejde o krvácivý stav)

→ nedostatek faktoru 5, 5+8, 7, 10, 11, 13, hypofibirnogenémie

získané deficity 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
- etanolgelifikační 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 komplex 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***
- **<u>výskyt</u>: SLE, chronické záněty, nádory**

» *klinický obraz*

- většina pacientů asymptomatická
- **vzácně krvácení nebo trombózy**
- ***<u>samovolné potraty (téměř 100% se SLE)</u>***

» *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***

<u>2) JATERNÍ CHOROBY A PORUCHY VITAMÍNU K</u>

- 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 (průjmy)**
  - **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 ... **<u>koncentráty faktorů + antitrombin III nebo plazma</u>**
→ je-li příčinou nedostatek vitamínu K ... vitamín K i.v.

110) FEBRILNÍ NEUTROPENIE A PODPŮRNÁ LÉČBA V HEMATOONKOLOGII

FEBRILNÍ NEUTROPENIE

- stav, kdy u nemocného s počtem neutrofilů **pod 0,5 x 10^9/l** naměříme **dvakrát v průběhu 12 hod** vyšší tělesnou teplotu než 38 °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% - Klepsiela, Pseudomonas, Haemofilus inf., Legionella
  - sepse, septický šok, SIRS (syndrom systémové odpovědi a zánět)
- Candidy (systémová má velmi špatnou prognózu), aspergilus, CMV, Toxoplazma …

Profylaxe

- hygienicka 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 CŽK, urogenitální infekce, srdce, plíce, kůže a sliznice …
- hemokultura … RTG plic/HRCT plic

Léčba

- empirická ATB léčba – ještě před výsledkem hemokultury, víme, jaké spektrum bakteriíse 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
- Antiemetická léčba
- Antiinfekční opatření
- Nutrice a vnitřní prostředí + venózní přístup
- Stomatologická péče
- Resucitace a intenzivní péče
- Transfuzní léčba
- Léčba hemorhagické diatézy
- Psychologická péče
- Prevence dlouhodobých následků

Cytostatika způsobující zvracení

- Antracykliny
- Cyklofosfamid
- 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 chemoterapií / auto / alogenní transplantaci krvetvorných buněk pro nádorová onemocnění
- **Vysoké riziko:** akutní leukemie, alloTKB
- **Nižší 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 bakteriíse 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 / pipercilin-tazobaktam / aminoglykosid / karbapenem
  NE vankomycin jako součást empirické terapie

Oddálené komplikace

- Orgánová toxicita, GVHD
- Poruchy růstu
- Endokrinní deficity
- Sexuální problémy, sterilita
- Psychologické problémy
- Pracovní schopnost
- Sekundární malignity
- **KVALITA ŽIVOTA**

Sepse
= excesivní generalizovaná zánětlivá odpověď organismu na infekci
(infekce + SIRS)

Septický šok
= hypotenze refrakterní na terapii

» 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 deriváaty
  - růstové faktory (G-CSF, GM-CSF, EPO)
  - cytostatická antidota
  - antiemetika
  - analgetika
  - antipyretika
  - nutriční podpora
  - rehabilitace

Hrozící sep. š. | ! patrnou po zdroji infekce
- vazoaktivní léky
- KS

Léčba sepse - odstran. příčiny (klidní i chirurgicy)
+ výživa

111) 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 dárců

!! „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: uratika, 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 nepravidelnými 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 TRASNFÚZÍCH

→ **diluční trombocytopenie**, koagulopatie, poruchy acidobazické rovnováhy, hyperkalémie, hypernatrémie, hyperfosfatémie, hypoproteinémie

SEPSE 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 pallium, 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 kardivaskulárním 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 x10^9 /l : pokud není plánován invazivní výkon a nejsou přítomny jiné krvácivé projevy by **měla zajistit primární hemostázu**
- 30 – 50 x10^9 /l: nutno podat Tr při operacích, úrazech či jiných krvácivých projevech
- 10 – 30 x10^9 /l: nutno podat Tr – i při absenci spontánních krvácivých projevů, při sepsi, operacích, úrazech, otevřených ranách, v určitých fázích DIC a při invazivnívh výkonech
- < 10 x10^9 /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 koncentrátu
- 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 deleukotizovaných 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**
  - **paroxyzmální noční hemoglobinurie (PNH)**
  - **přecitlivělost na plazmatické bílkoviny**
- Ozářené TP (snížení rizika GvHD):
  - primární a sekundární imunologické defekty
  - nedonošené děti a novorozenci
  - intrauterinní transfúze
  - příbuzenské dárcovství (transplantace)
  - těžké imunosuprese

112) 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 rozmražena 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 transfuzích 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 HIV_1 a anti HIV_2, 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 pozitivity 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 dárci (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 AB0 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

Transfuzní přípravky

→ *plná krev*
erytrocytární přípravky
trombocytární přípravky
čerstvě zmražená 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 $1x10^6$ 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 přefitrují do navařeného vaku s filtrem těsně před vydáním na oddělení
- **Bedside fitrace**: transfúzní set se zabudovaným deleukotizačním filtrem přes nějž se aplikuje TP pacientovi – **obsolentní**, 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 dárcům (více dárců) na transfúzním oddělení → tato plazma se zpracována frakcionací v tzv. **frakcionačních centrech mimo ČR**

- !! menší riziko přenosu insektů 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 10ºC**
- 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 ºC
- formou aferentického odběru na separátoru krevních elementů = tzv. **erytrocytaferéza** → 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 x 10^9/1 TU

» EBR = erytrocyty bez buffy coatu resuspendované

- centrifugancí odstranění plazmy a odsátí buffy coatu + v závěru se přidá resuspenzní roztok, který prodlouží expiraci na 42 dní
- leukocyty < 1,2 x 10^9/1 TU

» ERD = erytrocyty deleukotizované

- vznik z EBR odstraněním většiny leukocytů pomocí **leukofiltrů**
- používá se při ↓ výskytu nehemolytických febrilních postransfúzních rekací, ↓ 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**

zmrazené erytrocyty – dlouhodobé uchování autologních nebo allogenních erytrocytů pro nemocné s protilátkami proti erytrocytům, přítomnost kryoprotektivní látky

» indikace erytrocytárních přípravků

- anémie provázená **hypoxií, idikace 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 O_2-přenos dostatečný
- ke zlepšení celkového stavu
- pro zlepšení hojení ran (na to bílkoviny !!)

- anatomicky při poklesu Hb
- jako součást terapie anémie z nedostatku B_{12}, 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 hypoklacémie 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 AB0 inkompatibilitě s intravaskulární hemolýzou – horečka, tachykardie, bolesti v bederní krajině, dušnost, neklid, zvracení, průjem, hypotenze, šok, renální selhání
    - febrilní nehemolytická rekace, 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 transfundovanch erytrocytů v odstupu dnů, nejčastěji v důsledku sekundární imunitní odpovědi, když došlo k vývoji protilátek proti erytrocytům
    - alloimunizace – protilátky proti leukocytům u opakovaných transfuzí – febrilní nehemolytická reakce
    - potransfúzní GVHD – u imunosuprimovaných, prevence – ozáření přípravků
    - potransfúzní purpura – vznik protilátek proti trombocytů

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

» trombocytární 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 deleukotizovaný přípravek
- přímo během separace – leukofiltry
- před vydáním přípravku – nezachytí fragmenty rozpadlých leukocytů → není tak účinná

- indikace trombocyt. přípravků

- **neimunologicky** podmíněné trombocytopenie
  → pokles destiček pod 10×10^9/l i když nejsou krvácivé projevy
  → pokles počtu destiček mezi 10-20 x 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 ºC → **1 rok**
    - -30 ºC → **2 roky**
- ***karentizace plazmy*** → opakovaně **přešetřit 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 přešetření dárce na infekční markery)
- frakcionace – plazma je dodávaná 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 **hypofibrinogenémií**
(porodníci, chirurgové, traumatologové)

- podat antitrombin co nejdříve !!!

