



Milí čtenáři,
po dlouhé, mrazivé a zasněžené zimě čekáme na jaro. Jako vždy nám jarní slunce vlije do žil čerstvou energii a chuť a možná i touhu po změně a něčem novém. Do týmu MeDiLa jsem vstoupila minulý rok v říjnu a do konce roku se rozkouká-

vala a orientovala na novém místě. Od nového roku a s přicházejícím jarem se pouštím do nových výzev. Nechme se překvapit, co nám přinese rok 2017, který podle čínského horoskopu patří ohnivému kohoutu. Podle zkušených astrologů můžeme očekávat rok probíhající ve znamení odvahy, spravedlnosti a kreativity. Ohnivý kohout nám také přináší klid rodinných a soukromých vazeb, talent, dobrodružství, objevování a překonávání nových výzev.

Co lepšího si můžeme přát!

Mgr. Kateřina Žemličková
Vedoucí Laboratorního a diagnostického
centra MeDiLa, Pardubice

Témata obsahu

Komunikace zdravotníků
s pacienty - cesta je cíl

Laboratorní diagnostika infekcí
virem Zika

Diagnostická glykémie

SPECIÁL – Mechanismus
úhrady zdravotní péče

Elektronickou verzi Bulletinu
naleznete na www.medila.cz.

... vše pro ordinaci
www.medilaeshop.cz

Komunikace zdravotníků s pacienty - cesta je cíl

Komunikace je samozřejmou součástí jakékoliv interakce, a jak řekl americký vědec Paul Watzlavick: „NELZE NEKOMUNIKOVAT“. I pokud nepromluvíme ani slovo, svému okolí vysíláme velmi srozumitelné a snadno „čitelné“ signály o svém vztahu k ostatním: tělem, jeho postavením, gestikulací, očním kontaktem.

Komunikaci využíváme denně jako cestu – ať již ve významu topografickém, jako propojení dvou míst na mapě, nebo ve smyslu informačním, jako spojení mezi lidmi. Vždy se jedná o cestu odněkud někam – z dále do blízkosti, od chaosu k uspořádání, od teorie k praxi, od předpisu ke vztahu. Velmi záleží na směru naší komunikace – může být totiž i zcela opačný: z blízkosti do dále, od uspořádání k chaosu, od praxe k teorii, od vztahu k předpisu.

To důležité na každé cestě je její cíl – i když někdy se cílem stává cesta sama.

Směr je tedy určujícím faktorem dosažení cíle, důležité je mít na paměti, že tím, kdo určuje směr a cíl, jsme MY

sami: JÁ vím a uvědomuji si, čeho chci komunikací s pacientem dosáhnout a JÁ vedu komunikaci kýženým směrem (nebo se o to alespoň dnes a denně pokouším). Někdy je velmi těžké se v tomto procesu okamžitě nerozčítit a dlouhodobě nevyhořet. Pramenem k čerpání energie pro úspěšnou a efektivní komunikaci s pacientem je pozitivní zpětná vazba a zhmotňující se představa o tom, jak bych JÁ sám/sama asi chtěl/a, aby někdo mluvil se mnou (jistě ne s očima upřenými do počítače, s despektem, přes rameno, když budu nahý/nahá a ona/on oblečený, atd... atd...). Dokážu si představit 1000 situací, které jako zdravotník už ani nevnímám, protože jsem je zažila právě 1000krát, ale pacient je zažívá poprvé, a tedy s tím větším strachem a nejistotou. Strach a nejistota jsou živnou půdou pro růst agresivity. Vstřícnou a klidnou komunikaci si vytváříme vzájemně prostředím bezpečí a navíc: je opravdu jen málo lidí, se kterými se nedá dohodnout.

Účel komunikace s pacientem zůstává výhradně lidským prostorem i v dnešní

přetechizované kybermedicině – což nevnímám jako slabou stránku péče o zdraví, ale naopak jako oblast s velkým nevyužitým potenciálem, který ještě dřímá v nás – zdravotnicích: JE TO PROSTĚ VÝZVA!

Pokud se přidržíme Aristotelovy myšlenky, že totiž: „podstatou každé věci je její účel“, podstatou komunikace v rámci zdravotní péče je (měla by být) naše snaha o to, aby pacient dostal srozumitelnou formou informace o svém onemocnění, možnostech a způsobu léčby. Zdravotník by měl naopak od pacienta získat podstatné informace k tomu, aby mohl pacientovi co nejlépe pomoci. To se snadno napíše, ale hůře realizuje, to víme všichni, kdo se o to snažíme!

Základním předpokladem úspěchu je naše vůle: chtění.

Produktem efektivní harmonické komunikace je uklidnění všech komunikujících, vytvoření prostředí důvěry – pouze v takovém prostředí se totiž dají předávat (a přijímat) informace.

Jak ukazuje praxe: je snadnější vše formálně seřadit do předpisů a pravidel, než naplnit obsahově a lidsky.

Dovolte mi jmenovat některé z nejzávažnějších problémů, kdy komunikační bariéra rozhraní dvou světů – odbornického a laického – způsobuje překážky ve vzájemném porozumění:

- pacient vnímá jako podstatné úplně jiné informace, než které takto hodnotí zdravotník
- pacient hovoří zcela odlišným jazykem, než zdravotník (formou i obsahem)
- pacient má vlastní záměr postupu a způsobu terapie, vycházející z jiných informačních zdrojů, než je Evidence Based Medicine (EBM), tabulky rizik vzniku jednotlivých onemocnění a terapeutická doporučení odborných společností
- lékař/nelékař prosazuje vlastní vůli a taktiku terapie zdravotní péče, neorientující se v rodinné situaci, úzkostech a duševním rozpoložení konkrétního pacienta
- pacient je prezentován jako nejlepší odborník na své vlastní zdraví, ale tuto kompetenci nemusí nijak dokládat ani garantovat. Pokud pacient nechce, nemusí dodržovat ani terapeutická doporučení lékaře
- lékař je prezentován jako nejlepší odborník na zdraví svých pacientů, ale pokud není psychiatrem, nemusí se v rámci péče o zdraví (v čase vymezeném pojišťovnou) starat o jejich duši a emoce.

Cíl je dalším milníkem ovlivňujícím kvalitu naší komunikace s pacientem – pokud jsme si dobře vědomi, čeho chceme dosáhnout, způsob JAK toho dosáhnout už se nám nabídne sám podle konkrétní situace / konkrétního partnera v dialogu. – věřím, že všichni na to máme za léta praxe dost jemně vytrýbený cit.

Z komunikace se stane slepá ulice, která nikam nevede, pokud:

- je mým cílem „zvíťžit“ v rozhovoru s pacientem
- je mým cílem ukázat svou vědomostní a odbornou převahu
- je mým cílem rychle vyřídít své po-

vinnosti a nezabývat se pacientem jako bytostí s duší i tělem.

Komunikace patří k nejnáročnějším částem péče o pacienta, což dokazuje i skutečnost, že pokud si pacienti v rámci zdravotní péče na něco stěžují – nejsou to odborné znalosti a dovednosti zdravotníků – selháváme v komunikaci. ČLK uvádí prostřednictvím svého mluvčího, že 90 % stížností pramení z nedorozumění mezi pacientem a lékařem.

Sama vzpomínám na seminář, kde sestry měly vyhodnotit ze svého pohledu ideálního pacienta: vítězem v této kategorii se stal „modelový případ“ – pacient na ventilátoru, v „umělém spánku“. Není těžké odpovědět si na otázku, proč právě o takového pacienta by se sestry ve své směně staraly nejraději: péče o něj v jeho základních potřebách je jistě velmi náročná, ale sám pacient nevnáší do tohoto procesu své vlastní požadavky a nápady. Tím nejnáročnějším v každém dialogu je totiž naslouchat – vnímat druhého jako partnera v komunikaci. Vůle jednoho a respekt k ní na druhé straně je ostatně největším kamenem úrazu pro všechny interakce.

Mostem mezi dvěma odlišnými je zejména způsob komunikace, určený vztahem mezi komunikujícími. Základem pozitivního vztahu ke druhým je především pozitivní vztah k sobě samému. Trpělivost a empatie je přidanou hodnotou, kterou můžeme svým pacientům v dialogu nabídnout. Ptáte se: „kde máme trpělivost stále brát?! Proč jsou povinnosti a odpovědnost na naší straně a na straně pacientů jejich práva?“ Tyto otázky nás vrací od předpisů k lidem – neumím na ně odpovědět jinak, než tím, co dělám a způsobem, jakým to dělám. Ptám se spolu s Vámi.

První otázkou, kterou si pokládá ten, kdo má ještě síly k empatii je: PROČ? Tato otázka je zamyšlením nad účelem našeho profesionálního snažení.

Je dobré si občas oživit následující:

Podstatou každé věci je její účel, účelem našeho setkání s pacientem je zjistit:

1/ Proč přišel?

2/ Jak mu pomoci?

Do hry vstupuje faktor tradičního vnímání rolí. Každé roli přísluší jiný text: roli

pacienta, i roli lékaře.

Pacient přichází do nemocnice, či jiného zdravotnického zařízení s obavou o své zdraví.

STRACH O ZDRAVÍ JE STRACHEM O ŽIVOT.

Tento strach do značné míry modifikuje schopnost vnímat i předávat informace. Jako zdravotníci si tuto skutečnost lépe uvědomíme, když se z nás samotných stanou pacienti.

Člověk totiž jedná na základě subjektivních představ. (Jak připomíná M. Feldenkrais – tvůrce originální metody, rozvíjející všechny důležité životní funkce: „rozdíl mezi představou a skutečností činí tři sta a více procent“.) Subjektivním představám a emocím se nevyhne nikdo z nás – jen málokdo je schopen si to připustit a jednat s nadhledem. V rámci zdravotní péče se setkávají dva světy: svět zdravotníka, který (ač je odborníkem) jedná na základě subjektivních představ a svět pacienta, který jedná také na základě subjektivních představ: je na bledni, že pokud vezmeme v úvahu rozdílný potenciál odborných vědomostí a emočních kvalit, který oba subjekty vnáší do komunikace – dohoda je už z podstaty věci velmi obtížná. Povzbuzující je, že ve většině případů je jí dosaženo.

Nejvyšším „levelem“ v rámci poskytování zdravotní péče je zachovat si rozum a cit – nejlépe obě tyto kvality současně.

Přeji nám zdravotníkům trpělivost, moudrost a sílu si tyto schopnosti zachovat a pěstovat je. Naším pacientům přeji, aby se nám to společně dařilo!

**Mgr. Pavla Povolná, Ph.D.,
vedoucí Katedry nelékařských
povolání, IPVZ Praha**

Laboratorní diagnostika infekcí virem Zika

Historie a původ viru

Virus Zika byl poprvé izolován v Ugandě z krve makaka v roce 1947 a v roce 1952 u lidí. První hromadný výskyt infekce byl zaznamenán v roce 2007 na ostrově Yap v Mikronésii, kde se nakazilo okolo 70 % obyvatelstva. Další epidemie se vyskytla v letech 2013-2014 ve Francouzské Polynésii a východním Tichomoří.

Na západní polokouli se virus rozšířil v roce 2014, a to nejprve na Velikonoč-

ní ostrovy. V květnu 2015 byl poprvé detekován v Brazílii. Následně se virus masivně rozšířil do celé Latinské Ameriky a Karibiku, v r. 2016 na Kapverdské ostrovy, do jihovýchodní Asie a USA (Florida).

V roce 2015 byl v Brazílii zaznamenán vysoký počet novorozenců postižených vrozenými vývojovými vadami mozku s mikrocefalií, kteří se rodili matkám po prodělání nákazy virem Zika v těhotenství. V dubnu 2016 bylo na zá-

kladě důkazů dosaženo konsenzu vědců o teratogenním působení viru Zika.

Základní charakteristika viru

Virus Zika patří do čeledi *Flaviviridae*. Jedná se o obalený RNA virus blízce příbuzný dalším flavivirům, např. viru klíšťové encefalitidy, žluté zimnice nebo dengue. Jeho přenašečem jsou komáři rodu *Aedes*, především tropický druh *Aedes aegypti*. Existují dvě linie viru Zika. Africká linie byla prozatím nalezena pouze v Africe. Virus, který způso-

bil současnou epidemií, je asijskou linií viru, k jeho rozšíření do Ameriky došlo pravděpodobně z východního Pacifiku. Virus Zika se přenáší na člověka štipnutím infikovaného komára, může se šířit i pohlavním stykem, ojediněle transfúzí krve.

Klinický obraz

Inkubační doba je 3-12 dní. Klinické příznaky trvají 4-7 dní. Virémie koreluje s obdobím klinických příznaků, virus může být přítomen v krvi až 10 dní před nástupem symptomů. V případě asymptomatického průběhu je rovněž po dobu několika dní přítomna virémie. Typické příznaky horečky Zika jsou zvýšená teplota, kožní vyrážka, únava, myalgie, artralgie, retroorbitální bolest a konjunktivitida.

Vzácně je infekce virem Zika komplikována syndromem Guillain Barré (GBS), riziko je udáváno v rozsahu 1:5000 až 1:100.

V případě infekce těhotných žen vyvolává v. Zika zvýšené riziko malformací plodu, a to až ve 29 %. Typickými projevy jsou mikrocefalie, ventrikulomegalie, hypoplazie thalamu, mozečku, mozkového kmene, ageneze corpus callosum, kalcifikace mozku, poruchy gyrifikace, chorioretinitida, hypoplazie očního nervu, katarakta a arthrogrypóza.

Tab. 1. Maximální prokázaná doba positivity RNA viru Zika v tělesných tekutinách

	pozit. RT-PCR
Krev	15 dní
Krev u těhotných	53 dní
Moč	39 dní
Sliny	91 dní
Sperma	188 dní
Cervikální hlen	11 dní
Mateřské mléko	8 dní

Laboratorní diagnostika

K přímému průkazu se používá rutinně metoda RT-PCR. Má význam pouze u symptomatických osob v prvních dnech příznaků – krev do 7. dne, moč do 14. dne. Používáme metody panflavi (semi-nested real-time PCR) s amplifikací univerzální sekvence genu NS5 a následnou sekvenční identifikací nebo druhově specifické komerční soupravy.

Protilátky IgM se objevují nejdříve 3. den od nástupu příznaků a vymizí do 3 měsíců. Protilátky IgG nastupují o 1-2 dny později než IgM, ale přetr-

vávají dlouhodobě. Pro stanovení IgG a IgM se využívá metoda ELISA nebo nepřímá imunofluorescence. ELISA soupravy založené na NS-1 antigenu mají výrazně zredukovanou zkříženou reaktivitu oproti soupravám s nativním antigenem, ovšem za cenu nižší citlivosti. Jako konfirmační metodu využíváme virus neutralizační test (VNT) s použitím kmene viru Zika MR766, a buněčných linií CV-1 nebo PS.

Doporučený postup při vyšetření

Přímý průkaz viru provádíme pouze u symptomatických osob.

Laboratorní vyšetření asymptomatických osob má opodstatnění jen u těhotných žen, jejich sexuálních partnerů a párů plánujících graviditu.