• bolus **1500-2500 j**

• dále dle koagulačních testu 500 j po 6 hodinách do normalizace stavu

» ***low grade DIC***

= stavy spojené 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 nálezu 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, sepse, 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 spotřebovávání 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 kI.U. (1,2 mg)
  120 kI.U. (2,4 mg)
  240 kI.U. (4,8 mg)
  název: NovoSeven
  indikace: krvácení u hemofilie s inhibitorem, porucha tvorby trombinu z různých příčin s neztišitelným krvácením

FIBRINOGEN

- ***indikace fibrinogenu***
  • **hypofibrinogenémie**
  dysfibrinogenémie (při krvácivých komplikacích),
  vrozená afibrinogenémie
  • získaná hypofibrinogenémie v rámi hypokoagulační fáze DIC (při ↓ fibrinogenu pod 1 g/l)

IMUNOGLOBULINY

ind. IG

- ***substituce při imunitním deficitu***
  • CLL → Ig + ATB u insektu
- ***podávání Ig u autoimunitní idiopatické trombotické purpury***

113) 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, kolikovité 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 (anemie)
- 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
    - dle Hamburgera (za 1 min) – norma: leu 2000-4000/m, válce <60/m
- erytrocyturie - 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 dif 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, uromodulim
        - 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 (rhamdomyolýza), hemoglobin (akutní hemolýza)
    - **glomerulární**
        - selektivní proteinurie – vylučování dominuje albuminu
        - neselektivní – vylučování albuminu a globulinů
    - tubulární – α1-mikroglobulin dominuje nad albuminem – TI nefropatie, toxické postižení,
    - postrenální – α2-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 (α1-mikroglobulin a β2-mikroglobulin)
- erytrocyty – hematurie renální, krvácení z močových cest (traumatizace močové sliznice konkrementy, tumory, záněty) – k rozlišení vyšetření sedimentu ve fázovém kontrastu – při glomerulární hematurii jsou erytrocyty 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 clearence ***80-120 ml/min ~ 1,33-2,00ml/s***
- sérová koncentrace kreatininu
    - vyšetření plazmatické koncentrace kreatininu
    - při poklesu GF dochází k vzestupu sérové koncentrace kreatininu (hyperbolická závislost)
    - horní hranice pro plazmatická kreatinin se pohybuje okolo 100-110µmol/l
    - u starších nedochází k vzestupu kreatininu, přestože GF postupně klesá – úbytek svalové hmoty
- vyšetřování glomerulární filtrace
    - nejpřesnější – izotopové metody či clearance inulinu
        - v běžné praxi – CKD-EPI rovnice – vypočítává laboratoř podle vzorce, sérový kreatinin + korekční parametry podle pohlaví …
    - renální clearance kreatininu, dána poměrem mezi močovým vylučováním kreatininu a jeho plazmatickou koncentrací
        - CL = (Ukr x V)/Pkr
        - kreatinin ale zčásti vylučován i tubulární sekrecí → falešně se zvyšuje, dále i příjmem masa, svalovou hmotou, funkcí jater, léky (amilorid, cefalosporiny)
        - normální CLkr = 2,0 ml/s/1,73m^2, dolní hranice 1,3
        - sběr moči za 24 hodin pro určení CLkr
    - pouze glomerulární filtrací je vylučován inulin – lépe vyhovuje tomuto měření
    - cystatin C – rovnice není ovlivněna kreatininem
    - **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
    - některé nemoci můžou postihnout nejdříve funkce tubulární a teprve později i GF
    - 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
    - projev tubulárních poruch, nebo samostatná onemocnění ledvin
    - vyšetření pH ranní moči, vyšetřovaný ale nesmí trpět močovou infekcí, pH se musí změřit hned po vymočení
    - zdravý – pH nepřevyšuje 6, vyšší hodnota je patologická
    - acidifikační test – krátkodobá zátěž buď NH4Cl nebo CaCl2, pH moči pak klesá pod 5,5
- biomarkery akutního renálního poškození
    - při akutním poškození ledvin je hodnota kreatininu nespolehlivý ukazatel
    - → včasná dg, predikce vývoje a závažnosti, včasná terapeutická intervence
    - nejcitlivější je tubulární aparát – NGAL, IL-18, cystatin C, KIM-1 (kidney injury molecule – 1)
- imunologická vyšetření
    - zánětlivé parametry (FW, CRP, prokalcitonin), Ig, komplement, CIK, kryoglobuliny, ASLO, anti-GBM, ANCA (vaskulitidy - Wegenerova granulomatosa …), ANA

Ultrasonografie

- 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 99mTc-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

114) Dědičná onemocnění ledvin (polycystická choroba autozomálně dominantního typu, nemoci kolagenu IV, renální tubulární acidóza)

Polycystická choroba

AD polycystická choroba ledvin

1:1000

- nejčastější dědičné onemocnění ledvin (výskyt 1:500 živě narozených dětí)
- projevuje se přítomností cyst v obou ledvinách s postupnou progresí cyst a zánikem renálního parenchymu → terminální selhání ledvin
- etiologie: mutace genu PKD1 nebo PKD2 pro polycystin 1 nebo 2
- patogeneze: patologické změny stavebních součástí bazální membrán → cystická dilatace
- klinický obraz
  - často asymptomatické;
  - akutní bolesti beder a břicha – příčina: krvácení do cyst, infekce cysty (vznik akutní pyelonefritidy), obstrukce moč. cest
  - chronické bolesti beder a břicha – příčina: tlak zvětšených ledvin na okolí
  - MA hematurie (při ruptuře cév ve stěně cysty)
  - urolitiáza (urátová), arteriální hypertenze
  - + často asymptomatické cysty v játrech a pankreatu
  - + kardiovaskulární abnormality – mitrální prolaps, dilatace kořene aorty, aneuryzmata mozkových tepen
- dg.: pozitivní RA, UZ (zvětšení ledvin, přítomnost cyst), CT, MR
- terapie:
  - **léčba HN** – ACEi
  - **symptomatická léčba** – infekcí (ATB – fluorochinolony), urolitiázy

AR polycystická choroba ledvin

- vzácné onemocnění charakterizované cystickým postižením ledvin a ektázií žluč. cest
- etiologie: mutace genu PKHD1 pro polyduktin
- klinický obraz
  - postižení ledvin cystami → selhání krátce po porodu
  - hypoplazie plic → syndrom dechové tísně
  - biliární dysgeneze s cholangitidami, periportální jaterní fibróza s portální hypertenzí
- terapie: symptomatická, zaměřená na chronické selhání ledvin a jaterní komplikace

Vrozená onemocnění glomerulů

Nemoci kolagenu IV

- kolagen IV – zákl. součást glomerulární BM
- patří zde:
  - **syndrom tenkých membrán**
    - benigní familiární hematurie
    - ztenčení glomerulární BM v důsledku mutace genu pro α3 nebo α4-řetězec kolagenu IV v BM
    - klinický obraz: trvalá hematurie
  - **Alportův syndrom**
    - dědičnost vázaná na X CH
    - hereditární glomerulonefritida s hematurií + percepční porucha sluchu + poruchy zraku
    - patří mezi kolagenopatie IV – etiologie: mutace genu pro α5-řetězec kolagenu IV (v BM) → ztenčení a rozvolnění BM → únik proteinů
    - klinický obraz
      - hematurie (u chlapců v dětském věku), později proteinurie, arteriální HN a poruchy sluchu
      - renální selhání se vyvíjí typicky mezi 10.-30.rokem
      - percepční vada vede časem k hluchotě
      - změny čočky a sítnice obvykle klinicky nevýznamné
    - dif. dg.: odlišit od benigní familiární hematurie (bez poruchy sluchu a bez progrese do renálního selhání)
    - terapie: symptomatická (normalizace TK a redukce proteinurie)

Syndrom nehet-patela

- osteoonychodysplazie

- AD, etiologie: porucha morfogeneze bazální membrány glomerulů
- klinický obraz: hypoplazie až aplazie čéšky, dysplazie nehtů, glomerulopatie (hematurie, proteinurie → chronická renální insuficience)

Vrozený nefrotický syndrom

- etiologie: mutace genu pro nefrin (lokalizován v membráně mezi výběžky podocytů)
- vzniká těžký nefrotický syndrom (těžká albuminurie, hypoalbuminémie a otoky) v útlém dětství

Vrozené tubulopatie

Renální tubulární acidóza

- porucha sekrece H+ iontů do moči, dělení:
  - proximální tubulární acidóza – příčina v proximálním tubulu
    - porucha reabsorpce bikarbonátů (Na/3KHCO_3^- kotransportéru) nebo inhibice karbonátdehydratázy
    - ↓ zpětné resorpce HCO_3^- → reabsorpce více Cl → usnadnění exkrece iontů K v dist. tubulu → hyperchloremická hypokalemická MAC + hyperkalciurie (urolitiáza, nefrokalcinóza)
  - distální tubulární acidóza – příčina v distálním tubulu
    - postižení exkrece H^+ do distálního tubulu → postižena acidifikace moči → pH moči > 5,5
    - ↓ reabsorpce bikarbonátů → do krve Cl, exkrece K → hyperchloremická hypokalemická MAC

Fanconiho syndrom – viz ot. 37C

Bartterův syndrom – viz ot. 37C

Nefrogenní diabetes insipidus – viz ot. 37C

Fabryho nemoc

- s dědičností vázanou na X CH
- podmíněna deficitem α-galaktosidázy A → IC akumulace → vznik renálních depozit ceramidtrihexozidu a chronického renálního selhání + postižení dalších orgánů
- klinický obraz
  - nejdříve se projevuje periodickými bolestmi (akroparestezie), hypohidrózou a angiokeratomy na kůži
  - projevy neurologické, KVS a kožní
  - nefropatie – ve 3. dekádě mírná až střední proteinurie a mikrohematurie, ve 4.-5.dekádě sekundární HN a chronická renální insuficience
- terapie: rekombinantní α-galaktosidáza

Postižení ledvin u dědičných metabolických poruch

Cystinóza

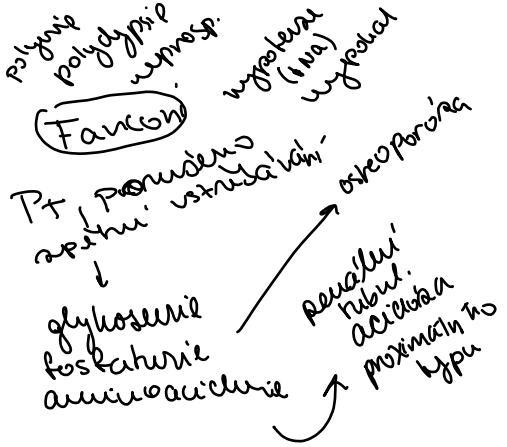
- AR vzácná metabolická porucha
- etiologie: porucha transportu cystinu přes lyzosomální membránu z lyzosomů do cytosolu bek → akumulace cystinu v bkách – působí toxicky na tubulární bky
- terapie: transplantace ledviny → bez recidiv

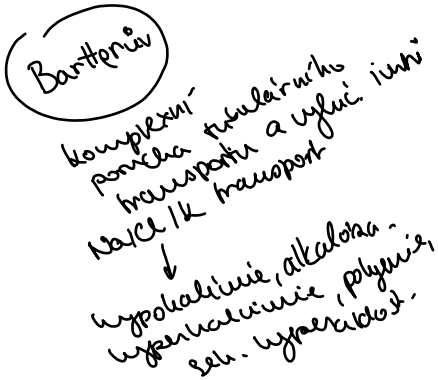
Primární hyperoxalurie

- etiologie: porucha metabolismu glycinu a kys. askorbové → hromadění oxalátů
- klinický obraz: recidivující urolitiázy, ↑ koncentrace šťavelanů v plazmě, u dětí orgánová oxalóza
- dg.: oxalurie, oxalémie, vyšetření aktivity enzymů glycinového metabolismu v leukocytech
- terapie: prevence (↑ příjmu tekutiny na 3l/den), pyridoxin, transplantace ledvin

Von Gierkova choroba

- AR, deficit glukóza-6-fosfatázy → dysfce prox. tubulu → glomerulosklerózа → selhání ledvin





115) 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 používejí 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 hypertriacylglycerolemie)

KOMPLIKACE

1. ***Infekce***
   - defektní imunitní odpověď
   - ***primární peritonitis*** – vyskytuje se u pacientů do 20-ti let věku, nejčastějším agens je ***Str. pneumonie***
   - ***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 inefekcím u nefrotických pacient je danná: ***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 dánny 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 trobóza 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 snížená***, protože díky své molekulové hmotnosti prochází poškozenou glomerulární membránou, a protože je ***snížena aktivita LCAT*** (lecitil cholesterol acyltranseferaza 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 souvsejícími (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 fcí***
    - u nefrotického syndromu je proteinurie masivní, a tak se pacient dostane do tohoto stádia ***velmi rychle (3-5 let)***
    - svojí roli v patgenezi 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 selektivni i neselektivni), ***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, erytropoetin, 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)

116) 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 oněmocnění
- 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 (mezangiání 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 glomerulonefritída je považována za typické **imunokomplexové onemocnění**
- Antigeny mikroorganismů vyvolávají protilátkovou odpověď s tvorbou imunokomplexů, které se následně deponují v glomerulární kapilární štěně
- 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*
    - *Leptospiry, Salmonely*
- **Virové infekce**
    - Hepatitida B, Rubeolla, Varicella
    - CMV, Enteroviry
- **Parazitární infekce**
    - Plasmodium malariae, falciparum
    - Toxoplasmoza, Filarióza, Schistosomiaza, Trypanosomiaza
- **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
    - hemature:
      - vyšetření ery ve fázovém kontrastu – pro glomerulární hematurii svědší dysmorfní ery nad80%, akantocyty nad 5%, erytrocytární válce
      - hodnocení pomocí indikátorových proteinů – limitováno přítomností albuminu v moči alespoň 100mg/l
        - postrenální α2, renální glomerulární, renální TI α1-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

↓C3 a za 6-8 t.

- **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)
  - **C_3 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 sepse)
- ***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 srpky

Incidence - 2-5% bioptovaných 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 sinusitídy
- ***postižení dolních dýchacích cest:*** bolesti na hrudi, hemoptýza, na rtg noduly, infiltráty, motýlovitá zastínění, granulomy
- postižení GIT: průjmy, 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, gastroskopie, 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 transplatnaci 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 endokarditída, 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-Straussové syndrom = eosinofilní granulomatosa s polyangiitidou

Bez průkazu ANCA

Wegenerova granulomatóza (granulomatóza s polyangiitidou)

- Systémové onemocnění charakterizované **nekrózami, tvorbou granulomů a vaskulitídou horních a dolních dýchacích cest, nekrotizující glomerulonefritidou se srpky a možným postižením řady dalších orgánů.**
- Postižení HDC nekrotizujícími granulomy → **epistaxe**, **chron. rýma, chron. sinusitída 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 (polyarteridita)

- **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 trávícího ústrojí**

TERAPIE RPGN:

Indukční léčba RPGN

imunosuprese

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 glomerulonefritída

Goodpastureův syndrom – RPGN a krvácení do plic
Goodpastureova nemoc – anti GBM nefritída s plicním krvácením
Pulmorenální syndrom – jakékoli součas. závažné poškození ledvin a plic

Krvácení do plic se objevuje asi **u 2/3 nemocných s antirenální glomerulonefritídou**. 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

- Wegenerova granulomatóza
- Mikroskopická polyarteritída
- Polyarteritis nodosa
- Imunokomplexová RPGN
- Goodpastureův syndrom
- Schoenleinova-Henochova purpura
- Smíšená kryoglobulinémie
- Hypersenzitivní angiitis
- Poléková reakce (např. Penicilamin)
- Bakteriální endokarditída postihující pravé srdce
- Systémový lupus erythematodes
- 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 α3 řetězce kolagenu IV.
- Imunofluorescenční průkaz fixace protilátek ke GBM

Goodpasterova nemoc

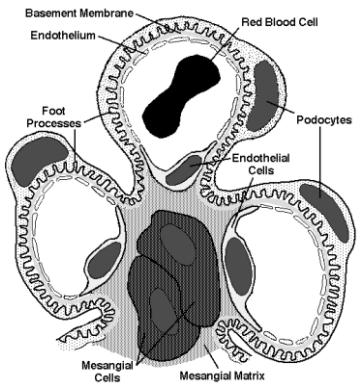
Goodpastureův antigen je přítomen:

- **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 cyklofosfamidu*
Relapsy Goodpastureovy nemoci nejsou časté
Rekurence Goodpastureovy nemoci po transplantaci je vzácná (nutno však dodržet interval 6 měs. po vymizení protilátek proti GBM).