U asymptomatických osob provádíme pouze vyšetření protilátek v séru (IgG, IgM, VNT), a to z krve odebrané nejdříve za 3 týdny po návratu z endemické oblasti.

Až do obdržení definitivních negativních výsledků je nutno dodržovat opatření pro zabránění sexuálního přenosu nákazy, tedy sexuální abstinenci nebo pohlavní styk s kondomem.

Pokud cestovatelé z endemických oblastí laboratorní vyšetření nepodstoupí, je doporučena doba ochranných opatření minimálně 6 měsíců po návratu. Totéž platí i pro osoby s pozitivním výsledkem vyšetření.

Doporučené diagnostické postupy v různých situacích jsou shrnuty v tabulce 2:

Tab. 2.

Situace	Vyšetření
≤7 dní od nástupu příznaků	RT-PCR krev, moč
IgG, IgM, VNT	53 dní
8-14 dní od nástupu příznaků	RT-PCR moč
IgG, IgM, VNT	91 dní
>15 dní od nástupu příznaků	IgG, IgM, VNT
asymptomatické osoby	IgG, IgM, VNT, odběr krve nejdříve za 3 týdny po návratu
muž s prokázanou infekcí	RT-PCR sperma (opakovaně)

Výsledky

V období 2-10/2016 jsme vyšetřili 227 vzorků metodou RT-PCR. Pozitivních

bylo 12 vzorků od 8 pacientů – 4 krve, 6 močí a 2 vzorky spermatu. Na protilátky IgG a IgM a VNT bylo vyšetřeno 769 vzorků krve. Akutní infekce virem Zika byla prokázána u 16 pacientů, z nich 7 na základě positivity RT-PCR, u zbývajících na základě pozitivní serologie. Výsledky pacientů s akutní infekcí při prvním odběru shrnuje tabulka 3:

Tab. 3.

Č.	Pohlaví	Věk	PCR-krev	PCR-moč	IgM/ELISA	IgG/ELISA	VNT
1.	F	38	N	x	P	N	P
2.	F	43	N	x	H	N	H
3.	F	49	P	P	N	N	H
4.	M	58	N	P	P	N	P
5.	M	44	N	N	P	H	P
6.	M	41	N	x	P	P	P
7.	F	42	x	x	P	P	P
8.	M	33	N	N	P	H	P
9.	F	64	P	x	P	N	P
10.	F	43	N	P	N	N	P
11.	M	41	P	N	N	N	P
12.	M	31	N	x	P	P	P
13.	M	26	N	N	P	N	P
14.	F	31	N	N	N	N	P
15.	F	23	N	N	P	P	P
16.	M	Neuv.	P	x	N	N	H

Vysvětlivky: P-pozitivní, H-hraniční, N-negativní, x-nevyšetřeno

Závěr

Laboratorní diagnostika infekcí virem Zika musí být komplexní a opírá se o přímé i nepřímé metody průkazu infekce. Metoda RT-PCR je vzhledem ke krátké době virémie vyhrazena pouze pro akutní symptomatické infekce a vždy musí být doplněna i sérologickým vyšetřením včetně VNT. Použité ELISA soupravy mají díky použití NS-1 antigenu vysokou specifitu, avšak potvrdila se nižší citlivost těchto testů, které musí proto být vždy doplněny i o VNT, který je citlivější metodou ve srovnání s testy ELISA.

Literatura uveřejněna v elektronické verzi na www.medila.cz

MUDr. Hana Zelená,

Mgr. Jakub Mrázek

**Národní referenční laboratoř pro arboviry,
Centrum klinických laboratoří Zdravotního
ústavu se sídlem v Ostravě**

Diagnostická glykémie

Aktuální poznámky k vyšetřování diagnostické glykémie (i v rámci zátěžových testů oGTT)

Pro diagnostiku diabetes mellitus (DM)

je zásadní opakované stanovení lačné glykémie s dodržением všech nutných podmínek preanalytické fáze. Opakovaný záchyt glykémie na lačno větší než

7,0 mmol/l s maximální chybou stanovení 2 % (viz aktualizované Doporučení České společnosti klinické biochemie ČLS JEP a České diabetologické spo-

lečnosti ČLS JEP z roku 2016) je diagnostické pro DM.

Aktuální doporučení pro preanalytickou fázi krevních vzorků pro stanovení diagnostické glukózy zavádí nutnost zajištění stability krevních vzorků (odběr žilní plazmy) odběrem do zkumavek se stabilizátory glukózy (NaF, EDTA) a nově s požadovaným pH = 5,7, které zajišťuje přidavek citrátu (NaF + EDTA + citrát). Za těchto okolností lze zabránit poklesu glukózy ve vzorcích krve, který probíhá již v první hodině po odběru.

Princip eliminace vlivu glykolýzy ve vzorcích odebrané krve

Glykolýza snižuje významně koncentraci glukózy ve vzorcích odebraných krví. Standardně se pro odběr žilní nesrážlivé krve pro stanovení glukózy dosud používají zkumavky s kombinací antiglykolytického činidla NaF a antikoagulačního činidla EDTA. Inhibice glykolýzy přidáním citrátu sodného a kyseliny citronové. Podstatou zlepšení je snížení pH v odběrové směsi na hodnotu 5,3 až 5,9. Enzymy závislé na pH, které způsobují glykolýzu ihned po odběru (hexokináza a fosfofruktokináza), jsou deaktivovány nízkým pH citrátu, zatímco fluoridy deaktivují jen enolázu (fosfopyruvát hydratáza), která je téměř na konci glykolytické metabolické cesty.

Dle publikovaných studií dochází k významnému poklesu glykémie již v první hodině po odběru, a proto odborné společnosti ČSKB a ČDS doporučily pro účely diagnostické provádět vyšetření

glukózy z plazmy s antiglykolytickou přísadou NaF + EDTA + citrát.

Z provedeného laboratorního srovnání mezi stanovením glykémie z plazmy s NaF + EDTA bez přídavku citrátu a plazmy se stabilizátory NaF + EDTA + citrát vyplývá, že glykémie stanovené v plazmě s účinným stabilizátorem mohou být vyšší až o 17 % v závislosti na ostatních faktorech (počtu krvinek, zánětlivé situaci apod).

Pro všechny níže uvedené případy vyšetření glykémie z plazmy žilní krve je nutné považovat stanovení glykémie za glykémii diagnostickou a v laboratořích MeDiLa i na všech odběrových centrech MeDiLa jsou pro tyto účely používány speciální odběrové zkumavky s NaF + EDTA + citrát.

Za diagnostický účel považujeme vždy vyšetření glykémie v rámci oGTT, proto při provádění oGTT na všech odběrových centrech MeDiLa jsou používány právě tyto nové zkumavky se všemi antiglykolytickými přísadami.

Glukózový toleranční test (oGTT)

Orální glukózový toleranční test se používá k potvrzení diagnózy diabetes mellitus v případě, že diagnóza není jednoznačně potvrzena nálezem FPG (plazmatická koncentrace glukózy v žilní krvi nalačno) vyšší než 7,0 mmol/l. Jde jednak o stavy IFG (zvýšená glykémie nalačno) s hodnotami FPG 5,6 až 7 mmol/l, jednak v situacích s FPG nižší než 5,6 mmol/l, při nichž bylo vysloveno podezření na poruchu tolerance glukózy z předchozích vyšetření nebo jedná-li se o jedince se zvýšeným rizikem vzniku diabetu.

Provedení a vyhodnocení

Podle doporučení WHO lze oGTT doporučit jako doplňující diagnostickou zkoušku v případech, kdy se hodno-

ta FPG pohybuje v intervalu 5,6 až 7,0 mmol/l. oGTT se však doporučuje k potvrzení diagnózy prediabetu a slouží k diagnóze gestačního diabetu.

Rozhodovací meze

Koncentrace plazmatické glukózy v plazmě žilní krve po 2 hodinách po zátěži 75 g glukózy.

Je-li koncentrace glukózy < 7,8 mmol/l - vyloučení diabetu mellitu.

Je-li koncentrace glukózy mezi 7,8 až 11,0 mmol/l - porušená glukózová tolerance.

Je-li koncentrace glukózy ≥ 11,1 mmol/l - Diabetes mellitus.

K vyslovení diagnózy musí být překročení rozhodovacího limitu potvrzeno opakovaně.

oGTT u dětí

U dětí se standardně (dle WHO i ADA) počítá použitá dávka glukózy pro oGTT 1,75 g/kg tělesné hmotnosti do maxima 75 gramů.

oGTT a diagnostika gestačního diabetu

Používá se zátěž 75 g glukózy a hodnotí se koncentrace glukózy v plazmě před zátěží, 1 a 2 hodiny po zátěži. Gestační diabetes je laboratorně diagnostikován, je-li dosaženo aspoň jednoho ze tří uvedených kritérií:

- FPG ≥ 5,1 mmol/l
- P-glukóza po 1 hodině ≥ 10,0 mmol/l
- P-glukóza po 2 hodinách ≥ 8,5 mmol/l

oGTT se provádí ve 24. - 28. týdnu gravidity u všech těhotných žen, u nichž byl screening GDM na začátku těhotenství negativní.

**MUDr. Jana Doležalová,
Mgr. Jakub Kovařík
MeDiLa spol. s r.o., Pardubice**

Aktuality

Zveme na tradiční Jarní lékařské semináře:

PARDUBICE	6. 4. 2017	hotel Zlatá Štika, Pardubice
ŽAMBERK	12. 4. 2017	hotel FILIPINUM, Jablonné n. O.
DAČICE	20. 4. 2017	hotel Stadion, Dačice
HRADEC KRÁLOVÉ	25. 4. 2017	hotel Černigov, Hradec Králové
TURNOV	27. 4. 2017	hotel Karel IV, Turnov
BRNO	18. 5. 2017	hotel Grand, Brno

Obdržíte tištěné pozvánky s návratkami, přihlásit se lze i prostřednictvím on-line formuláře na webu www.medila.cz



Editor: Ing. František Šturm, Ph.D.
Vydává: MeDiLa spol. s r.o.
Adresa: Štrossova 239,
530 03 Pardubice
E-mail: medila@medila.cz
Web: www.medila.cz

Pardubice, Štrossova 239, 530 03 Pardubice - areál „Veteriny“
tel. 800 737 304; e-mail: pardubice@medila.cz

Hradec Králové, II. poliklinika, Slezské předměstí, Bratři Štefanů 895
tel. 800 737 305; e-mail: hradec.kralove@medila.cz

Brno, Poliklinika Lesná, Halasovo nám. 1
tel. 800 111 210; e-mail: brno@medila.cz

Žamberk, Poliklinika, nám. Gen. Knopa 837
tel. 800 737 306; e-mail: zamberk@medila.cz

Dačice, areál Nemocnice Dačice, Antonínská 85/II
tel. 800 111 210; e-mail: dacice@medila.cz

Turnov, Ohrázenice 285
tel. 800 888 250; e-mail: turnov@medila.cz

Tanvald, areál Nemocnice Tanvald, Nemocniční 287
tel. 800 888 770; e-mail: tanvald@medila.cz

ATB konzultace; pondělí - pátek 10:00 - 15:00 tel. 800 737 338

Laboratorní diagnostika infekcí virem Zika

Národní referenční laboratoř pro arboviry, Centrum klinických laboratoř Zdravotního ústavu se sídlem v Ostravě

Reference

1. Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46(5):509–20
2. Dick GW. Zika virus II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46 (5):521–34
3. Macnamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1954;48(2):139–45. Epub 1954/03/01
4. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009;360:2536
5. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *Lancet* 2016; 387:2125.
6. Gatherer D, Kohl A. Zika virus: a previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. *J Gen Virol* 2016; 97:269
7. Faria NR, Azevedo Rdo S, Kraemer MU, et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science* 2016; 352:345
8. National Environment Agency (Singapore). Zika cases & clusters [Internet]. National Environment Agency (Singapore); 2016. Available from: <http://www.nea.gov.sg/public-health/vector-control/overview/zika-cases-clusters>.
9. 32. Queensland Health (Australia). Quarterly report - Overseas acquired mosquito borne diseases in Queensland [Internet]. Brisbane, AU: Queensland Government; 2016. Available from: <https://www.health.qld.gov.au/publications/clinical-practice/guidelines-procedures/diseases-infection/surveillance/reports/mosquito-borne/mbd-report-quarterly.pdf>
10. Florida Department of Health. Department of Health daily Zika update - October 21, 2016 [Internet]. Tallahassee, FL: Florida Department of Health; 2016. Available from: <http://www.floridahealth.gov/newsroom/2016/10/102116-zika-update.html>
11. Diallo D, Sall AA, Diagne CT, Faye O, Faye O, et al. (2014) Zika Virus Emergence in Mosquitoes in Southeastern Senegal, 2011. *PLoS ONE* 9(10): e109442. doi:10.1371/journal.pone..
12. Lanciotti RS, Lambert AJ, Holodniy M, Saavedra S, Signor Ldel C. Phylogeny of Zika Virus in Western Hemisphere, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2016 May;22(5):933–5.
13. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/factsheet-health-professionals/Pages/factsheet_health_professionals.aspx
14. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastere S, Roche C, Vanhommewegen J, et al. Guillain-Barre Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet.* 2016;387(10027):1531–1539. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00562-6
15. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(14).
16. Dirlikov E, Ryff KR, Torres-Aponte J, Thomas DL, Perez-Padilla J, Munoz-Jordan J, et al. Update: Ongoing Zika Virus Transmission—Puerto Rico, November 1, 2015–April 14, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(17):451–5. doi: 10.15585/mmwr.mm6517e2 .
17. Meaney-Delman D, Oduyebo T, Polen KN, White JL, Bingham AM, Slavinski SA, et al. Prolonged detection of Zika virus RNA in pregnant women. *Obstet Gynecol.* Epub 2016 Jul 29.
18. Brasil P, Pereira JP Jr., Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro—Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2016. E-pub ahead of print. doi: 10.1056/NEJMoa1602412
19. Klase ZA, Khakina S, Schenider ADB, Callahan MV, Glasspool-Malone J, Malone R. Zika Fetal Neuropathogenesis: Etiology of a Viral Syndrome. *PLoS Negl Trop Dis* 2016 Aug; 10(8): e0004877 doi: 10.1371/journal.pntd.0004877
20. Mansuy JM, Dutertre M, Mengelle C, et al. Zika virus: high infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen? *Lancet Infect Dis* 2016; 16:405.
21. Nicastrì E, Castilletti C, Liuzzi G, Iannetta M, Capobianchi M, Ippolito G. Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016. *Euro Surveill* [Internet]. 2016; 21(32). Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=22554#aff1>
22. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* [Internet]. 2014; 19(13):[pii=20751 p.]. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20751>
23. Freour T, Mirallie S, Hubert B, Spingart C, Barriere P, Maquart M, et al. Sexual transmission of Zika virus in an entirely asymptomatic couple returning from a Zika epidemic area, France, April 2016. *Euro Surveill* [Internet]. 2016; 21(23). Available from: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V21N23/art22500.pdf>
24. D'Ortenzio E, Matheron S, Yazdanpanah Y, de Lamballerie X, Hubert B, Piorkowski G, et al. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. *N Engl J Med.* 2016 Jun 2;374(22):2195–8
25. Barzon L, Pacenti M, Berto A, Sinigaglia A, Franchin E, Lavezzo E, et al. Isolation of infectious Zika virus from saliva and prolonged viral RNA shedding in a traveller returning from the Dominican Republic to Italy, January 2016. *Euro Surveill* [Internet]. 2016; 21(10). Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21409>
26. Prisant N, Bujan L, Benichou H, Hayot P-H, Pavili L, Lurel S, et al. Zika virus in the female genital tract. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(9):1000–1.
27. Zhang F-C, Li X-F, Deng Y-Q, Tong Y-G, Qin C-F. Excretion of infectious Zika virus in urine [Correspondence]. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):641–2.
28. Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descoux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet.* 2016;387(10023):1051.
29. Pyke AT, Daly MT, Cameron JN, Moore PR, Taylor CT, Hewitson GR, Humphreys JL, Gair R. Imported zika virus infection from the Cook Islands into Australia, 2014. *PLoS Curr.* 2014 Jun 2;6 PubMed PMID: 24944843
30. Tappe D, Rissland J, Gabriel M, Emmerich P, Gunther S, Held G, Smola S, Schmidt-Chanasit J. First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe, November 2013. *Euro Surveill.* 2014 Jan 30;19(4). pii: 20685. PubMed PMID: 24507467
31. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, Stanfield SM, Duffy MR. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008 Aug;14(8):1232–9. doi: 10.3201/eid1408.080287. PubMed PMID: 18680646; PubMed Central PMCID: PMC2600394
32. Faye O, Faye O, Diallo D, Weidmann M, Sall AA. Quantitative real-time PCR detection of Zika virus and evaluation with field-caught mosquitoes. *Virol J.* 2013 Oct 22;10:311. doi: 10.1186/1743-422X-10-311. PubMed PMID: 24148652; PubMed Central PMCID: PMC4016539
33. Scaramozzino N, Crance JM, Jouan A, DeBriel DA, Stoll F, Garin D. Comparison of flavivirus universal primer pairs and development of a rapid, highly sensitive heminested reverse transcription-PCR assay for detection of flaviviruses targeted to a conserved region of the NS5 gene sequences. *J Clin Microbiol.* 2001 May;39(5):1922–7. PubMed PMID: 11326014; PubMed Central PMCID: PMC88049.
34. Chao DY, Galula JU, Shen WF, Davis BS, Chang GJ. Nonstructural Protein 1-Specific Immunoglobulin M and G Antibody Capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assays in Diagnosis of Flaviviral Infections in Humans. *J. Clin. Microbiol.* February 2015 vol. 53 no. 2 557–566
35. Zelena H, Januska J, Raszka J. Micromodification of virus-neutralisation assay with vital staining in 96-well plate and its use in diagnostics of Tahyna virus infections. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2008 Aug;57(3):106–10.