117) CHRONICKÉ GLOMERULONEFRITIDY



Chronické glomerulonefritídy (CHGN)

- ***Neproliferativní CHGN***
  - *idiopatický nefrotický syndrom*
  - *nefrotický sy s minimálními změnami 4)*
  - *fokálně segmentální glomeruloskleróza 5)*
  - *membranózní nefropatie 2)*
  - *lupoidní nefritis typ V*
- ***Proliferativní CHGN***
  - **mesangioproliferativní CHGN**
    - *IgA nefropatie 1)*
    - *Henoch-Schoenleinova purpura*
    - *lupoidní nefritis typ II*
  - ***membranoproliferativní CHGN 3)***
    - *MPGN typ I, II, III*
    - *lupoidní nefritis 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 sinusitída
- 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
   - nefropatie tenkých membrán (Alportův syndrom)
5. **Převládající (neselektivní) proteinurie**
   - fokálně segmentální glomeruloskleróza
   - membranózní nefropatie
   - lupoidní nefritis (III. – V. dle WHO)
6. **Proporcionální proteinurie a erytrocyturie**
   - membranoproliferativní glomerulonefritis

Nejčastější glomerulopatie

- **IgA nefropatie**
- **Membranózní nefropatie**
- **Membranoproliferativní glomerulonefritida**
- **Minimální změny glomerulů**
- **Fokálně segmentální glomeruloskleróza**

proliferativní + depozita
urin. sy

1) IgA nefropatie (Bergerova choroba)

- Primární IgAN je nejčastější chronickou glomerulonefritídou 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 ***difuzních 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
- Proteinurie > 2 g/den
- Arteriální hypertenze
- Mužské pohlaví
- Vyšší věk
- Intersticiální fibróza
- Vaskulární skleróza
- Glomeruloskleróza
- Přítomnost srpků

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 reptoru 1 pro angiotenzin II)
- **Léčba hyperlipoproteinémie**
- **Eradikace ložisek fokální infekce**
- Fish oil - zásah do metabolismu arachidonové kyseliny, inhibice tvorby jejich 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

MN → membranózní sy

2) Membranózní nefropatie (MN) – neproliferativní CHGN

- charakterizována nefrotickým syndromem s histologickým nálezem difúzního ztluštění glomerulární kapilární stěny z důvodu depozici 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 ztlušťuje*** 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, syfylis, schistosomiáza
- **Systémová onemocnění -** SLE, sarkoidóza, dermatitis herpetiformis, pemfigoid
- **Diabetes mellitus**
- **Potransplantační de novo MN**

3) Membranoproliferativní glomerulonefritis (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 endotelie 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)
- Anemie (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/m^2/den 4-6 týdnů, poté 40 mg/m^2/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 **cyklofosfamid** (2 mg/kg/den) nebo **Cyklosporin a** (5 mg/kg/den) po dobu 6-12 M s postupným snižováním dávky
- ***Minimální změny glomerulů neprogredují do CHSL*** → ale ch progredují FSGS
- **Asi 2% nemocných je refraktérních** 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, malingnity, 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**

118) 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 ztluštěním bazálních membrán, také vede ke zvýšení průtoku plazmy glomeruly se zvýšeným tlakem v glomerulárních kapilárách a hyperfiltrací, mikroalbuminurií a následnou glomerulosklerózou
  - ► **Faktory** metabolické - glylosylační 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 buněčně signalizace***
- ► ***Systém renin-angiotenzin***
- ► ***Oxidativní stres***
- ► ***Endoteliální dysfunkce***

. ztluštění BM glomerul. kapilár a zvětšení glomerulů
+ . zmnožení mezang. matrix, která až vede Kimmelstiela-Wilsonova glom. sk.

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 kliček, 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 ztlušťování 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, HLDL, 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 progrese 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 hypoglykémií
- 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 progrese aterosklerózy, neuropatie a retinopatie
- Včasné zahájení náhrady funkce ledvin
- Kvalita života dialyzovaných diabetiků je výrazně nižší než nediabetiků

Přežívaní 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 insuficienceLAB – 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 glomerulosklerózе 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 mezenteriálních 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
- Snižování 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)
- postih 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 koncentr. 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 glnf(20%)
  - III - fokální proliferativní glnf (30%)
  - IV - difúzní proliferativní glnf (40%)
  - V - membranózní glnf (15%)
- typ IV a Vnepříznivá prognóza
- agresivní léčba (typ III-V) - ***komb. imunosupresívní 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 nefritídy 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 - Difuzně 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/m^2 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 znákami postižení dalších orgánů amyloidem
  - postupně se rozvíjí renální insuficience až terminální selhání ledvin
- laboratoř – proteinurie, hypoalbuminemie u AL + paraprotein a zvýšené CRP u AA
- terapie – snížení produkce bílkovinných prekurzorů amyloidu
  - ovlivnění komplikací nefrotického syndromu

119) INFEKCE MOČOVÝCH CEST A AKUTNÍ INTERSTICIÁLNÍ NEFRITIDA (AKUTNÍ PYELONEFRITIDA)

Infekce močových cest

- usídlení a rozmnožování baktérií v močovém ústrojí
- **(bakteriurie**) s případnými klinickými projevy
- častý výskyt - navzdory relativní uzavřenosti močového ústrojí
- předpokladem **- *porucha integrity močového systému***
- původem
  - endogenní mikroorganizmy (fekální flóra)
  - exogenní (instrumentální dg. a terapeutické výkony)
- ženy postiženy častěji nežli muži

Etiologie

- **zdravé ženy** - **G -** (**80% E. coli**) event. **G + (Staph. Saprophyticus, Streptokoky)**
- **nozokomiální** infekce (imunodeficience) i málo virulentní mikroby (Haemophilus sp. Acinetobacter sp., plísně, kvasinky)
- **katetr G** - (Pseudomonas Proteus, Klebsiella, Serratia) i G + (Staph. aureus)
- **pohlavně přenosné** - chlamydie, herpet. 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 bakterinurie
2. ***akutní pyelonefritis*** - vezikoureterální reflux, gravidita, imunita, vysoká virulence mikroorganizmů
3. ***urosepse***

Dispoziční faktory - anatomické a funkční překážky

- vezikoureterální reflux
- hypertrofie prostaty
- konkrementy
- neurogenní měchýř
- DM - úměrně glykorusii
- **gravidita** - **stáza moči** zvětšenou dělohou + hormon. vlivy

Laboratorní vyšetření

- Průkaz bakterinurie **- *střední proud moči***
- ***Signifikantní bakterinurie*** (SB) (odlišení od kontaminace)- ***10^5 baktérií/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*** -vesikoureterální 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, abuzus analgetik, imunosuprese,
- asymptomatická - nebezpečí PN, nutná léčba (např. v graviditě)

Rekurence infekce:

relaps (stejné agens)
reinfekce (jiné agens)

Klinické obrazy

Infekce dolních močových cest (cystitis, uretritis)

- ***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,
  - ***"vyžrání od molů",*** kalcifikace ledvin)
  - kultivace M. tuberculosis ***(l0x!)*** 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***
  - Histoplazma 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% hypersensitivní (na léky – ATB ampicilin, cef., , PPI, NSAID), parainfekční, 10-15%u systémových chorob (SLE, sarkoidóza), neoplatických 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 vynese biopsie, kde je ale prokazatelný důkaz podání léku a následného postižení 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
    - urolithiáza
    - dysfunkce moč. měchýře při paraplegii
    - gravidita (obstrukce + hormon. změny)
    - DM
    - hematogenní rozsev (bakter. endokarditis)

Histologie

rozsev abscesů na povrchu či uvnitř (kůra i dřeň) 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, posléze 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
- ***ß-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
- **sepse** (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 …*

120) CHRONICKÉ TUBULOINTERSTICIÁLNÍ NEFRITIDY A NEMOCI TUBULŮ

TIN – tubulointersticiální nefritidy

- zánětlivá onemocnění postihující primárně tubuly a renální intersticium
- 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, svraštění destrukce parenchymu
- nakonec ***včetně sklerózy glomerulů a dilatace kalichů***

Diagnóza – radiologická

- vyloučit "predisponující faktory"
  - ultrasonografie: ***asymetrické fokální či difuzní svraštění, 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, střídat 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. kostí 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, osteomalácie, 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, osteomalácie, 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 provázena:
  - **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 resorpce 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 $NaHCO_3$ kontransportér

2. distální (I.) typ RTA – porucha sekrece H+ v distálním nefronu

- metabolická acidóza s vysokým pH moči (větší než 6)
- dominují obvykle příznaky z hypokalémie (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 Na2S04
- alkalizační test s NaHCO3
- titrace moči s NaHCO3
- stanovení frakční exkrece bikarbonátů

Terapie

- ***alkalizace***
- u prox. – vysoké dávky **hydrogenuličitanu** 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 hypokalémie, alkalóza, zvýšená plazmatická reninová aktivita**, hyperaldosteronismus, ***hyperkalciurie***, normální krevní tlak, zvýšená exkrece PGE_2 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 snížená***

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, hydrochlortihiazid

Získaný je mnohem častější – při iontových poruchách nebo lécích - lithium

121) 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 provozy, familiární zátěž
2) **Symptomatická**
   - metabolické poruchy – hyperparat., cystinurie, RTA, prim. hyperoxalurie, hyperurikemie
   - komplikace močové infekce – urolytické kmeny Klebsiela, Proteus, Pseudomonas, Mycoplazma,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 provozy, 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 lýtkami), 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 urosespse, 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 – mangezium-amoium 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, kultivační vyš.
- !vyloučit
  - **prim. hyperparathyroidismus** (je zde hyperCa^{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 Ca2+ ze střeva
  - **renální**-porucha zpětné resorpce Ca2+ v tubulech (méně často)-není ovlivněna dietními faktory, tedy příjmem Ca2+
- **hypocitráturie** - 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 Ca2+, 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** - NH3MgPO4 (fosforečnan hořečnatoamonný) precipituje v moči při vysokém pH
  - vyvolají ho některé bakterie (Proteus,Pseudom,Klebsiella.,eventE.coli) -tyto ureázou štěpí ureu za vzniku NH3+
- **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 hyperparatyreoza, 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. vyšetení
      - 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** - hypocitráturie
- dlouhodobá **ATB terapie u struvitových** konkrementů, **event.litotrypse a chir.ter**.
- **cystinová l.** - diuréza aspoň 4l /den, alkalizace moči – až 25g hydrogenkarbonátu denně, omezení Met v potravě, **penicilamin** - **vyvazuje cystin**

122) 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 útvarech – CT, MR

BENIGNÍ

- vzácné
- ***angiomyolipom, hamartom*** (při tuberózní skleróze), ***fibrom, hemangiom, leiomyom***
- eventuálně **adenomy do 3.cm**
- **onkocytom** (varianta adenomu ***z vmezeř.bb.sběr.kanálků***-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
- ***adenoCa 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 99mTC, DMSA (dimerkaptosukcinát), eventuelně 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 (Suntent)
- u metastazujícího onemocnění – inhibitory tyrozinkináz – sonafenib, 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:

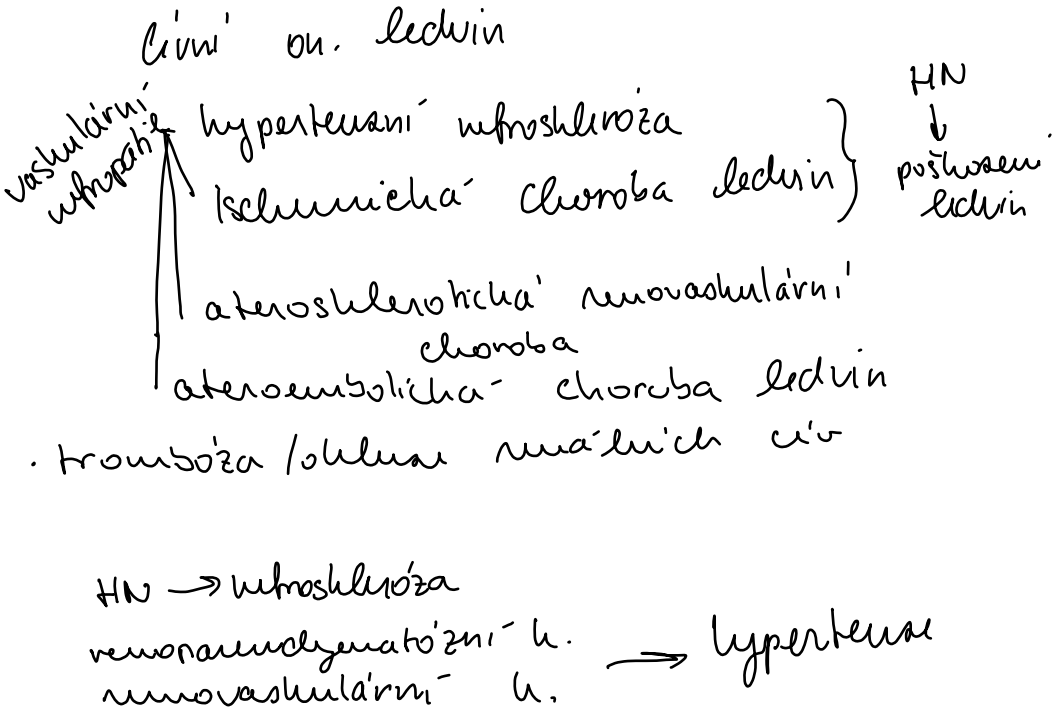
- **uroteliální papilom**, vzácný nádor s jemnými papilami krytými mnohovrstevným urotelem, který není možno cytologicky i architektonicky odlišit od normálního urotelu.
- **papilární uroteliální neoplázie nízkého maligního potenciálu** s jemnými papilami krytými hyperplastckým urotelem s minimálními cytologickými atypiemi.
- **papilární uroteliální karcinom, low grade** má papily kryté pravidelně uspořádaným urotelem s dobře patrnými mírnými nepravidelnostmi v architektonice a cytologii.
- **papilární uroteliální karcinom, high grade** je nádor s větvenými splývajícími papilami, nápadnými nepravidelnostmi architektoniky, s výraznou jadernou i buněčnou pleomorfií, 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



123). Ledviny a hypertenze, cévní onemocnění ledvin

Cévní onemocnění ledvin

- klasifikace:
  - **vaskulární nefropatie**
    - hypertenzní nefroskleróza – změny malých tepen a arteriol v důsledku esenciální HN, jen vzácně charakteru maligní nefrosklerózy
    - ischemická choroba ledvin

- aterosklerotická renovaskulární choroba – ateroskleróza renálních arterií nebo břišní aorty → stenóza renální tepny (další příčiny stenózy: fibromuskulární dysplazie, aneuryzma, …)
- ateroembolická choroba ledvin – embolizace drtě nebo CH částic do periferie tepenného řečiště ledvin

o **trombóza či okluze renálních cév** – příčina: embolizace při FiS, trombóza nasedající na preexistující AS léze → infarkt ledviny (klínovitá koagulační nekróza), ↑ LDH, dif. dg. pyelonefritida a urolitiáza

Ledviny a hypertenze

ledviny

- významný dlouhodobý regulátor TK
- fce: exkreční (vylučování Na a vody), endokrinní fce (vazokonstrikční látky – systém RAA a vazodilatační látky – prostaglandiny, kalikrein-kininový systém)
- zprostředkovávají tzv. tlakovou diurézu - ↑ TK → ↑ perfuze ledvin → ↑ exkrece Na a vody → ↓ TK
- renální fční křivka – graficky znázorňuje tlakovou diurézu, i malé ↑ TK → tlaková diuréza - ↑ renální výdej (pomocí NO)
- u všech typů hypertenze je porušená fce ledvin → porušená renální funkční křivka
- podílí se na esenciální hypertenzi tím, že nejsou schopny při opakovaném působení vazokonstrikčních faktorů adekvátně snížit intravaskulární objem
- pouze malá část hypertoniků (4%) má primární renální onemocnění
- naopak při chorobách ledvin je sekundární hypertenze častá, která pak přispívá k progresi chronické renální insuficience

hypertenze

- esenciální – způsobuje postižení ledvin (HN byla první – tzn. HN → postižení ledvin) – tzv. hypertenzní nefroskleróza (benigní/maligní)
- sekundární – 50% je renálního původu: příčinou HN je chronické renální onemocnění (tzv. renoparenchymatózní HN) nebo stenóza renální tepny (renovaskulární HN)

Hypertenzní nefroskleróza

Benigní nefroskleróza

- u 15% léčených hypertoniků
- častější, dlouhý průběh bez narušení fce, postihuje spíše starší jedince
- malé riziko progrese renální insuficience, ale vzhledem k vysoké prevalenci – velký počet P s progresí do renálního selhání
- patogeneze
  - ↑ TK → konstrikce aferentních arteriol → ischemie ledviny
  - při delším trávní HN dojde k selhání renální autoregulace → přenesení ↑ TK do glomerul
- klinický obraz:
  - porucha koncentrační schopnosti ledvin s nykturií
  - hyperurikémie, mikroalbuminurie, proteinurie < 1g/den
  - MA: ledviny jsou zmenšené
  - MI: hypertenzní změny tepen, hyalinóza aferentních arteriol, fokálně segmentální glomeruloskleróza, atrofie tubulů, fibróza intersticia
- dg.: proteinurie u P s esenciální HN, vyloučení jiných nefropatií (hl. ischemickou nefropatii)
- terapie: ACE inhibitory a sartany (účinek: dilatace arteriol), ovlivnění dalších RF aterosklerózy