MUDr. Hana Zelená, Mgr. Jakub Mrázek

BULLETIN

Informace pro lékaře a zdravotníky



Tak jsme se přece dočkali! Po dlouhé mrazivé zimě konečně jaro nabírá dech, a i když se s nějakým tím návratem do chladných dnů ještě určitě potkáme, nic nezabrání tomu, aby se nejkrásnější období v roce

definitivně ujalo vlády. Jaro plné vůní, barev a hlavně dobré nálady. Probouzející se příroda a svěží zeleň nám dodá energii ztracenou během nekonečné zimy.

Přeji Vám všem, abyste si užívali toto období a dopomohlo Vám k úspěchům v osobní i profesní sféře.

Mgr. Zuzana Rydrychová

Témata obsahu

Komunikace zdravotníků s pacienty - cesta je cíl

Laboratorní diagnostika infekcí virem Zika

Diagnostická glykémie

SPECIÁL – Mechanismus úhrady zdravotní péče

Elektronickou verzi naleznete na
www.axis-cz.cz
www.medila.cz

... vše pro ordinaci
www.axeseshop.cz
www.medilaeshop.cz

Komunikace zdravotníků s pacienty - cesta je cíl

Komunikace je samozřejmou součástí jakékoliv interakce, a jak řekl americký vědec Paul Watzlavick: „NELZE NEKOMUNIKOVAT“. I pokud nepromluvíme ani slovo, svému okolí vysíláme velmi srozumitelné a snadno „čitelné“ signály o svém vztahu k ostatním: tělem, jeho postavením, gestikulací, očním kontaktem.

Komunikaci využíváme denně jako cestu – ať již ve významu topografickém, jako propojení dvou míst na mapě, nebo ve smyslu informačním, jako spojení mezi lidmi. Vždy se jedná o cestu odněkud někam – z dále do blízkosti, od chaosu k uspořádání, od teorie k praxi, od předpisu ke vztahu. Velmi záleží na směru naší komunikace – může být totiž i zcela opačný: z blízkosti do dále, od uspořádání k chaosu, od praxe k teorii, od vztahu k předpisu.

To důležité na každé cestě je její cíl – i když někdy se cílem stává cesta sama.

Směr je tedy určujícím faktorem dosažení cíle, důležité je mít na paměti, že tím, kdo určuje směr a cíl, jsme MY

sami: JÁ vím a uvědomuji si, čeho chci komunikací s pacientem dosáhnout a JÁ vedu komunikaci kýženým směrem (nebo se o to alespoň dnes a denně pokouším). Někdy je velmi těžké se v tomto procesu okamžitě nerozčítit a dlouhodobě nevyhořet. Pramenem k čerpání energie pro úspěšnou a efektivní komunikaci s pacientem je pozitivní zpětná vazba a zhmotňující se představa o tom, jak bych JÁ sám/sama asi chtěl/a, aby někdo mluvil se mnou (jistě ne s očima upřenými do počítače, s despektem, přes rameno, když budu nahý/nahá a ona/on oblečený, atd... atd...). Dokážu si představit 1000 situací, které jako zdravotník už ani nevnímám, protože jsem je zažila právě 1000krát, ale pacient je zažívá poprvé, a tedy s tím větším strachem a nejistotou. Strach a nejistota jsou živnou půdou pro růst agresivity. Vstřícnou a klidnou komunikací si vytváříme vzájemně prostředí bezpečí a navíc: je opravdu jen málo lidí, se kterými se nedá dohodnout.

Účel komunikace s pacientem zůstává výhradně lidským prostorem i v dnešní

přetechnizované kybermedicině – což nevnímám jako slabou stránku péče o zdraví, ale naopak jako oblast s velkým nevyužitým potenciálem, který ještě dřímá v nás – zdravotnících: JE TO PROSTĚ VÝZVA!

Pokud se přidržíme Aristotelovy myšlenky, že totiž: „podstatou každé věci je její účel“, podstatou komunikace v rámci zdravotní péče je (měla by být) naše snaha o to, aby pacient dostal srozumitelnou formou informace o svém onemocnění, možnostech a způsobu léčby. Zdravotník by měl naopak od pacienta získat podstatné informace k tomu, aby mohl pacientovi co nejlépe pomoci. To se snadno napíše, ale hůře realizuje, to víme všichni, kdo se o to snažíme!

Základním předpokladem úspěchu je naše vůle: chtění.

Produktem efektivní harmonické komunikace je uklidnění všech komunikujících, vytvoření prostředí důvěry – pouze v takovém prostředí se totiž dají předávat (a přijímat) informace.

Jak ukazuje praxe: je snadnější vše formálně seřadit do předpisů a pravidel, než naplnit obsahově a lidsky.

Dovolte mi jmenovat některé z nejzávažnějších problémů, kdy komunikační bariéra rozhraní dvou světů – odbornického a laického – způsobuje překážky ve vzájemném porozumění:

- pacient vnímá jako podstatné úplně jiné informace, než které takto hodnotí zdravotník
- pacient hovoří zcela odlišným jazykem, než zdravotník (formou i obsahem)
- pacient má vlastní záměr postupu a způsobu terapie, vycházející z jiných informačních zdrojů, než je Evidence Based Medicine (EBM), tabulky rizik vzniku jednotlivých onemocnění a terapeutická doporučení odborných společností
- lékař/nelékař prosazuje vlastní vůli a taktiku terapie zdravotní péče, neorientující se v rodinné situaci, úzkostech a duševním rozpoložení konkrétního pacienta
- pacient je prezentován jako nejlepší odborník na své vlastní zdraví, ale tuto kompetenci nemusí nijak dokládat ani garantovat. Pokud pacient nechce, nemusí dodržovat ani terapeutická doporučení lékaře
- lékař je prezentován jako nejlepší odborník na zdraví svých pacientů, ale pokud není psychiatrem, nemusí se v rámci péče o zdraví (v čase vymezeném pojišťovnou) starat o jejich duši a emoce.

Cíl je dalším milníkem ovlivňujícím kvalitu naší komunikace s pacientem – pokud jsme si dobře vědomi, čeho chceme dosáhnout, způsob JAK toho dosáhnout už se nám nabídne sám podle konkrétní situace / konkrétního partnera v dialogu. – věřím, že všichni na to máme za léta praxe dost jemně vytištěný cit.

Z komunikace se stane slepá ulice, která nikam nevede, pokud:

- je mým cílem „zvíťžit“ v rozhovoru s pacientem
- je mým cílem ukázat svou vědomostní a odbornou převahu
- je mým cílem rychle vyřídít své po-

vinnosti a nezabývat se pacientem jako bytostí s duší i tělem.

Komunikace patří k nejnáročnějším částem péče o pacienta, což dokazuje i skutečnost, že pokud si pacienti v rámci zdravotní péče na něco stěžují – nejsou to odborné znalosti a dovednosti zdravotníků – selháváme v komunikaci. ČLK uvádí prostřednictvím svého mluvčího, že 90 % stížností pramení z nedorozumění mezi pacientem a lékařem.

Sama vzpomínám na seminář, kde sestry měly vyhodnotit ze svého pohledu ideálního pacienta: vítězem v této kategorii se stal „modelový případ“ – pacient na ventilátoru, v „umělém spánku“. Není těžké odpovědět si na otázku, proč právě o takového pacienta by se sestry ve své směně staraly nejraději: péče o něj v jeho základních potřebách je jistě velmi náročná, ale sám pacient nevnáší do tohoto procesu své vlastní požadavky a nápady. Tím nejnáročnějším v každém dialogu je totiž naslouchat – vnímat druhého jako partnera v komunikaci. Vůle jednoho a respekt k ní na druhé straně je ostatně největším kamenem úrazu pro všechny interakce.

Mostem mezi dvěma odlišnými je zejména způsob komunikace, určený vztahem mezi komunikujícími. Základem pozitivního vztahu ke druhým je především pozitivní vztah k sobě samému. Trpělivost a empatie je přidanou hodnotou, kterou můžeme svým pacientům v dialogu nabídnout. Ptáte se: „kde máme trpělivost stále brát?! Proč jsou povinnosti a odpovědnost na naší straně a na straně pacientů jejich práva?“ Tyto otázky nás vrací od předpisů k lidem – neumím na ně odpovědět jinak, než tím, co dělám a způsobem, jakým to dělám. Ptám se spolu s Vámi.

První otázkou, kterou si pokládá ten, kdo má ještě síly k empatii je: PROČ? Tato otázka je zamyšlením nad účelem našeho profesionálního snažení.

Je dobré si občas oživit následující:

Podstatou každé věci je její účel, účelem našeho setkání s pacientem je zjistit:

1/ Proč přišel?

2/ Jak mu pomoci?

Do hry vstupuje faktor tradičního vnímání rolí. Každé roli přísluší jiný text: roli

pacienta, i roli lékaře.

Pacient přichází do nemocnice, či jiného zdravotnického zařízení s obavou o své zdraví.

STRACH O ZDRAVÍ JE STRACHEM O ŽIVOT.

Tento strach do značné míry modifikuje schopnost vnímat i předávat informace. Jako zdravotníci si tuto skutečnost lépe uvědomíme, když se z nás samotných stanou pacienti.

Člověk totiž jedná na základě subjektivních představ. (Jak připomíná M. Feldenkrais – tvůrce originální metody, rozvíjející všechny důležité životní funkce: „rozdíl mezi představou a skutečností činí tři sta a více procent“.) Subjektivním představám a emocím se nevyhne nikdo z nás – jen málokdo je schopen si to připustit a jednat s nadhledem. V rámci zdravotní péče se setkávají dva světy: svět zdravotníka, který (ač je odborníkem) jedná na základě subjektivních představ a svět pacienta, který jedná také na základě subjektivních představ: je na bledni, že pokud vezmeme v úvahu rozdílný potenciál odborných vědomostí a emočních kvalit, který oba subjekty vnáší do komunikace – dohoda je už z podstaty věci velmi obtížná. Povzbuzující je, že ve většině případů je jí dosaženo.

Nejvyšším „levelem“ v rámci poskytování zdravotní péče je zachovat si rozum a cit – nejlépe obě tyto kvality současně.

Přeji nám zdravotníkům trpělivost, moudrost a sílu si tyto schopnosti zachovat a pěstovat je. Naším pacientům přeji, aby se nám to společně dařilo!

**Mgr. Pavla Povolná, Ph.D.,
vedoucí Katedry nelékařských
povolání, IPVZ Praha**

Laboratorní diagnostika infekcí virem Zika

Historie a původ viru

Virus Zika byl poprvé izolován v Ugandě z krve makaka v roce 1947 a v roce 1952 u lidí. První hromadný výskyt infekce byl zaznamenán v roce 2007 na ostrově Yap v Mikronésii, kde se nakazilo okolo 70 % obyvatelstva. Další epidemie se vyskytla v letech 2013-2014 ve Francouzské Polynésii a východním Tichomoří.

Na západní polokouli se virus rozšířil v roce 2014, a to nejprve na Velikonoč-

ní ostrovy. V květnu 2015 byl poprvé detekován v Brazílii. Následně se virus masivně rozšířil do celé Latinské Ameriky a Karibiku, v r. 2016 na Kapverdské ostrovy, do jihovýchodní Asie a USA (Florida).

V roce 2015 byl v Brazílii zaznamenán vysoký počet novorozenců postižených vrozenými vývojovými vadami mozku s mikrocefalií, kteří se rodili matkám po prodělání nákazy virem Zika v těhotenství. V dubnu 2016 bylo na zá-

kladě důkazů dosaženo konsenzu vědců o teratogenním působení viru Zika.

Základní charakteristika viru

Virus Zika patří do čeledi *Flaviviridae*. Jedná se o obalený RNA virus blízce příbuzný dalším flavivirům, např. viru klíšťové encefalitidy, žluté zimnice nebo dengue. Jeho přenašečem jsou komáři rodu *Aedes*, především tropický druh *Aedes aegypti*. Existují dvě linie viru Zika. Africká linie byla prozatím nalezena pouze v Africe. Virus, který způso-

bil současnou epidemií, je asijskou linií viru, k jeho rozšíření do Ameriky došlo pravděpodobně z východního Pacifiku. Virus Zika se přenáší na člověka štipnutím infikovaného komára, může se šířit i pohlavním stykem, ojediněle transfúzí krve.