Maligní nefroskleróza

- u 1% léčených hypertoniků
- větší riziko progrese do renální insuficience
- může nasedat na déletrvající benigní hypertenzi nebo vzniká náhle
- pokud nasedá na déletrvající hypertenzi → změny stejné jako při benigní hypertenzi
- při náhle vzniklé maligní hypertenzi – ledvina zduřelá
- patogeneze:
  - selhání renální autoregulace → těžké hypertenzní poškození glomerulů a intersticia
  - ↑ TK → poškození endotelu → průniku plasmy do cévní stěny (vaskulární fibrinoid), zúžení cév vede k poklesu GF a aktivaci smyčky RAA → ↑ TK → vzniká circulus vitiosus
- klinický obraz:
  - příznaky maligní HN: bolesti hlavy a poruchy vědomí, poruchy vizu, dušnost až plicní edém
  - proteinurie (až nefrotická), erytrocyturie, přítomnost hyalinních a erytrocytárních válců
  - ↓ GF, ↑ renin, ↑ aldosteron (→ hypokalémie)
  - HI: ztluštění intimy renálních arterií, fibrinoidní nekrózy arteriol, nekrózy glomerulů

- terapie: hospitalizace na JIP, antihypertenziva iv, někdy dialýza
- část P může progredovat i do renálního selhání i přes kontrolu TK

Renoparenchymatózní hypertenze

- HN u nemocí ledvin
- HN je častou komplikací akutních i chronických onemocnění ledvin – hl. postihujících renální cirkulaci a glomeruly
- výskyt HN se u jednotlivých onemocnění ledvin liší
- HN často těžká, obtížně kontrolovatelná monoterapií (cílová hodnota TK: 130/85mm Hg – hl. ACEi)
- HN zrychluje progresi chronické renální insuficience
- pokud přítomná i proteinurie a albuminurie → ↑ KVS riziko
- progrese chronické renální insuficience (↓ GF) → ↑ výskytu HN nezávisle na etiologii renálního onemocnění (při zahájení dialýzy má 90% P HN)
- hl. příčiny: diabetická nefropatie, chronické tubulointersticiální nefritidy, polycystická choroba ledvin
- **hypertenze u glomerulopatií**
  - nemoci glomerulů často provázeny HN, ale výskyt u jednotlivých glomerulopatií je různý
  - nejčastěji u proliferativních glomerulonefritid (např. membranoproliferativní glomerulonefritida – až 90% P) a membranózních glomerulonefritid (až 40% P) – tj. chronické glomerulonefritidy
  - u IgA nefropatie (nejčastější) – u 20% P v době stanovení diagnózy, výskyt se ↑ s progresí choroby
  - u sekundárních glomerulonefritid – výskyt hl. u lupusové nefritidy (dosažení remise imunosupresivy → normalizace TK) a diabetické nefropatie (výskyt HN častěji u P s DM II a mikroalbuminurií)
- **hypertenze u polycystické choroby ledvin –** AD, výskyt HN až u 70% P už ve fázi normální renální fce

Renovaskulární hypertenze

- ↑ TK v důsledku hemodynamicky významné (min 70%) stenózy renální tepny
- příčiny stenózy: ateroskleróza (u starších), fibromuskulární dysplazie (u mladších, hl. žen), …
- stenóza → hypoperfuze ledviny → ischemizovaná ledvina produkuje více reninu → ↑ TK a vznik tzv. **ischemické nefropatie**
- pokud stenóza unilaterálně – HN poškodí i druhou ledvinu → + renoparenchymatózní hypertenze
- klinický obraz
  - hypertenze – mírná nebo není vůbec přítomná
  - náhlé zhoršení kompenzace HN a kolísání tlaku, plicní edém, výrazné změny očního pozadí
  - renální insuficience – mírná, postupně progreduje, při léčbě ACEi může dojít k ↑ sérového kreatininu
  - + známky aterosklerotického postižení dalších orgánů (ICHS, SS, ICHDK, stav po CMP)
- dg.: dopplerovská SONO, angioCT, angioMR
- dif. dg.: benigní nefroskleróza, renální aterotromboembolická choroba
- terapie:
  - **antihypertenziva –** ACEi nebo sartany → nutno sledovat kreatinin a kalémii!! (riziko hyperkalémie)
  - **statiny**
  - **revaskularizace –** indikována hl. u mladých žen s fibromuskulární dysplazií, pomocí PTA (perkutánní transluminální angioplastika) – těžiště léčby je ve farmakoterapii!

Systémové vaskulitidy s postižením ledvin

ANCA asociované renální vaskulitidy

- pozitivní protilátky proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA) + extrarenální projevy vaskulitidy
- dělení na 3 klinické jednotky dle klinického obrazu – liší se extrarenálními projevy
  - granulomatóza s polyangiitidou (= Wegenerova granulomatóza) – vaskulitida s granulomy bez astmatu
  - mikroskopická polyangiitida – vaskulitida bez astmatu a granulomů
  - Churge-Straussové syndrom (eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou) – vaskulitida s eozinofilií, astmatem a granulomy
- terapie: imunosuprese, nejdříve indukční terapie (cíl: navození remise) pomocí cyklofosfamidu a plazmaferézy, později udržovací léčba (cíl: zabránit relapsu) pomocí kortikosteroidů
- **granulomatóza s polyangiitidou**
  - charakteristika: nekrotizující granulomy v dých. cestách s fokálně nekrotizující glomerulonefritidou a generalizovanými vaskulitidami
  - klinický obraz:
    - únava, hmotnostní úbytek
    - HCD: epistaxe, chronická rýma, sinusitida, sedlovitý nos
    - DCD: nekrotizující granulomy projevující se kašlem, hemoptýzou a dušností
    - ledviny: mikroskopická glomerulární erytrocyturie, fokálně nekrotizující glomerulonefritida

Henochova – Schönleinova purpura = IgA vaskulitida

- častá vaskulitida hl. dětského věku – postiženy cévy hl. kůže, GIT, ledvin a kloubů
- často následuje po infekci HCD nebo vyvolána léky
- HI: imunofluorescenčně typická depozita imunokomplexů s IgA (podobná IgA nefropatii)
- charakteristika: kožní exantém s kolikovitými bolestmi břicha, bolestí kloubů a glomerulonefritidou
- klinický obraz: kožní exantém, petechie, přechodná MI hematurie (u ½ nemocných)
- terapie: kombinovaná imunosuprese

124) AKUTNÍ SELHÁNÍ LEDVIN

ASL je náhlý, 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 0,5 - 1 ml / kg / hod
  - Anurie = diuréza < 100 ml/den < 0,5

Neoligoanurické ASL je spojeno s těžkým poklesem renálních funkcí, avšak diuréza je zachována v důsledku reziduální funkce v zachovalých okrscích renální tkáně

3. stádia selhání ledvin:

I. stadium
zvýšení kreatininu o 50% nebo o 30 µmol/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 µmol/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

- Sepse
- Hypovolemie
- Akutní pankreatitída
- Rhabdomyolýza
- Hemolýza
- Jaterní insuficience
- Léčba aminoglykosidovými antibiotiky
- Léčba cytostatiky
- Umělá ventilace při respiračním selhání
- I.v. podání kontrastních látek
- Diabetes mellitus
- Paraproteinémie

Patofyziologické faktory ASL

- ***Pokles průtoku krve kortikální vrstvou ledviny***
- Změna permeability glomerulární bazální membrány
- Tubulární reflux filtrátu
- Obstrukce tubulů

Příčiny ASL

- **Prerenální** (renální hypoperfůze) – nejč.
- **Renální** (primární poškození ledvinného parenchymu) – nejméně časté, ale má nejhorší prognózu
- **Postrenální** (urologické, při obstrukci močových cest) – prognóza záležína délce trvání obstrukce