Klinický obraz

Inkubační doba je 3-12 dní. Klinické příznaky trvají 4-7 dní. Virémie koreluje s obdobím klinických příznaků, virus může být přítomen v krvi až 10 dní před nástupem symptomů. V případě asymptomatického průběhu je rovněž po dobu několika dní přítomna virémie. Typické příznaky horečky Zika jsou zvýšená teplota, kožní vyrážka, únava, myalgie, artralgie, retroorbitální bolest a konjunktivitida.

Vzácně je infekce virem Zika komplikována syndromem Guillain Barré (GBS), riziko je udáváno v rozsahu 1:5000 až 1:100.

V případě infekce těhotných žen vyvolává v. Zika zvýšené riziko malformací plodu, a to až ve 29 %. Typickými projevy jsou mikrocefalie, ventrikulomegalie, hypoplazie thalamu, mozečku, mozkového kmene, ageneze corpus callosum, kalcifikace mozku, poruchy gyrifikace, chorioretinitida, hypoplazie očního nervu, katarakta a arthrogrypóza.

Tab. 1. Maximální prokázaná doba positivity RNA viru Zika v tělesných tekutinách

	pozit. RT-PCR
Krev	15 dní
Krev u těhotných	53 dní
Moč	39 dní
Sliny	91 dní
Sperma	188 dní
Cervikální hlen	11 dní
Mateřské mléko	8 dní

Laboratorní diagnostika

K přímému průkazu se používá rutinně metoda RT-PCR. Má význam pouze u symptomatických osob v prvních dnech příznaků – krev do 7. dne, moč do 14. dne. Používáme metody panflavi (semi-nested real-time PCR) s amplifikací univerzální sekvence genu NS5 a následnou sekvenční identifikací nebo druhově specifické komerční soupravy.

Protilátky IgM se objevují nejdříve 3. den od nástupu příznaků a vymizí do 3 měsíců. Protilátky IgG nastupují o 1-2 dny později než IgM, ale přetr-

vávají dlouhodobě. Pro stanovení IgG a IgM se využívá metoda ELISA nebo nepřímá imunofluorescence. ELISA soupravy založené na NS-1 antigenu mají výrazně zredukovanou zkříženou reaktivitu oproti soupravám s nativním antigenem, ovšem za cenu nižší citlivosti. Jako konfirmační metodu využíváme virus neutralizační test (VNT) s použitím kmene viru Zika MR766, a buněčných linií CV-1 nebo PS.

Doporučený postup při vyšetření

Přímý průkaz viru provádíme pouze u symptomatických osob.

Laboratorní vyšetření asymptomatických osob má opodstatnění jen u těhotných žen, jejich sexuálních partnerů a párů plánujících graviditu.

U asymptomatických osob provádíme pouze vyšetření protilátek v séru (IgG, IgM, VNT), a to z krve odebrané nejdříve za 3 týdny po návratu z endemické oblasti.

Až do obdržení definitivních negativních výsledků je nutno dodržovat opatření pro zabránění sexuálního přenosu nákazy, tedy sexuální abstinenci nebo pohlavní styk s kondomem.

Pokud cestovatelé z endemických oblastí laboratorní vyšetření nepodstoupí, je doporučena doba ochranných opatření minimálně 6 měsíců po návratu. Totéž platí i pro osoby s pozitivním výsledkem vyšetření.

Doporučené diagnostické postupy v různých situacích jsou shrnuty v tabulce 2:

Tab. 2.

Situace	Vyšetření
≤7 dní od nástupu příznaků	RT-PCR krev, moč
IgG, IgM, VNT	53 dní
8-14 dní od nástupu příznaků	RT-PCR moč
IgG, IgM, VNT	91 dní
>15 dní od nástupu příznaků	IgG, IgM, VNT
asymptomatické osoby	IgG, IgM, VNT, odběr krve nejdříve za 3 týdny po návratu
muž s prokázanou infekcí	RT-PCR sperma (opakovaně)

Výsledky

V období 2-10/2016 jsme vyšetřili 227 vzorků metodou RT-PCR. Pozitivních

bylo 12 vzorků od 8 pacientů - 4 krve, 6 močí a 2 vzorky spermatu. Na protilátky IgG a IgM a VNT bylo vyšetřeno 769 vzorků krve. Akutní infekce virem Zika byla prokázána u 16 pacientů, z nich 7 na základě positivity RT-PCR, u zbývajících na základě pozitivní serologie. Výsledky pacientů s akutní infekcí při prvním odběru shrnuje tabulka 3:

Tab. 3.

Č.	Pohlaví	Věk	PCR-krev	PCR-moč	IgM/ELISA	IgG/ELISA	VNT
1.	F	38	N	x	P	N	P
2.	F	43	N	x	H	N	H
3.	F	49	P	P	N	N	H
4.	M	58	N	P	P	N	P
5.	M	44	N	N	P	H	P
6.	M	41	N	x	P	P	P
7.	F	42	x	x	P	P	P
8.	M	33	N	N	P	H	P
9.	F	64	P	x	P	N	P
10.	F	43	N	P	N	N	P
11.	M	41	P	N	N	N	P
12.	M	31	N	x	P	P	P
13.	M	26	N	N	P	N	P
14.	F	31	N	N	N	N	P
15.	F	23	N	N	P	P	P
16.	M	Neuv.	P	x	N	N	H

Vysvětlivky: P-pozitivní, H-hraniční, N-negativní, x-nevyšetřeno

Závěr

Laboratorní diagnostika infekcí virem Zika musí být komplexní a opírá se o přímé i nepřímé metody průkazu infekce. Metoda RT-PCR je vzhledem ke krátké době virémie vyhrazena pouze pro akutní symptomatické infekce a vždy musí být doplněna i sérologickým vyšetřením včetně VNT. Použité ELISA soupravy mají díky použití NS-1 antigenu vysokou specifitu, avšak potvrdila se nižší citlivost těchto testů, které musí proto být vždy doplněny i o VNT, který je citlivější metodou ve srovnání s testy ELISA.

Literatura uveřejněna v elektronické verzi na www.medila.cz

MUDr. Hana Zelená,

Mgr. Jakub Mrázek

**Národní referenční laboratoř pro arboviry,
Centrum klinických laboratoří Zdravotního
ústavu se sídlem v Ostravě**

Diagnostická glykémie

Aktuální poznámky k vyšetřování diagnostické glykémie (i v rámci zátěžových testů oGTT)

Pro diagnostiku diabetes mellitus (DM)

je zásadní opakované stanovení lačné glykémie s dodržением všech nutných podmínek preanalytické fáze. Opakovaný záchyt glykémie na lačno větší než

7,0 mmol/l s maximální chybou stanovení 2 % (viz aktualizované Doporučení České společnosti klinické biochemie ČLS JEP a České diabetologické spo-

lečnosti ČLS JEP z roku 2016) je diagnostické pro DM.

Aktuální doporučení pro preanalytickou fázi krevních vzorků pro stanovení diagnostické glukózy zavádí nutnost zajištění stability krevních vzorků (odběr žilní plazmy) odběrem do zkumavek se stabilizátory glukózy (NaF, EDTA) a nově s požadovaným pH = 5,7, které zajišťuje přidavek citrátu (NaF + EDTA + citrát). Za těchto okolností lze zabránit poklesu glukózy ve vzorcích krve, který probíhá již v první hodině po odběru.

Princip eliminace vlivu glykolýzy ve vzorcích odebrané krve

Glykolýza snižuje významně koncentraci glukózy ve vzorcích odebrané krve. Standardně se pro odběr žilní nesrážlivé krve pro stanovení glukózy dosud používají zkumavky s kombinací antiglykolytického činidla NaF a antikoagulačního činidla EDTA. Inhibice glykolýzy přidáním citrátu sodného a kyseliny citronové. Podstatou zlepšení je snížení pH v odběrové směsi na hodnotu 5,3 až 5,9. Enzymy závislé na pH, které způsobují glykolýzu ihned po odběru (hexokináza a fosfofruktokináza), jsou deaktivovány nízkým pH citrátu, zatímco fluoridy deaktivují jen enolázu (fosfopyruvát hydratáza), která je téměř na konci glykolytické metabolické cesty.

Dle publikovaných studií dochází k významnému poklesu glykémie již v první hodině po odběru, a proto odborné společnosti ČSKB a ČDS doporučily pro účely diagnostické provádět vyšetření glukózy z plazmy s antiglykolytickou

přísadou NaF + EDTA + citrát.

Z provedeného laboratorního srovnání mezi stanovením glykémie z plazmy s NaF + EDTA bez přidavku citrátu a plazmy se stabilizátory NaF + EDTA + citrát vyplývá, že glykémie stanovené v plazmě s účinným stabilizátorem mohou být vyšší až o 17 % v závislosti na ostatních faktorech (počtu krvinek, zánětlivé situaci apod).

Pro všechny níže uvedené případy vyšetření glykémie z plazmy žilní krve je nutné považovat stanovení glykémie za glykémii diagnostickou a v obou laboratořích AXIS-CZ a MeDiLa i v odběrových centrech jsou pro tyto účely používány speciální odběrové zkumavky s NaF + EDTA + citrát.

Za diagnostický účel považujeme vždy vyšetření glykémie v rámci oGTT, proto při provádění oGTT v odběrových centrech obou laboratoří jsou používány právě tyto nové zkumavky se všemi antiglykolytickými přísadami.

Glukózový toleranční test (oGTT)

Orální glukózový toleranční test se používá k potvrzení diagnózy diabetes mellitus v případě, že diagnóza není jednoznačně potvrzena nálezem FPG (plazmatická koncentrace glukózy v žilní krvi nalačno) vyšší než 7,0 mmol/l. Jde jednak o stavu IFG (zvýšená glykémie nalačno) s hodnotami FPG 5,6 až 7 mmol/l, jednak v situacích s FPG nižší než 5,6 mmol/l, při nichž bylo vysloveno podezření na poruchu tolerance glukózy z předchozích vyšetření nebo jedná-li se o jedině se zvýšeným rizikem vzniku diabetu.

Provedení a vyhodnocení

Podle doporučení WHO lze oGTT doporučit jako doplňující diagnostickou zkoušku v případech, kdy se hodnota FPG pohybuje v intervalu 5,6 až 7,0

mmol/l. oGTT se však doporučuje k potvrzení diagnózy prediabetu a slouží k diagnóze gestačního diabetu.

Rozhodovací meze

Koncentrace plazmatické glukózy v plazmě žilní krve po 2 hodinách po zátěži 75 g glukózy.

Je-li koncentrace glukózy < 7,8 mmol/l - vyloučení diabetu mellitu.

Je-li koncentrace glukózy mezi 7,8 až 11,0 mmol/l - porušená glukózová tolerance.

Je-li koncentrace glukózy ≥ 11,1 mmol/l - Diabetes mellitus.

K vyslovení diagnózy musí být překročení rozhodovacího limitu potvrzeno opakovaně.

oGTT u dětí

U dětí se standardně (dle WHO i ADA) počítá použitá dávka glukózy pro oGTT 1,75 g/kg tělesné hmotnosti do maxima 75 gramů.

oGTT a diagnostika gestačního diabetu

Používá se zátěž 75 g glukózy a hodnotí se koncentrace glukózy v plazmě před zátěží, 1 a 2 hodiny po zátěži. Gestační diabetes je laboratorně diagnostikován, je-li dosaženo aspoň jednoho ze tří uvedených kritérií:

- FPG ≥ 5,1 mmol/l
- P-glukóza po 1 hodině ≥ 10,0 mmol/l
- P-glukóza po 2 hodinách ≥ 8,5 mmol/l

oGTT se provádí ve 24. - 28. týdnu gravidity u všech těhotných žen, u nichž byl screening GDM na začátku těhotenství negativní.

**MUDr. Jana Doležalová,
Mgr. Jakub Kovařík
MeDiLa spol. s r.o., Pardubice**

Aktuality

Již tradičně připravujeme pro naše lékaře seminář. Ten se uskuteční 25. 4. 2017 nově v hotelu Černigov. Jako přednášející se představí kapacity ve svých oborech například prof. MUDr. Antonín Jabor, CSc. (IKEM), který si připravil velice zajímavou přednášku Biochemické markery zánětu a sepsy.

Začátkem tohoto roku naše laboratoře provedly renovaci nevyhovujících skříní pro sběr odběrového materiálu na poliklinikách v Malšovicích a v ulici Štefánikova. Toto opatření vedlo k výraznému zlepšení kvality zabezpečení odebraného materiálu.

Laboratoř AXIS pro pacienty zrekonstruovala odběrovou místnost na poliklinice 3. Pro zvýšení komfortu byl pořízen nový nábytek a místnost byla nově vymalována.

Laboratoř AXIS se zajímá i o dobročinné aktivity. Sponzorským darem se podílela na pořízení automobilu pro Centrum rané péče Lira v Hradci Králové. Centru rané péče přejeme, aby automobil sloužil co nejlépe při jejich dobrosrdečné práci.

Laboratoř MEDILA Hradec Králové v lednu zavedla novinku v oblasti diagnostiky Troponinu I. Po dlouhém rozhodování jsme upustili od vyšetřování této metody na analyzátoru AIA (Medesa) a přešli jsme na přesnější metodu stanovení Troponinu I na analyzá-

toru Architect (Abbott). Stejným způsobem vyšetřuje například renomované výzkumné pracoviště IKEM v Praze.

Naše laboratoře sportují! Obě laboratoře se v letošním roce podílí značnou měrou na sportovních akcích. Laboratoř AXIS aktivně podporuje Volejbalový klub Hradec Králové, z.s.

MEDILA podporuje zdravý pohyb a rozhodla se podpořit běžce. Pro rok 2017 se opět stala partnerem akcí, pořádaných společností SportViso na území východních Čech.

Těšíme se na shledání na některých akcích podporovaných našimi laboratořemi.

Martin Klein



Pardubice, Štrossova 239, 530 03 Pardubice - areál „Veteriny“
www.medila.cz; tel. 800 737 304; e-mail: pardubice@medila.cz

Hradec Králové, II. poliklinika, Slezské předměstí, Bratři Štefanů 895
www.medila.cz; tel. 800 737 305; e-mail: hradec.kralove@medila.cz

AXIS - CZ Hradec Králové, s.r.o.
Poliklinika III, Třída Edvarda Beneše 1549, Hradec Králové, PSČ 500 12
www.axis-cz.cz; e-mail: info@axis-cz.cz
tel. 800 611 611; +420 495 260 374; +420 606 636 023; +420 495 260 373

Laboratorní diagnostika infekcí virem Zika

Národní referenční laboratoř pro arboviry, Centrum klinických laboratoř Zdravotního ústavu se sídlem v Ostravě

Reference

1. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46(5):509–20
2. Dick GW. Zika virus II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46 (5):521–34
3. Macnamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1954;48(2):139–45. Epub 1954/03/01
4. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009;360:2536
5. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *Lancet* 2016; 387:2125.
6. Gatherer D, Kohl A. Zika virus: a previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. *J Gen Virol* 2016; 97:269
7. Faria NR, Azevedo Rdo S, Kraemer MU, et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science* 2016; 352:345
8. National Environment Agency (Singapore). Zika cases & clusters [Internet]. National Environment Agency (Singapore); 2016. Available from: <http://www.nea.gov.sg/public-health/vector-control/overview/zika-cases-clusters>.
9. 32. Queensland Health (Australia). Quarterly report - Overseas acquired mosquito borne diseases in Queensland [Internet]. Brisbane, AU: Queensland Government; 2016. Available from: <https://www.health.qld.gov.au/publications/clinical-practice/guidelines-procedures/diseases-infection/surveillance/reports/mosquito-borne/mbd-report-quarterly.pdf>
10. Florida Department of Health. Department of Health daily Zika update - October 21, 2016 [Internet]. Tallahassee, FL: Florida Department of Health; 2016. Available from: <http://www.floridahealth.gov/newsroom/2016/10/102116-zika-update.html>
11. Diallo D, Sall AA, Diagne CT, Faye O, Faye O, et al. (2014) Zika Virus Emergence in Mosquitoes in Southeastern Senegal, 2011. *PLoS ONE* 9(10): e109442. doi:10.1371/journal.pone..
12. Lanciotti RS, Lambert AJ, Holodniy M, Saavedra S, Signor Ldel C. Phylogeny of Zika Virus in Western Hemisphere, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2016 May;22(5):933–5.
13. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/factsheet-health-professionals/Pages/factsheet_health_professionals.aspx
14. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastere S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barre Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet.* 2016;387(10027):1531–1539. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00562-6
15. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(14).
16. Dirlikov E, Ryff KR, Torres-Aponte J, Thomas DL, Perez-Padilla J, Munoz-Jordan J, et al. Update: Ongoing Zika Virus Transmission—Puerto Rico, November 1, 2015–April 14, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(17):451–5. doi: 10.15585/mmwr.mm6517e2 .
17. Meaney-Delman D, Oduyebo T, Polen KN, White JL, Bingham AM, Slavinski SA, et al. Prolonged detection of Zika virus RNA in pregnant women. *Obstet Gynecol.* Epub 2016 Jul 29.
18. Brasil P, Pereira JP Jr., Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro—Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2016. E-pub ahead of print. doi: 10.1056/NEJMoa1602412
19. Klase ZA, Khakina S, Schenider ADB, Callahan MV, Glasspool-Malone J, Malone R. Zika Fetal Neuropathogenesis: Etiology of a Viral Syndrome. *PLoS Negl Trop Dis* 2016 Aug; 10(8): e0004877 doi: 10.1371/journal.pntd.0004877
20. Mansuy JM, Dutertre M, Mengelle C, et al. Zika virus: high infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen? *Lancet Infect Dis* 2016; 16:405.
21. Nicastrì E, Castilletti C, Liuzzi G, Iannetta M, Capobianchi M, Ippolito G. Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016. *Euro Surveill* [Internet]. 2016; 21(32). Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=22554#aff1>
22. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* [Internet]. 2014; 19(13):[pii=20751 p.]. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20751>
23. Freour T, Mirallie S, Hubert B, Spingart C, Barriere P, Maquart M, et al. Sexual transmission of Zika virus in an entirely asymptomatic couple returning from a Zika epidemic area, France, April 2016. *Euro Surveill* [Internet]. 2016; 21(23). Available from: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V21N23/art22500.pdf>
24. D'Ortenzio E, Matheron S, Yazdanpanah Y, de Lamballerie X, Hubert B, Piorkowski G, et al. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. *N Engl J Med.* 2016 Jun 2;374(22):2195–8
25. Barzon L, Pacenti M, Berto A, Sinigaglia A, Franchin E, Lavezzo E, et al. Isolation of infectious Zika virus from saliva and prolonged viral RNA shedding in a traveller returning from the Dominican Republic to Italy, January 2016. *Euro Surveill* [Internet]. 2016; 21(10). Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21409>
26. Prisant N, Bujan L, Benichou H, Hayot P-H, Pavili L, Lurel S, et al. Zika virus in the female genital tract. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(9):1000–1.
27. Zhang F-C, Li X-F, Deng Y-Q, Tong Y-G, Qin C-F. Excretion of infectious Zika virus in urine [Correspondence]. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):641–2.
28. Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descoux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet.* 2016;387(10023):1051.
29. Pyke AT, Daly MT, Cameron JN, Moore PR, Taylor CT, Hewitson GR, Humphreys JL, Gair R. Imported Zika virus infection from the Cook Islands into Australia, 2014. *PLoS Curr.* 2014 Jun 2;6 PubMed PMID: 24944843
30. Tappe D, Rissland J, Gabriel M, Emmerich P, Gunther S, Held G, Smola S, Schmidt-Chanasit J. First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe, November 2013. *Euro Surveill.* 2014 Jan 30;19(4). pii: 20685. PubMed PMID: 24507467
31. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, Stanfield SM, Duffy MR. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008 Aug;14(8):1232–9. doi: 10.3201/eid1408.080287. PubMed PMID: 18680646; PubMed Central PMCID: PMC2600394
32. Faye O, Faye O, Diallo D, Weidmann M, Sall AA. Quantitative real-time PCR detection of Zika virus and evaluation with field-caught mosquitoes. *Virol J.* 2013 Oct 22;10:311. doi: 10.1186/1743-422X-10-311. PubMed PMID: 24148652; PubMed Central PMCID: PMC4016539
33. Scaramozzino N, Crance JM, Jouan A, DeBriel DA, Stoll F, Garin D. Comparison of flavivirus universal primer pairs and development of a rapid, highly sensitive heminested reverse transcription-PCR assay for detection of flaviviruses targeted to a conserved region of the NS5 gene sequences. *J Clin Microbiol.* 2001 May;39(5):1922–7. PubMed PMID: 11326014; PubMed Central PMCID: PMC88049.
34. Chao DY, Galula JU, Shen WF, Davis BS, Chang GJ. Nonstructural Protein 1-Specific Immunoglobulin M and G Antibody Capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assays in Diagnosis of Flaviviral Infections in Humans. *J. Clin. Microbiol.* February 2015 vol. 53 no. 2 557–566
35. Zelena H, Januska J, Raszka J. Micromodification of virus-neutralisation assay with vital staining in 96-well plate and its use in diagnostics of Tahyna virus infections. *Epidemiol Mikrobiol Immunol* 2008 Aug;57(3):106–10.

MUDr. Hana Zelená, Mgr. Jakub Mrázek

BULLETIN - PŘÍLOHA

Mechanismus úhrady zdravotní péče poskytované praktickými lékaři, gynekology a ambulantními specialisty v ambulantních zdravotnických zařízeních ve vazbě na vyhlášku MZ ČR č. 348/2016.

Dále uváděné mechanismy úhrad za péči poskytovanou v roce 2017 v ambulantních zařízeních vychází ze znění vyhlášky MZ ČR č. 348/2016, tzv. úhradové vyhlášky pro rok 2017 (dále jen ÚV 2017). Mechanismus úhrady uvedený v ÚV 2017 je zdravotní pojišťovna (dále jen ZP) povinna aplikovat, pokud se poskytovatel ambulantní péče (PZS) a ZP za podmínek dodržení zdravotně pojistného plánu dané zdravotní pojišťovny (§ 17 odst.5 zák.48/1997) nedohodnou jinak.

Praktičtí lékaři pro dospělé, praktičtí lékaři pro děti a dorost (dále jen PL)

Mechanismu úhrady je stanoven v př. 2 ÚV 2017. Oproti roku 2016 nedochází v mechanismu úhrady v roce 2017 k žádným zásadním změnám. V případě PL, kteří standardně registrují pojištěnce jednotlivých ZP, je úhrada za poskytnuté zdravotní služby realizována formou kombinované kapitačně výkonové platby.

Výše kapitační platby se vypočte podle počtu tzv. přepočtených pojištěnců příslušné ZP násobeného základní měsíční kapitační sazbou. Základní měsíční kapitační sazba se pohybuje od 48 Kč do 54 Kč, její výše pak závisí na rozsahu sjednané ordinační doby.

Přepočteným pojištěncem se přitom rozumí index, který vyjadřuje poměr nákladů na pojištěnce v příslušné věkové skupině vůči nákladům na pojištěnce ve věkové skupině 15 až 19 let. Výše indexu pro jednotlivé věkové skupiny je uvedena v bodě 9, část A), př. 2, ÚV 2017. Např.

- pojištěnec ve věkové skupině 5 až 9 let má index 1,80, a tudíž praktický lékař za něj obdrží každý měsíc úhradu ve výši kapitační sazba krát 1,8.
- pojištěnec ve věkové skupině 75 až 79 let má index 2,40, a tudíž praktický lékař za něj obdrží každý měsíc úhradu ve výši kapitační sazba krát 2,4.

Seznam zdravotních výkonů zahrnutých do kapitační platby je pak uveden v bodě 3, resp. 4, část A), př. 2, ÚV 2017.

Pokud PL pro dospělé provede v roce 2017 preventivní prohlídku (č. výkonu 01021 nebo 01022) alespoň u 30 % svých registrovaných pojištěnců ve věku od 40 do 80 let příslušné ZP, navyšuje se kapitační sazba o 0,50 Kč.

Pokud PL předloží ZP potvrzení, že zajišťuje lékařskou pohotovostní službu a že se účastnil alespoň 10 služeb v rámci lékařské pohotovostní služby podle § 110 zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, roční úhrada se navyší o částku ve výši $K \times 35\,000$ Kč, kde K je koeficient (uvedený v bodě 2, část A), př. 2, ÚV 2017) poměru počtu pojištěnců dané ZP v daném kraji.

Pro výkonovou část úhrady jsou pak použity tyto hodnoty bodů:

- 1,08 Kč/bod pro výkony nezahrnuté do kapitační platby, výkony za neregistrované pojištěnce a za zahraniční pojištěnce,
- 1,12 Kč/bod pro výkony č. 01021 (komplexní vyšetření PL), 01022 (opakované komplexní vyšetření PL) a výkony očkování č. 02100, 02105, 02125 a 02130,
- 1,14 Kč/bod pro výkony č. 02021 (komplexní vyšetření – dítě do 6 let), 02022 (opakované komplexní vyšetření – dítě do 6 let), 02031 (komplexní vyšetření – dítě nad 6 let), 02032 (opakované komplexní vyšetření – dítě nad 6 let),
- 0,90 Kč/bod pro výkony dopravy v návštěvní službě.

V místech, kde je možnost ZP zajistit poskytování hrazených služeb v oboru PL podstatně omezená a kde bylo na tyto služby ze strany ZP nejméně jednou

neúspěšně vyhlášeno konání výběrového řízení, ZP navýší PL, se kterým v roce 2017 uzavřela smlouvu, celkovou výši úhrady o 30 %.

Pokud má PL s ohledem na geografické podmínky menší počet přepočtených registrovaných pojištěnců příslušné ZP, než je 70 % celostátního průměrného počtu pojištěnců, a poskytování péče je nezbytné ke splnění povinností ZP podle § 46 odst. 1 zákona, ZP provede tzv. dorovnání kapitace, a to až do výše 90 % kapitační platby vypočtené na celostátní průměrný počet přepočtených registrovaných pojištěnců příslušné ZP. Na dorovnání se podílí ZP podílem, který odpovídá procentu jejich pojištěnců z přepočtených pojištěnců registrovaných tímto PL.

Regulační omezení

ÚV 2017 stanovuje pro PL tato regulační omezení:

- regulační omezení na objem předepsaných léčiv a zdravotnických prostředků (dále jen LP a ZdrP) s výjimkou pomůcek pro inkontinenci,
- regulační omezení na objem pomůcek pro inkontinenci,
- regulační omezení na vyžádanou péči v laboratorních odbornostech, v radiodiagnostice a za výkony 02230 (kvantitativní stanovení CRP) a 01443 (kvantitativní stanovení INR z kapilární krve), s výjimkou výkonů mamografického screeningu, screeningu karcinomu děložního hrdla a screeningu kolorektálního karcinomu,
- regulační omezení na vyžádanou péči v odb. 902 (fyzioterapie)

V případě praktických lékařů pro dospělé se sleduje a vyhodnocuje

1. průměrná úhrada předepsaných LP a ZdrP s výjimkou pomůcek pro inkontinenci

Pokud tato průměrná úhrada převyší 120 % celostátní průměrné úhrady roku 2016 a zároveň pokud objem PL předepsaných LP a ZdrP převyší 100 % objemu PL předepsaných LP a ZdrP v roce 2016, ZP stanoví regulační srážku ve výši odpovídající součinu 2,5 % z překročení průměrné úhrady a počtu přepočtených pojištěnců v roce 2017 za každé započaté 0,5 % překročení, nejvýše však 25 % z tohoto překročení.

2. průměrná úhrada předepsaných pomůcek pro inkontinenci

Pokud tato průměrná úhrada převyší 110 % celostátní průměrné úhrady v roce 2016 a zároveň pokud úhrada PL předepsaných pomůcek pro inkontinenci v roce 2017 převyší 100 % úhrady za pomůcky pro inkontinenci předepsaných PL v roce 2016, ZP stanoví regulační srážku ve výši odpovídající součinu 2,5 % z překročení průměrné úhrady a počtu přepočtených pojištěnců v roce 2017 za každé započaté 0,5 % překročení, nejvýše však 50 % z tohoto překročení.

3. průměrná úhrada za vyžádanou péči

Pokud tato průměrná hodnota převyší 120 % celostátní průměrné úhrady v roce 2016 a zároveň pokud úhrada za PL vyžádanou péči v roce 2017 převyší 100 % úhrady za PL vyžádanou péči v roce 2016, ZP stanoví regulační srážku ve výši odpovídající součinu 2,5 % z překročení průměrné úhrady a počtu přepočtených pojištěnců v roce 2017 za každé započaté 0,5 % překročení, nejvýše však 30 % z překročení.

4. průměrná úhrada za vyžádanou péči v odbornosti 902

Pokud tato průměrná úhrada převyší 120 % celostátní průměrné úhrady v roce 2016 a zároveň pokud úhrada za PL vyžádanou péči v odbornosti 902 v roce 2017 převyší 100 % úhrady za PL vyžádanou péči v odbornosti 902 v roce 2016, ZP stanoví regulační srážku ve výši odpovídající součinu 2,5 % z překročení průměrné úhrady a počtu přepočtených pojištěnců v roce 2017 za každé započaté 0,5 % překročení, nejvýše však 30 % z překročení.

V případě praktických lékařů pro děti a dorost se sleduje a vyhodnocuje

1. průměrná úhrada předepsaných LP a ZdrP s výjimkou pomůcek pro inkontinenci

Pokud tato průměrná úhrada převyší 120 % celostátní průměrné úhrady, ZP může stanovit regulační srážku až do výše 25 % z překročení.

2. průměrná úhrada předepsaných pomůcek pro inkontinenci

Pokud tato průměrná úhrada převyší 120 % celostátní průměrné úhrady, ZP může stanovit regulační srážku až do výše 25 % z překročení.