ASL prerenální etiologie

- hypoperfuze 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 (sepse, 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 lymfoprotlifertaivní choroby), akutní IS infekční nefritis
    - v důsledku glomerulární a vaskulární léze
        - ischemické ASL – hypovolemická šok, protrahovaná 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 CŽ
        - 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 hematom** (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 dřeňových 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 dřeně***, 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.= nízkoosmolální (780 mOsm/kg)
3.G = izoosmolální

- **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 - acytylcestein (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-reperfůzního 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 jugulárkou, femorálkou …
- **Sonografie ledvin**
- **Hospitalizace na JIP**
  močový katetr, bilanční monitorování

Fáze ASL

1. Fáze iniciálního poškození = insult
2. Fáze časné 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 - s**tresový ulcus, erozivní gastritida, enteroragie
- **uremická perikarditida -** příznak nedostatečné léčby, nebezpečí rychlého vzniku hemoragického exudátu, s rizikem tamponády, nezbytné jsou pravidelné echokardiografické kontroly
- **hematologické komplikace -** anemie (hemodiluce, hemolýza, krvácení), trombocytopatie, trombocytopenie, poruchy koagulačních faktorů (sepse, léky, toxiny, DIC)
- **neurologické poruchy - l**etargie, 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
    - Energie 167 – 209 kJ/kg/den (40-50 kcal)
    - Bílkoviny 0,8 – 1,2 g/kg/den
    - Cukry 6 – 8 g glukózy/kg/den
    - Tuky 1 g tuku/kg/den
- ***Substituce 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)

125) Chronické selhání ledvin a uremický syndrom

Chronické selhání ledvin

- stav ↓ fce ledvin natolik, že nejsou schopny udržet homeostázu ani za bazálních podmínek, speciálních dietních a medikamentózních opatření
- nutnost použití metod nahrazujících fci ledvin (hemodialýza, transplantace)
- chronická renální insuficience – ledviny jsou schopny udržet homeostázu pouze za bazálních podmínek
- chronické onemocnění ledvin (fční a strukturní postižení ledvin trvající > 3 měsíce) – může nebo nemusí progredovat do chronické renální insuficience – různě rychlá progrese do chronického selhání ledvin
- **KDIGO** klasifikace chronického onemocnění ledvin dle GF:
  - **stádium G1** – poškození ledvin s normální nebo ↑ GF (GF >1,5ml/s)
  - **stádium G2** – poškození ledvin s mírným ↓ GF (GF 1-1,5ml/s)
  - **stádium G3** – ↓ GF středního stupně (GF 0,5-1ml/s)
  - **stádium G4** – ↓ GF těžkého stupně (GF 0,25-0,5ml/s)
  - **stádium G5** – chronické selhání ledvin (GF < 0,25ml/s)

  } renální insuficience

- stadia dle GF (G1-G5) dále podrozdělena dle albuminurie na stádia:
  - **stádium A1** – albuminurie < 30mg/24h – normoalbuminurie
  - **stádium A2** – albuminurie 30-300mg/24h – mikroalbuminurie
  - **stádium A3** – albuminurie > 300mg/24h – makroalbumiurie

- pozn. odhad glomerulární filtrace podle rovnice CKD-EPI – pomocí hodnot kreatininu v séru
- RF progrese: proteinurie a arteriální HN (ovlivňuje proteinurii, cíl: <130/85mmHg, léčba: ACEi nebo sartany)
- rychlost progrese je úměrná velikosti proteinurie
- pokud P není dialyzován → rozvoj tzv. **uremického syndromu**
  - urémie = azotémie (nahromadění dusíkatých látek v krvi) + klinické příznaky
  - často asymptomatická až do pokročilého stádia
  - časná fáze: nykturie, polyurie → pozdní fáze: oligurie, anurie
  - charakteristika: renální hypertenze, renální anémie, renální osteopatie
  - dále: krvácení (v důsledku poruchy trombocytů, např. do GIT), infekce (poškození leukocytů), pruritus, periferní otoky a výpotky (plicní edém, pleurální a perikardiální výpotek), anorexie, nauzea, zvracení, malnutrice (v důsledku ↑ leptinu – hormon sytosti), postižení NS (encefalopatie, parestézie)
  - chronický nefrotický syndrom (stejný jako u akutního selhání), nefritický syndrom
- patogeneze chronického selhání ledviny - 2 fáze:
  - **závislá na primárním onemocnění** – způsobí poškození glomerulů (HN, DM)
  - **není závislá na základním onemocnění** – dochází k dalšímu poškozování nefronů autonomně
    - na poškození glomerulu v 1. fázi se musí zbývající nefrony adaptovat – vznikají změny, které zajistí kompenzaci krátkodobě – stabilizují vnitřní prostředí, ale dlouhodobě poškozují nefrony
    - → glomeruloskleróza → ubývání nefronů → progrese chronického renálního selhání → azotémie → urémie → smrt
- příčiny: hl. diabetická nefropatie, HN a ischemická nefropatie (při ateroskleróze), chronické záněty (glomerulonefritida, intersticiální nefritida), nefroskleróza, polycystické ledviny
- klinický obraz:
  - dlouho asymptomatické → P „z ulice“
  - změny vzhledu a barvy moči
  - polyurie a sklon k dehydrataci nebo oligurie, otoky a dušnost
- důsledky:
  - **změny diurézy** – nejdříve polyurie (u P v chronické renální insuficienci v důsledku ztráty koncentrační schopnosti ledvin) → později oligoanurie (vývoj až v průběhu dialyzační léčby)
  - **iontové poruchy**
    - draslík K
      - v 1. fázi (polyurické – u akutního selhání je oligurické) → ↓ K^+ - v důsledku ↑ exkreční frakce ledvinami, ↑ ztráty střevem → hypokalémie
      - v 2. fázi (terminální stav, oligurický) - ↑ K^+ → hyperkalémie v důsledku zadržování K^+ a vyplavení K^+ z bek působením acidózy → arytmie
    - sodík Na
      - hladina často normální až do terminálního stavu
      - v 1. fázi polyurické - ↑ vylučování společně s vodou – při omezení příjmu Na → depleční hyponatremie
      - v 2. fázi oligurické (retenční) – P příjme více vody → hyperhydratace a diluční hyponatremie
    - P
      - při ↓↓ GF – dochází k retenci fosforu – retence P způsobí ↓ hladiny Ca (musí být konstantní součin)
      - na ↓ Ca reaguje PTH, ale není příliš produkován poškozenými ledvinami
    - Ca
      - ↓ hladina celkového Ca (v důsledku nadbytku P a nedostatku vit. D), ale volný (ionizovaný) Ca je normální (díky MAC)
      - není tetánie (vznikají pouze při ↓ ionizovaného Ca)
      - CAVE! riziko tetanického záchvatu při rychlé alkalizační terapii – volný Ca + protein H+ → protein Ca + H+ (aby okyselil prostředí) → tzn. koncentrace volného Ca v krvi se ↓, ale celková koncentrace zůstává stejná→ ↑ neuromuskulární dráždivosti až generalizované křeče (tetanie)
  - **poruchy metabolismu**
    - sacharidů: spěje k DM - ↑ glykémie na lačno, ↑ inzulinu (postreceptorová inzulinorezistence), ↓ glykolýza, ↓ utilizace glu (hl. ve svalech → svalová slabost)
    - lipidů: ↑ TAG, ↑ VLDL, ↑ LDL (porucha odbourávání, ↑ tvorba) – v důsledku působení asi katecholaminů nebo PTH (přesně se neví), ↓ HDL
    - bílkovin: ↓ přívod potravou (kvůli dietě), ↓ tvorba ve svalech, ↑ vylučování ledvinami (selektivní/neselektivní proteinurie), ↑ extrarenální ztráty (stolicí, kůží)
  - **poruchy ABR**

- vzniká chronická MAC – vyvíjí se pomalu → dobře kompenzovaná (fyz. vylučování H^+ ionty jako NH_4^+ a ve formě titrovatelné acidity, kdy se váže na fosfáty)
- při CHSL dochází ke:
  - ↓ tvorbě NH_3 v bkách tubulů (→ zhoršení vylučování H^+)
  - ↓ resorpce a ↑ sekrece fosfátů (kompenzačně)
  - nedostatečně se resorbuje bikarbonát
- MAC způsobuje vznik renální osteopatie, ↑ se katabolismus
- aniontová mezera – pro rozlišení normo a hyperchloremické MAC – při selhávání je normochloremická → ↑ aniontové mezery (hromadí se fosfáty, uráty – tj. kyseliny)
- reakce těla na MAC:
  - pufry – bikarbonátové nebo nebikarbonátové
  - plíce – hyperventilace až Kussmaulovo dýchání (H^+ → ↓ pH → aktivace chemoreceptorů →do respiračních center → prohloubené a zrychlené dýchání)
  - ledviny – při neporušených renálních fcí: při MAC vstřebávání a tvorba bikarbonátu, exkrece H+, ale protože při selhání jsou porušené renální fce → zhoršení MAC (kompenzace se nedaří)