3. průměrná úhrada za vyžádanou péči

Pokud tato průměrná hodnota převyší 120 % celostátní průměrné úhrady, ZP může stanovit až do výše 25 % z překročení.

4. průměrná úhrada za vyžádanou péči v odbornosti 902

Pokud tato průměrná úhrada převyší 120 % celostátní průměrné úhrady, ZP může stanovit regulační srážku až do výše 25 % z překročení.

Podmínky pro zmírnění vypočtené regulační srážky platné jak pro praktické lékaře pro dospělé, tak i pro praktické lékaře pro děti a dorost:

- pokud PL doloží, že zvýšená průměrná úhrada za předepsané LP a ZdrP byla způsobena změnou výše nebo způsobu jejich úhrady, popřípadě v důsledku změn struktury ošetřených pojištěnců, ZP je povinna tuto skutečnost zohlednit.

Specifické podmínky pro zmírnění regulačního omezení na objem předepsaných LP a ZdrP v případě praktických lékařů pro dospělé:

- pokud PL vystaví v roce 2017 alespoň 50 % lékařských předpisů v elektronické podobě, použije se pro regulační omezení na předepsané LP a ZdrP hranice ve výši 101 % celkové úhrady za LP a ZdrP předepsané v roce 2016.

Príslušné regulační omezení nebude uplatněno, a to jak u PL pro dospělé, tak u PL pro děti a dorost, pokud:

- PL odůvodní nezbytnost poskytnutí hrazených služeb, na jejichž základě došlo k překročení průměrných úhrad

nebo

- celková úhrada za rok 2017 za příslušný druh péče (předepsané LP a ZdrP s výjimkou pomůcek pro inkontinenci, resp. pomůcky pro inkontinenci, resp. vyžádaná péče, resp. vyžádanou péči v odbornosti 902) nepřevyší předpokládanou výši úhrad na tento druh péče za 2017 vycházející ze zdravotné pojistného plánu příslušné ZP.

Príslušné regulační omezení nebude uplatněno u PL pro děti a dorost, pokud:

- komplexní náklady za rok 2017 u daného PL na jeho registrované pojištěnce příslušné ZP nepřekročí komplexní náklady na registrované pojištěnce daného PL v 2016.

Celková regulační srážka stanovená příslušnou ZP může být maximálně ve výši odpovídající 15 % celkové úhrady poskytnuté příslušnou ZP za kapitační platbu a za zdravotní výkony snížené o objem úhrady za zvlášť účtovaný materiál a zvlášť účtované léčivé přípravky za rok 2017.

Poznámka: Zásadní rozdíl mezi logikou regulačních omezení v případě PL pro dospělé a PL pro děti a dorost je ten, že u PL pro dospělé se sledují a vyhodnocují meziroční průměrné hodnoty daného PL za rok 2017 vůči průměrným hodnotám roku 2016, zatímco v případě PL pro děti a dorost se sledují a vyhodnocují průměrné hodnoty daného PL za rok 2017 vůči průměrným hodnotám roku 2017, čímž je a priori vyloučen vliv meziročních změn ve výši úhrad LP a ZdrP či vliv vstupu nových léků na trh, resp. vliv změny bodové hodnoty vyžádaných výkonů či meziroční změny hodnoty bodu, kterou se vyžádaná péče hradí.

Gynekologie a dětská gynekologie

Mechanismus úhrady je stanoven v př. 4 ÚV 2017. Oproti roku 2016 nedochází v mechanismu úhrady v roce 2017 k žádným zásadním změnám.

V případě gynekologie je úhrada za poskytnuté zdravotní služby realizována výkonovým způsobem s hodnotou bodu ve výši 1,08 Kč a s omezením ve výši 103,5 % průměrné úhrady na 1 uni-

kátního pojištěnce za rok 2015 vynáso-
benému počtem unikátních pojištěnců
v roce 2017.

Unikátním pojištěncem se rozumí pojiš-
těnec ošetřený či vyšetřený v konkrétní
odbornosti v příslušném období ales-
poň jednou, přitom není rozhodné, zda
se jedná o ošetření či vyšetření v rámci
vlastních zdravotních služeb nebo zdra-
votních služeb vyžádaných. Pokud byl
tento pojištěnec v konkrétní odbornosti
ošetřen či vyšetřen v příslušném období
vícekrát, zahrnuje se do počtu unikát-
ních pojištěnců pouze jednou.

ÚV 2017 zároveň stanovuje pro ZP po-
vinnost

- navýšit celkovou úhradu při splnění
podmínek stanovených ve smlouvě
mezi ZP a PZS stejným způsobem,
jaký byl realizován v roce 2015,
- zohlednit změnu nasmlouvaného
rozsahu péče (oproti roku 2015), po-
kud tato změna vede k nárůstu průměrné
úhrady. V tomto případě se
celková výše úhrady navýší o hod-
notu nově nasmlouvaných výkonů
včetně ZUM a ZULP, které se ocení
hodnotou bodu 1 Kč,
- zohlednit nárůst nákladů v důsledku
nárůstu počtu těhotných pojištěnek,
- zohlednit případy, kdy zvýšené průměrné
náklady na ZUM a ZULP byly
způsobeny změnou výše nebo způsobu
jejich úhrady, popřípadě v dů-
sledku změn struktury ošetřených či
vyšetřených pojištěnců.

Regulační omezení

ÚV 2017 stanovuje pro gynekologii tato
regulační omezení:

- regulační omezení na objem přede-
psaných léčiv a zdravotnických pro-
středků (dále jen LP a ZdrP),
- regulační omezení na vyžádanou
péči v laboratorních odbornostech,
v radiodiagnostice, s výjimkou výkonů
mamografického screeningu, scree-
ningu karcinomu děložního hrdla
a screeningu kolorektálního karci-
nomu a výkonu 95201 (vyšetření při-
tomnosti nukleové kyseliny vysoce
rizikových zypů HPV v cervikálním
stěru).

**V případě gynekologie se sleduje a vy-
hodnocuje:**

1. průměrná úhrada předepsaných LP a ZdrP

Pokud průměrná úhrada převyší
105 % průměrné úhrady roku 2015,
ZP stanoví regulační srážku ve výši
odpovídající součinu 2,5 % z pře-
kročení průměrné úhrady a počtu
unikátních pojištěnců v roce 2017
za každé započaté 0,5 % překročení,
nejvýše však 40 % z tohoto překro-
čení. Z výpočtu jsou vyloučeny ZdrP
schválené revizním lékařem
s úhradou vyšší než 15 000 Kč.

2. průměrná úhrada za vyžádanou péči

Pokud průměrná úhrada převyší
105 % průměrné úhrady roku 2015,
ZP stanoví regulační srážku ve výši
odpovídající součinu 2,5 % z pře-
kročení průměrné úhrady a počtu
unikátních pojištěnců v roce 2017
za každé započaté 0,5 % překročení,
nejvýše však 40 % z překročení.

Podmínky pro zmírnění vypočtené re- gulační srážky:

- v případě, že došlo v roce 2017 oproti
roku 2015 ke změně nasmlouvaného
rozsahu poskytovaných hrazených
služeb, ZP po dohodě s PZS průměr-
né úhrady za rok 2015 úměrně upraví,

Příslušné regulační omezení nebude uplatněno, pokud:

- PZS odůvodní nezbytnost poskytnutí
hrazených služeb, na jejichž zákla-
dě došlo k překročení průměrných
úhrad,
- pokud celková úhrada za příslušný
druh péče (předepsané LP a ZdrP,
resp. vyžádaná péče) nepřevyší před-
pokládanou výši úhrad na tento druh
péče za 2017 vycházející ze zdravot-
ního pojistného plánu příslušné ZP.

Celková regulační srážka stanovená
příslušnou ZP může být maximálně ve
výši odpovídající 25 % celkové úhrady
poskytnuté příslušnou ZP snížené o ob-
jem úhrady za zvlášť účtovaný materiál
a zvlášť účtované léčivé přípravky za rok
2017.

Ambulantní specialisté

Mechanismus úhrady je stanoven v př.
3 ÚV 2017. Oproti roku 2016 nedochází
v mechanismu úhrady v roce 2017
k žádným zásadním změnám.

V případě ambulantní specializované

péče poskytované ambulantními PZS je
úhrada za poskytnuté zdravotní služby
počítána pro každou smluvní odbor-
nost samostatně, a to výkonovým způ-
sobem s hodnotou bodu ve výši 1,03 Kč
a s omezením ve výši 103,5 % průměrné
úhrady na 1 unikátního pojištěnce za rok
2015 vynásobenému počtem unikátních
pojištěnců v roce 2017.

Při výpočtu konečné úhrady se navíc
zohledňuje objem úhrady poskytnu-
tý tzv. mimořádně nákladným unikát-
ním pojištěncům. Unikátní pojištěnec
je mimořádně nákladný, pokud úhrada
za výkony včetně ZUM a ZULP je rov-
na nebo překročí pětinasobek průměr-
né úhrady na 1 unikátního pojištěnce
v roce 2015. Zohlednění se přitom pro-
vádí jak v případě vyššího počtu mi-
mořádně nákladných pojištěnců, tak
i v případě nárůstu objemu péče na
mimořádně nákladné pojištěnce. K zo-
hlednění mimořádně nákladných pojiš-
těnců může dojít i při menším počtu mi-
mořádně nákladných pojištěnců v roce
2017 (oproti roku 2015), pokud se mezi
nimi vyskytne extra nákladný pojištěnec,
a v důsledku toho pak výkonová úhrada
za všechny mimořádně nákladné po-
jištěnce v roce 2017 převyší výkonovou
úhradu za mimořádně nákladné pojiš-
těnce v roce 2015.

ÚV 2017 zároveň stanovuje povinnost

- zohlednit nově nasmlouvané výkony
(oproti roku 2015), jejichž vlivem do-
jde v dané odbornosti k nárůstu průměrné
úhrady na jednoho unikátního
pojištěnce. V tomto případě se cel-
ková výše úhrady navýší o hodnotu
nově nasmlouvaných výkonů včetně
ZUM a ZULP, které se ocení hodno-
tou bodu 1,03 Kč.

Specifická zdravotní péče, která ne- podléhá omezení maximální úhradou.

- zdravotní péče v odbornostech 305
(psychiatrie), 306 (dětská a dorostová
psychiatrie), 308 (návykové nemoci)
a 309 (sexuologie) vykazovaná s vý-
kony odbornosti 910 (psychoterapie)
společně s ošetřovacím dnem denního
stacionáře, je hrazena výkonově
s hodnotou bodu 1,08 Kč,
- zdravotní péče v odbornosti 901 (kli-
nická psychologie) nebo v odbornos-
ti 931 (dětská psychologie) je hrazena
výkonově s hodnotou bodu 1,08 Kč,
- hemodialyzační péči, kromě výkonů

č. 18530 a 18550, je hrazena výkonově s hodnotou bodu 0,91 Kč,

- hemodialyzační péče - výkony č. 18530 a 18550 - je hrazena výkonově s hodnotou bodu 0,76 Kč,
- zdravotní péče v odbornosti 927 (ortoptista), v odbornosti 905 (zrakový terapeut) a v odbornosti 919 (adikolog) je hrazena výkonově s hodnotou bodu 1,00 Kč,
- výkony č. 43311, 43313, 43315, 43613, 43617, 43627, 43629, 43633 vykázané v odbornosti 403 (radiční onkologie) jsou hrazeny výkonově s hodnotou bodu 0,68 Kč,
- výkony č. 43652 a 43653 vykázané v odbornosti 403 (radiční onkologie) jsou hrazeny výkonově s hodnotou bodu 1,00 Kč,
- výkony č. 75347, 75348 a 75427 v odbornosti 705 (oftalmologie) jsou hrazeny výkonově s hodnotou bodu 0,68 Kč,
- výkony č. 15101, 15103, 15105, 15107, 15440, 15445 a 15950 vykázané v souvislosti se screeningem karcinomu kolorekta v odbornosti 105 (gastroenterologie) jsou hrazeny výkonově s hodnotou bodu 1,03 Kč,
- výkony novorozeneckého screeningu č. 73028 a 73029 vykázané v odbornosti 701 (otorinolaryngologie) nebo 702 (audiologie a foniatrie) jsou hrazeny výkonově s hodnotou bodu 1,00 Kč.

Regulační omezení

ÚV 2017 stanovuje pro ambulantní specializovanou péči níže uvedená regulační omezení. Tato regulační omezení se přitom počítají pro každou odbornost samostatně:

- regulační omezení na objem poskytnutých ZULP a ZUM v případě zdravotní péče, která nepodléhá omezení maximální úhradou, s výjimkou LP označených symbolem „S“ podle § 39 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb. a s výjimkou ZdrP schváleného revizním lékařem,
- regulační omezení na objem předepsaných léčiv a zdravotnických prostředků (dále jen LP a ZdrP),
- regulační omezení na vyžádanou péči v laboratorních odbornostech, v radiodiagnostice, s výjimkou výkonů mamografického screeningu, screeningu karcinomu děložního hr-

dla a screeningu kolorektálního karcinomu.

V případě ambulantní specializované péče se sleduje a vyhodnocuje:

1. průměrná úhrada poskytnutých ZULP a ZUM

Pokud průměrná úhrada převyší 102 % průměrné úhrady roku 2015, ZP stanoví regulační srážku ve výši odpovídající součinu 2,5 % z překročení průměrné úhrady a počtu unikátních pojištěnců v roce 2017 za každé započaté 0,5 % překročení, nejvýše však 40 % z tohoto překročení.

2. průměrná úhrada předepsaných LP a ZdrP

Pokud průměrná úhrada převyší 102 % průměrné úhrady roku 2015, ZP stanoví regulační srážku ve výši odpovídající součinu 2,5 % z překročení průměrné úhrady a počtu unikátních pojištěnců v roce 2017 za každé započaté 0,5 % překročení, nejvýše však 40 % z tohoto překročení.

3. průměrná úhrada za vyžádanou péči

Pokud průměrná úhrada převyší 102 % průměrné úhrady roku 2015, ZP stanoví regulační srážku ve výši odpovídající součinu 2,5 % z překročení uvedené průměrné úhrady a počtu přepočtených pojištěnců v roce 2017 za každé započaté 0,5 % překročení, nejvýše však 40 % z překročení.

Podmínky pro zmírnění vypočtené regulační srážky:

- v případě, že došlo v roce 2017 oproti roku 2015 ke změně nasmlouvaného rozsahu poskytovaných hrazených služeb, ZP po dohodě s PZS průměrné úhrady za rok 2015 úměrně upraví,
- pokud PZS vystaví v roce 2017 alespoň 50 % lékařských předpisů v elektronické podobě, použije se pro regulační omezení na předepsané LP a ZdrP hranice ve výši 105 % úhrady za LP a ZdrP předepsané v roce 2015.

Příslušné regulační omezení nebude uplatněno, pokud:

- PZS odůvodní nezbytnost poskytnutí

hrazených služeb, na jejichž základě došlo k překročení průměrných úhrad,

- pokud celková úhrada za příslušný druh péče (ZULP a ZUM poskytnutý v rámci ambulantní specializované péče, předepsané LP a ZdrP, resp. vyžádaná péče) nepřevyší předpokládanou výši úhrad na tento druh péče za 2017 vycházející ze zdravotné pojistného plánu příslušné ZP,
- z regulačního omezení jsou vyloučeny odbornosti 305, 306, 308 a 309.

Celková regulační srážka stanovená příslušnou ZP může být maximálně ve výši odpovídající 15 % celkové úhrady poskytnuté příslušnou ZP snížené o objem úhrady za zvlášť účtovaný materiál a zvlášť účtované léčivé přípravky za rok 2017. Příslušná ZP může uplatnit regulační srážku pouze za podmínky, že do 30. 4. 2017 sdělí příslušnému PZS referenční hodnoty, tj. průměrnou úhradu za poskytnutý ZULP a ZUM, průměrnou úhradu předepsaných LP a ZdrP a průměrnou úhradu za vyžádanou péči za rok 2015.

**RNDr. Marcela Ambrožová,
STAPRO s.r.o., Pardubice**



Milí čtenáři,
s koncem jara a vydáním letošního druhého čísla Bulletinu se můžeme těšit na zajímavé články. Prosluněné dny vybízejí k zastavení

se během vysokého pracovního nasazení. V nadcházejícím období letních prázdnin Vám přeji plno nezapomenutelných zážitků strávených s Vašimi blízkými. Odpočati a plni elánu se vraťme do pracovního procesu, který zkvalitňuje a usnadňuje péči o lidské zdraví.

Mgr. Soňa Halbršátová
vedoucí úseku core laboratoře,
Laboratorní a diagnostické
centrum MeDiLa, Žamberk

Témata obsahu

Biochemické markery zánětu a sepse

Spánková medicína

Laktózový test

PŘÍLOHA – Novinky
v diagnostice karcinomu
prostaty

Elektronickou verzi Bulletinu
naleznete na www.medila.cz.

... vše pro ordinaci
www.medilaeshop.cz

Biochemické markery zánětu a sepse

Definice sepse

V roce 2017 uplyne 25 let od nejvíce citované definice sepse, kterou publikovaly jako konsensus dvě významné společnosti: American College of Chest Physicians a Society of Critical Care Medicine (Bone R. C. et al., Chest, 1992;101:1644-1655). Podstatnou a dosud stále používanou částí této definice byla charakteristika SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome, Syndrom systémové zánětlivé odpovědi), jehož přítomnost ukazovala pozitivitu nejméně dvou známek z následujících kritérií:

- tělesná teplota $<36^{\circ}\text{C}$ nebo $>38^{\circ}\text{C}$,
- tepová frekvence $>90/\text{min}$,
- dechová frekvence $>20/\text{min}$ nebo $\text{PaCO}_2 < 4.3 \text{ kPa}$,
- leukocyty v krvi $<4 \cdot 10^9/\text{l}$ nebo $>12 \cdot 10^9/\text{l}$ nebo více než 10 % nezralých neutrofilů (tyček).

Sepse byla definována jako situace, kdy je kombinace SIRS a současně prokázané nebo předpokládané infekce. Důležitou částí definice sepse je „předpokládaná infekce“, protože ne vždy se daří infekci prokázat, a to ani pomocí hemokultur nebo pomocí molekulárně

biologických postupů.

Dalším významným milníkem byla redefinice sepse v roce 2001 (publikováno o 2 roky později), kterou připravily dvě výše zmíněné společnosti a dále European Society of Intensive Care Medicine, American Thoracic Society a Surgical Infection Society (Levy M. M. et al., Intensive Care Med (2003) 29:530–538). Tato definice specificky uvádí dva nejvíce používané biomarkery zánětu a sepse – CRP a prokalcitonin, společně s dalšími diagnostickými kritérii sepse včetně parametrů pro posouzení orgánové dysfunkce).

Zásadní změnu přinesl panel expertů Sepsis-3 v roce 2016, kdy byla seps definována jako život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená dysregulovanou odpovědí hostitele na infekci (Singer et al., JAMA 2016;315(8):801-810). Důraz je v této definici kladen na skórovací systém SOFA (Sepsis-related nebo sequential organ failure assessment score), kdy akutní změna SOFA o 2 a více bodů, která je důsledkem infekce, znamená přítomnost orgánové dysfunkce. Skóre SOFA vychází z běž-

ně dostupných ukazatelů (oxygenační index, trombocyty, bilirubin, střední arteriální tlak, kreatinin, Glasgow coma scale) a monitoruje se opakovaně v průběhu pobytu pacienta na jednotkách intenzivní péče. Seps je tedy definována jako život ohrožující stav, který se objevuje při takové odpovědi organismu na infekci, která poškozuje jeho vlastní tkáně a orgány. Panel Sepsis-3 nedoporučil používat pojem těžká seps, ale pracuje s pojmem septický šok: podмножина sepse, při které související buněčné a metabolické abnormality jsou natolik vyjádřené, že podstatně zvyšují mortalitu. Pro identifikaci septického šoku stačí přítomnost persistující hypotenze vyžadující vazopresory k udržení středního arteriálního tlaku 65 torr a více a koncentrace laktátu nad 2 mmol/l navzdory adekvátní tekutinové resuscitaci. Zajímavou změnou bylo opuštění konceptu SIRS podle definice z roku 1991, který panel Sepsis-3 označil za neúčinný.

Imunopatogeneze sepse

Imunopatogeneze sepse je složitým komplexem dějů, kde klíčovou roli

na počátku hrají tzv. PAMPs (pathogen-associated molecular patterns, například lipopolysacharid bakterií) a DAMPs (damage- nebo danger-associated molecular patterns, například heat shock proteiny, hyaluronová kyselina). Následující imunitní odpověď je hlubokým zásahem do buněčného metabolismu, kdy se uplatňují děje jako je apoptóza, zánět, buněčná proliferace, pyroptóza, nekroptóza, mitofagie a další. Pro PAMPs a DAMPs existuje řada membránových i nitrobuněčných receptorů, které aktivují vrozenou (inát) imunitní odpověď a na jejímž konci mohou být měřené molekuly biomarkerů zánětu (Wiersinga WJ et al. Virulence. 2014 Jan 1;5(1):36-44). Zatímco na počátku patologického procesu je aktivace některých receptorů (sCD14ST, tj. solubilní CD14 subtyp, presepsin, STREM-1 neboli soluble triggering receptor expressed on myeloid cells), časově navazuje produkce cytokinů (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8) a na konci této dráhy je například CRP. Komplexnost procesů ukážeme na jednom příkladu: PAMPs/DAMPs poškodí mitochondrie, v poškozené mitochondrii vážne normální přenos elektronů, aktivují se kyslíkové radikály, aktivuje se inflammasom, vzniká systémový zánět s významnou produkcí prozánětlivých cytokinů a porucha metabolismu, projevující se inzulinovou rezistencí. Aby nedošlo k amplifikaci zánětlivého procesu a souvisejících poruch metabolismu, je poškozená mitochondrie „uklizená“ autofagií/mitofagií.

Biomarkery sepsse

Podle definice je biomarkerem jakýkoli záznam charakterizující vitální projevy. Panel Sepsis-3 klade důraz na používání systému SOFA, ale podobně lze zvažovat další laboratorní biomarkery pro orgánové poškození: troponiny, natriuretické peptidy, nové biomarkery akutního poškození ledvin, biomarkery systémové odpovědi, hemopoetického systému a další. Jedním ze zajímavých příspěvků je článek širokého autorského kolektivu s názvem Sepsis: a roadmap for future research (Cohen J. et al. Lancet Infect Dis. 2015 May;15(5):581-614).

C-reaktivní protein

CRP je nejvíce používaným biomarkerem zánětu, ale také nejméně specifickým. Zvyšuje se nejen při bakteriální infekci, ale v rámci SIRS (pooperační stav), u viróz, nádorových onemocnění a u dalších stavů. Při diagnostice je vhodnější sledování trendů, které mají lepší výpovědní hodnotu. Dynamika nárůstu hodnot je vysoká, ale odpověď na infekci a SIRS je poměrně pozdní. CRP rozhodně neodliší SIRS a sepsi, další limitaci představuje hepatální selhání a částečně i vliv dialýzy. Výhodou je možnost využívání systému POCT

(point-of-care testing), ovšem za předpokladu, že si lékař zvolí kvalitní přístroj (ne všechny produkty na trhu v ČR jsou vhodné).

Prokalcitonin

PCT byl označován za diagnostický biomarker sepsse. Produkce PCT se zvyšuje v řadě tkání v rámci odpovědi na infekci, jde o extrathyreoidální syntézu prokalcitoninu, který není dále konvertován na hormon kalcitonin. Také PCT není ideálním biomarkerem sepsse, zvyšuje se v rámci SIRS podobně jako CRP, ale na rozdíl od CRP je prokalcitonin u části pacientů schopen odlišit SIRS a sepsi. V literatuře také není uváděna jednotná cut-off hodnota pro diagnostiku sepsse, pohybuje se obvykle mezi 0,5 a 2,0 $\mu\text{g/l}$. PCT má nicméně lepší výpovědní hodnotu než CRP, lze ho použít pro podporu rozhodování o zahájení a ukončení antibiotické terapie a je uspokojivým prediktorem mortality v intenzivní péči. Dynamika nárůstu hodnot je vysoká. Není ovlivněn dialýzou, ale limitaci jeho použití představuje aplikace antithymocytárního globulinu u pacientů po transplantaci, kdy dochází k extrémním nárůstům koncentrace PCT v krvi, aniž by šlo o infekci. Možnost stanovení v rámci POCT není dostupná.

Leukocyty

Leukocyty jsou tradičním ukazatelem zánětu, ale jsou zcela nespecifické. Jsou sice součástí tradičního posouzení přítomnosti SIRS, ale mají malou dynamiku hodnot, nepřispívají k odlišení SIRS a sepsse. Přestože je stanovení možné pouze v laboratoři, získání dalších parametrů bílé i červené krevní řady a trombocytů je potřebné prakticky u každého pacienta v těžším stavu.

Presepsin

Solubilní CD14 subtyp, presepsin, je novým kandidátním biomarkerem sepsse. Výhodou je, že stojí na počátku imunitní reakce, protože při vazbě lipopolysacharidů bakterií na toll-like receptory je CD14 součástí membránového vazebného komplexu. Má dostatečně vysokou dynamiku hodnot, je více specifický než CRP, přispívá k odlišení SIRS a sepsse. Je více ovlivněn dialýzou než samotným poklesem glomerulární filtrace, což se vysvětluje aktivací monocytů/neutrofilů při styku s povrchy dialyzačních technologií. Výhodou je možnost stanovení v režimu POCT.

Interleukin 6

IL6 je opět časnější biomarker zánětu a sepsse, není specifický pro sepsi, výhodou je časný a dynamický nárůst koncentrací. Je v podstatě vždy vázán na laboratorní technologie a využití u hospitalizovaných pacientů.

Jak použít prokalcitonin, CRP a presepsin

Základním principem využití biomarkerů zánětu a sepsse je jejich dynamické sledování v čase. Vícenásobné odběry vedou samozřejmě k nárůstu indukované péče (CRP 149 – 274 bodů, presepsin 533 bodů, prokalcitonin 787 bodů, IL6 (resp. cytokin) 1038 bodů). Vždy je potřeba si uvědomit, že všechny biomarkery zánětu a sepsse mají nízkou pozitivní prediktivní hodnotu, tedy pozitivní výsledek přítomnosti infekce/sepsse nepotvrzuje, je pouze varovným signálem. Naproti tomu negativní prediktivní hodnota musí být u biomarkerů sepsse vysoká a negativní (nízký) výsledek přítomnosti infekce/sepsse zpochybňuje. Použití prokalcitoninu je možné při rozhodování o zahájení nebo ukončení terapie antibiotiky. Studie PRORATA prokázala snížení expozice antibiotikům o 23 % v případě, že byl prokalcitonin použit pro rozhodování, aniž by se zhoršila prognóza nemocných (Bouadma L. et al. Lancet, 2010;375: 463-474). Problematika použití biomarkerů zánětu a sepsse je stále živá. Testují se nové biomarkery, hledají se nové cesty využití biomarkerů existujících. Nelze očekávat, že by byl nalezen ideální biomarker sepsse. Co ale lze očekávat, je získání racionálních podkladů pro využívání až již budoucích, nebo současných biomarkerů.

Závěry

Biomarkery zánětu a sepsse nelze v současné době považovat za diagnostické, ale za podpůrné ukazatele. Není možné jejich univerzální použití, nejsou univerzální cut-off hodnoty. Je potřebné používat více biomarkerů a jejich koncentrace monitorovat v čase. Na počátku imunitní odpovědi jsou PAMPs a DAMPs, které spouštějí odpověď od receptorů přes interleukiny a chemokiny až k prokalcitoninu a reaktantům akutní fáze. Nová definice sepsse klade důraz také na biomarkery orgánových funkcí, které jsou dobře známe z intenzivní péče. Zůstává tedy základním pravidlem, že je nutné individuálně posuzovat pacienta pomocí klinických a laboratorních ukazatelů a jejich spektrum rozšiřovat tím více, čím těžší je stav pacienta nebo je horší jeho prognóza.

**Prof. MUDr. Antonín Jabor, CSc.,
MUDr. Janka Franeková, Ph.D.**

**Pracoviště laboratorních metod,
IKEM Praha**

Poruchy spánku v Institutu spánkové medicíny LDN Rybitví

Spánková medicína je neprávem opomíjena. Když si uvědomíme, že v životě každý člověk spí průměrně 6 až 8 hodin denně, tak pokud po většinu našeho života je spaní patologické, není se čemu divit, že to má svoje negativní zdravotní, ale i sociální a ekonomické následky.

Když pomineme nespavost, za kterou stojí většinou špatné usínací návyky, tak jistě nejčastější jsou poruchy dýchání ve spánku, které se vyskytují ve 2 % u žen a 4 % u mužů. Tato porucha se projevuje tím, že ve spánku má člověk zástavy dechu. Většina lidí se nedostaví pro zástavy dechu, ale pro chrápání, které obtěžuje okolí. Menší procento postižených již udává negativní důsledky – nevyspání, zvýšenou denní spavost, nevykonnost.

V průběhu spánku, kdy člověk nedýchá, dochází k vyplavování celé řady chemických látek, které zvyšují senzitivitu buněk k aktivaci a to má za následek fixaci vysokého krevního tlaku, zvýšené riziko vzniku infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a celou řadu metabolických důsledků ovlivňujících metabolismus hormonů, tuků a cukrů, spolupodílejících se na vzniku diagnóz s tím spojených.

Samozřejmostí je porušená architektura spánku, tj. nesprávné střídání jednotlivých fází spánku, mikroprobuzení, které zapříčiňuje nevyspání pacienta. Způsobuje zvýšenou denní spavost, která zhoršuje poruchu koncentrace a může způsobit např. usnutí za volantem motorového vozidla a zapříčinit tak dopravní nehodu s fatálními následky.

V našem Institutu spánkové medicíny LDN Rybitví jsme schopni pomocí dostupných nejmodernějších metod vyšetřit jakoukoli poruchu spánku dospělých. Specializujeme se na poruchy dýchání ve spánku a její následnou léčbu – neinvazivní plicní ventilací ve spánku.