- **renální hypertenze** – příčiny: mechanické poškození stěny cév (→ proliferace svaloviny), hypervolémie, sekundární hyperaldosteronismus
- **renální anémie**
  - normocytární, normochromní
  - z nedostatku EPO při chronické renální insuficienci (zaniknou bky produkující EPO) + zkrácení doby přežívání ery při urémii (kvůli toxickým látkám)
  - projeví se anemickým syndromem, známkami selhávání ledvin (↑ kreatin, ↑ urea), MCH (množství Hb v ery) v normě, ↓ retikulocyty
- **renální osteopatie**
  - podílí se několik mechanismů: chronická MAC (→ demineralizace kostí), tvoří se méně vit. D (→ osteomalacie, rachitis u dětí), ↑ PTH (snaží se ↓ fosfáty a ↑ snížený Ca → osteoporóza)

- v terminálním stádiu (anurická fáze) v plazmě: ↑ K, ↓ Na, ↓ Ca, ↓ bikarbonáty, ↑ H_2O, MAC
- endokrinní poruchy: ↓ EPO, ↓ cholekalciferol (vit. D), ↑ PTH, ↑ inzulin, ↑ prolaktin (poruchy menstruačního cyklu, impotence), hormony SŽ, ↑ STH
- komplikace: KVS (koronární ateroskleróza, dilatační KMP, perikarditida), uremická encefalopatie (dezorientace, tremor, halucinace, hemiparéza, až kóma), neuropatie
- terapie:
  - **konzervativní**
    - úprava metabolických odchylek pomocí diety a medikac
    - dostatečná u P s hodnotou kreatininu < 600 µmol/l nebo GF > 0,25ml/s
    - nízkoproteinová dieta (ale později KI – u P v terminálním stádiu chronického selhání ledvin s uremickými komplikacemi)
    - + redukce příjmu fosfátů, úprava hladiny K, úprava ABR, úprava KO (substituce EPO, Fe)
    - + terapie HN (ACEi, sartany, blokátory Ca-kanálů)
    - + léčba komplikací (např. furosemid u P se sklonem k hyperkalémii a známkami retence tekutin)
  - **hemodialyzační léčba**
    - náhrada fce ledvin dialyzačními metodami (hemodialýza, peritoneální dialýza) nebo transplantací ledvin
    - vhodné předem P připravit k zařazení do dialyzačně-transplantačního programu (očkování proti hepatitidě B, léčba anémie a renální osteopatie, léčba HN jako prevence hypertrofie LK, příprava cévního vstupu pro hemodialýzu nebo implantace peritoneálního katetru)
    - zahajujeme ještě před vznikem hlubokých metabolických poruch

126) 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 endokrinnní 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 odcelulózy 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
  - ulterafiltrační 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 sepse
- 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 protézy

Indikace k hemodialýze

- akutní hemodialýza
  - akutní selhání ledvin, důvody:
    - hyperkalémie
    - převodnění u oligonaurického pacienta
    - těžká metabolická acidóza
    - vysoká koncentrace urey

        - kombinace
    - intoxikace dialyzovatelnými látkami
        - **hyperklacémie u mnohočetného myleomu 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 délenež 3 měsíce, stádium podle GF
        - **diabetická nefropatie, hypertenzní nefroskleróza, chronické GN, chronické TIN, hereditární nefropatie (poylcystóza 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 – shunty, 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 terapii (mannitol)
- krvácivé příhody – nejč. hematom po punkci
- **krvácivé stavy –** trombocytopatie, 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 obratem
- **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

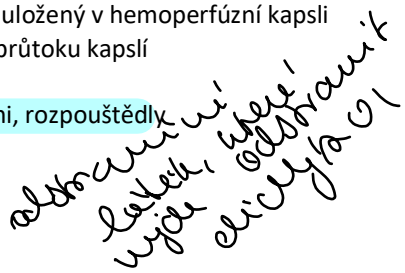
Peritoneální dialýza (PD)

- **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) – cycler (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 cycler, 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 břišnísrůsty, 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 jednoduší)
- 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

127) TRANSPLANTACE LEDVIN

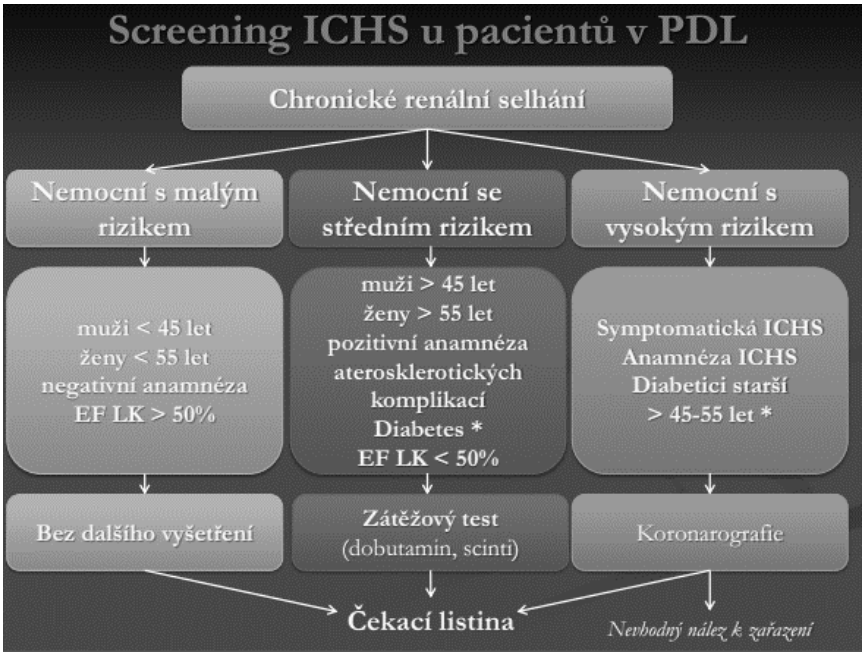
- první úspěšná v Bostonu v roce 1954, v ČR v IKEMU v roce 1966

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 dárce – nejčastěji příbuzný, z hlediska HLA kompatibility je lepší přežívání
- zemřelý dárce - 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 AB0 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 + mycofenolát + 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
- Nú kortikoidů – zhoršené hojení, steroidní diabetes, osteoporóza, peptické vředy
- TDM!!!

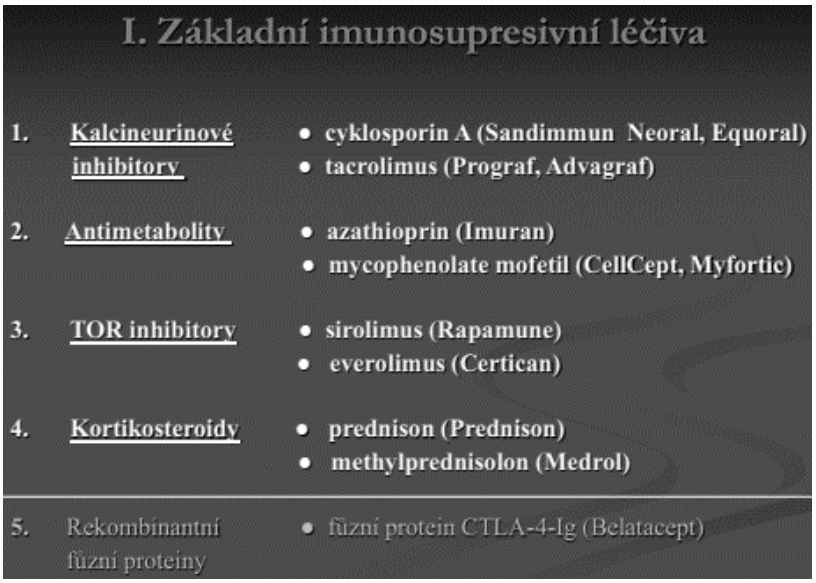
Časné komplikace

- 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 morbidity 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, lymforpolif., nehodgkin s extranodul. lok.
  - výskyt běžných tu je nezvýšený