Při vstupním vyšetření v naší poradně se provede rozhovor formou anamnézy, včetně spánkové anamnézy, jakými obtížemi pacient trpí, jaké má jiné přidružené choroby. Provede se vážení a měření pacienta, vyšetří se EKG, zhodnotí se vyšetření rentgenu hrudníku, vyšetření funkce plic (spirometrie) a stanoví se metoda, kterou lze prokázat nebo vyloučit předpokládanou poruchu spánku. Nedílnou součástí vstupního vyšetření je dotazníkové šetření k ověření zvýšené denní spavosti (Epworthská škála spavosti), kdy pacient odpoví, s jakou pravděpodobností v jednotlivých situacích usíná.

Již po vstupním vyšetření jsou pacientovi dána doporučení, která mohou vést ke zlepšení nebo zmírnění poruch spánku – dodržování spánkové hygieny a nejčastěji doporučovaná je redukce

hmotnosti, neboť hmotnost je významným faktorem přispívajícím ke vzniku zástav dechu.

Druhá fáze vyšetřování je vlastní monitorace spánku. K tomu slouží metoda polygrafie používaná pro screening poruch dýchání ve spánku a polysomnografie, která dokumentuje všechny poruchy spánku.

Při polygrafickém vyšetření se měří průtok vydechovaného vzduchu, oxylčení krve, dechové úsilí na hrudníku a břiše a to vše v závislosti na poloze těla v laboratorních podmínkách. Existuje vyšetření, které lze použít i v domácím prostředí, které především slouží k vyloučení či potvrzení závažné poruchy dýchání ve spánku, ale jedná se o vyšetření s určitými limity.

Při polysomnografickém vyšetření, které je nekomplexnějším vyšetřením, se kromě výše zmíněného snímá mozková aktivita, pohyby očních bulbů, pohyby brady a dolních končetin, kontinuální EKG monitorace a celý tento záznam je monitorován infrakamerovým systémem, neboť zde mohou být i jiné doprovodné patologické verbální či pohybové vzorce.

Po proběhlé monitoraci spánku následuje zhodnocení nočního záznamu spánku lékařem nebo diplomovaným spánkovým technikem. Na základě zhodnocení se stanoví nebo vyloučí porucha spánku a doporučí se další postup.

V případě průkazu poruchy dýchání ve spánku se stanovují indexy AHI – index, který stanovuje počet zástav dechu (apnoe) nebo snížení průtoku vzduchu dýchacími cestami (hypopnoe) za 1 hod, ODI – oxygenačně desaturační index – stanovuje počet desaturací (poklesů oxygenací) za 1 hod. a čas t 90 – tj. dobu strávenou v saturaci kyslíku pod 90 %.

Podle tíže choroby se jedná o mírný AHI 5- 14,9, středně těžký AHI 15-29,9 a těžký syndrom AHI > 30 spánkové apnoe. Zástava dechu ve spánku může mít etiologii obstrukční – nejčastější ale i centrální.

U některých pacientů s ohledem na komorbiditu (chronická obstrukční plicní nemoc, srdeční selhání, arytmie, obezita) je potřeba ještě provést vyšetření krevních plynů před spánkem a po něm, abychom zhodnotili i ventilační poruchu s akumulací CO₂ v krvi se vznikem respirační acidózy a podle toho zvolili správnou ventilační léčbu.

Je nutné zajištění ORL vyšetření, nejlépe ORL pracovištěm zabývajícím se spánkovou medicínou. Dle nálezu u pacienta v ORL oblasti a výsledku vyšetření noční monitorace spánku je možno zvolit léčbu chirurgickou nebo ventilační.

Ventilační léčba je indikována při průkazu minimálně středně těžké poruchy dýchání ve spánku.

Léčbu neinvazivní plicní ventilací zahajujeme titrací léčby přístroji v režimu CPAP – jednoúrovňová plicní ventilace, BiPAP – dvouúrovňová plicní ventilace nebo řízená ventilace, a to buď časově (BIPAP ST) nebo objemově řízená ventilace (AVAPS). Hledáme tak nejvhodnější a nejúčelnější léčbu poruchy dýchání ve spánku tak, aby byl pacient správně léčen a jeho porucha tak byla kompenzována. K tomu slouží i vhodný výběr obličejové masky a to buď nasální – na nos a nebo oronasální – na nos a ústa.

Po kompletaci výsledků z vyšetření a titrací je zpráva odeslána reviznímu lékaři pojišťovny a po schválení přístroje jej má pacient od pojišťovny zapůjčený a je zaškolen v používání přístroje.

Následně je pravidelně – minimálně 1x ročně sledován v poradně pro poruchy dýchání ve spánku, kde se hodnotí použití a efekt léčby.

V poslední době se množí procento obézních lidí, kteří mají tzv. syndrom hypoventilace - obezita a i tito jsou taktéž velmi ohroženi v důsledku nedostatečnosti oxylčení krve v průběhu spánku. Vyšetřovací postup a léčba je stejná jako u syndromu obstrukční spánkové apnoe. Redukce hmotnosti může významnou měrou ovlivnit průběh a důsledky zdravotního stavu těchto osob.

My si přejeme, aby bylo co nejvíce osob vyšetřeno a v případě nutnosti léčeno, neboť pouze tak můžeme všichni klidně spát.

MUDr. Michal Kopecký,
náměstek léčebné preventivní péče,
Léčebna dlouhodobě nemocných, Rybitví

Laktózový test

Aktuální poznámky k vyšetřování diagnostické glykemie (i v rámci zátěžových testů oGTT)

Laktózová intolerance, nesnášenlivost laktózy (mléčného cukru), je rozšířena po celém světě. Disacharid laktóza je přítomen pouze v mléce savců. Mateřské lidské mléko obsahuje 7,2 g/100 ml laktózy, kravské mléko obsahuje 4,7 g/100 ml. Pro správné využití laktózy je potřeba hydrolýzy enzymem laktázou, který se nachází ve sliznici tenkého střeva. Během dětství je laktóza vynikající zdroj energie v době rychlého růstu a během vývoje (Fojík P. et al: Laktózová intolerance, Practicus 3/2013).

K odhalení laktózové intolerance je možné využít zátěžový test. Vzhledem k tomu, že se jedná o zátěžový test, tedy invazivní vyšetření, je nutná indikace lékaře a seznámení pacienta s provedením testu a jeho riziky a vyjádření jeho informovaného souhlasu s testem resp. u dětí souhlas zákonného zástupce. Vyšetření je vhodné tam, kde pacient má po požití mléka plynatost, zácpu nebo průjem a bolesti břicha.

Laktózový toleranční test

Podáním standardní dávky laktózy a následným stanovením glukózy v krvi se zjišťuje tolerance organismu na laktózu. Laktóza je štěpena střevním enzymem laktázou na glukózu a galaktózu. Oba monosacharidy se vstřebávají a schopnost štěpit laktózu se tak projeví vze-

stupem glukózy v krvi. Při porušené toleranci laktózy je křivka krevní glukózy plochá.

Indikační oblasti

1. vyloučení/verifikace intolerance mléka a mléčných výrobků
2. osteoporóza (postmenopauzální, vyšší věk, při diabetu)
3. diferenciální diagnostika neinfekčních průjmů
4. doplňkové vyšetření při projevech dietního deficitu kalcia, kalciové malabsorpce

Příprava pacienta

Nemocný naposledy lehce večeří (do 20:00 hodin) a od té doby je nalačno. Test se zahajuje ráno mezi 6:00 až 8:00 hodinou.

Provedení funkčního testu

Provede se odběr žilní krve na stanovení diagnostické glukózy. Dospělým se poté podá 50 g laktózy rozpuštěné v 300 ml vody, dětem 50 g laktózy v 300 ml vody na 1 čtvereční metr tělesného povrchu. Roztok je nutné vypít během 10 minut. Nemocný dodržuje po vypití tělesný klid a nekouří. Odebírají se vzorky krve ve 30., 60., 90. a 120. minutě po vypití roztoku. Pro vyšetření se využívá stanovení glykemie ze žilní krve odebrané do zkumavek s citrátem s pH kolem 5,5 k zabránění glykolýzy.

Klinické údaje, interpretace

Za malabsorpci laktózy se považuje, jestliže v průběhu testu (obvykle ve 30. nebo 60. minutě) nedojde k vzestupu hladiny krevní glukózy o více než 1,1 mmol/l. Vzhled kompletní křivky (včetně hodnot v 90. a 120. minutě) umožňuje přesnější posouzení poruchy. U osteoporózy s malabsorpcí laktózy může od 60. minuty hladina krevní glukózy klesat pod výchozí hodnotu. Poznámky: 1 litr mléka obsahuje asi 50 g laktózy.

Možné komplikace a rizika: Užívání antibiotik 2 – 3 měsíce před testem může ovlivnit výsledek testu. Test je dobře snášen, ojediněle se může objevit zvracení, nevolnost, průjem. Po ukončení testu se pacient nají, napije a odchází domů. Alternativa výkonu: Dechový test s laktózou – pouze na specializovaných pracovištích

V laboratořích Medila je možné zajistit provedení laktózového tolerančního testu vždy s indikací lékaře na základě objednání na stanovený termín vyšetření. V případě nepojištěných klientů je možné provedení testu v režimu úhrady vyšetření mimo zdravotní pojištění, ale vždy s indikací lékaře.

**MUDr. Jana Doležalová,
MeDiLa spol. s r.o., Pardubice**

Aktuality

V průběhu dubna a května proběhl seriál tradičních **Jarních lékařských seminářů**. Účastníci si v šesti centrech vedle aktualit z laboratoře vyslechli přednášky odborníků z IKEM, IPVZ a nově také regionálních odborníků. Semináře probíhaly v přátelském duchu a jsme rádi za početnou lékařskou účast. Těší nás rovněž příznivé hodnocení odborného programu.

V prvním čtvrtletí letošního roku došlo k aktualizaci **ceníku laboratorních vyšetření** pro samoplátce. K úpravě jsme přistoupili vzhledem ke změnám v Seznamu zdravotních výkonů s bodovými hodnotami, vyplývajících z úhrado-

vé vyhlášky pro rok 2017. Ceníky jsou k dispozici v tištěné podobě, interaktivní ceník s možností tisku vybraných metod s finální cenou naleznete na **www.medila.cz**.

Vzhledem k rozšiřování portfolia našich vyšetření jsme provedli úpravy **žádanek** vložím nových laboratorních vyšetření. Při značení metod se vycházelo z odborných doporučení ČSKB.

Již třetí sezónu podporuje laboratoř MEDILA aktivně sportovce, především milovníky běžeckých závodů. Pro tento účel spolupracuje se společností Sport-Visio z.s., která pořádá seriál běžeckých závodů ve Východních Čechách. Přímou v místě závodů poskytuje laboratorní tým, vybavený speciální technikou a ve

vlastním stánku možnost bezplatného vyšetření cholesterolu a glykemie. Tato činnost se stala vyhledávanou součástí doprovodného programu závodů. Těšíme se na setkání na některém ze závodů. Více informací na **www.sportvisio.cz**.

Další **odběrové centrum** MeDiLa zahájilo činnost v květnu na Poliklinice Semily, Tyršova 394. Odběry krve v příjemném prostředí, ale i příjem jinde odebraného materiálu zde provádí zkušené sestry v pracovní dny od 7:00 do 10:30 hod.

Ing. František Šturm, Ph.D.



Editor: **Ing. František Šturm, Ph.D.**
Vydává: **MeDiLa spol. s r.o.**
Adresa: **Štrossova 239,
530 03 Pardubice**
E-mail: **medila@medila.cz**
Web: **www.medila.cz**

Pardubice, Štrossova 239, 530 03 Pardubice - areál „Veteriny“
tel. 800 737 304; e-mail: **medila@medila.cz**

Hradec Králové, II. poliklinika, Slezské předměstí, Bratři Štefanů 895
tel. 800 737 305; e-mail: **medila@medila.cz**

Brno, Poliklinika Lesná, Halasovo nám. 1, tel. 800 111 210; e-mail: medila@medila.cz

Žamberk, Poliklinika, nám. Gen. Knopa 837, tel. 800 737 306; e-mail: medila@medila.cz

Dačice, areál Nemocnice Dačice, Antonínská 85/II, tel. 800 111 210; e-mail: medila@medila.cz

Turnov, Ohrázenice 285, tel. 800 888 250; e-mail: medila@medila.cz

Tanvald, areál Nemocnice Tanvald, Nemocniční 287, tel. 800 888 770; e-mail: medila@medila.cz

BULLETIN - PŘÍLOHA

Novinka v rutinní diagnostice karcinomu prostaty

– index zdravé prostaty PHI

Riziko karcinomu prostaty stoupá s věkem. U mladších mužů (pod 45 let) se vyskytuje jen jeden případ na 100 000 mužů, ale u mužů ve věku nad 80 let je to již 735 případů na 100 000 mužů. Tedy rakovina prostaty je v pokročilejším věku naprosto běžná a např. většina mužů v 90ti letech bude nádor s největší pravděpodobností mít, ačkoliv o něm neví. Je to způsobeno biologickým chováním karcinomu prostaty, který roste ve většině případů velmi pomalu. Nejpoužívanějším biomarkerem v časně diagnostice karcinomu prostaty je hladina celkového prostatického specifického antigenu (PSA). Po zavedení vyšetření PSA do klinické praxe po roce 1979 došlo ke strmému vzestupu případů karcinomu prostaty (CaP) za současného zásadního poklesu pozdních, metastatických stadií. Ukázalo se, že klasické celoplošné screeningové využití celkového PSA vedlo sice k časnějšímu zachytu karcinomů, ale bez odpovídajícího dopadu na snížení úmrtnosti. Většina urologických společností se proto staví k plošnému vyhledávání CaP pomocí PSA rezervovaně. Dnes je tedy všeobecně uznávaným postupem tzv. časná detekce a v indikaci stanovení hladin PSA namísto plošného screeningu všech mužů, tzv. „Shared decision making“, tedy jakási diskuze s informovaným pacientem především ve věkové kategorii 55-69 let a kteří mají předpoklad dožití nejméně dalších 10 let.

Hodnocení hladiny celkového PSA má velmi nízkou specifitu. Existuje vysoký počet falešně pozitivních výsledků u pacientů s benigním onemocněním prostaty. To vede k tzv. overdiagnosis, tedy ke zbytečnému vyšetřování (včetně biopsie prostaty) i u pacientů bez nádoru. Možnostmi jak zvýšit specifitu PSA, je využití výpočtů dynamické hodnoty PSA v čase (velocity) nebo vztažené k objemu prostaty (density) a také využití na věk adjustovaných referenčních hodnot. Tyto korekce ale nevedly k zásadnímu zpřesnění hodnocení pomocí PSA. Běžně se v šedé zóně PSA (4-10) využívá hodnocení % volného (free) PSA z celkového (total) PSA (F/T), kde čím vyšší hodnota v % je, tím je menší pravděpodobnost CaP.

Procento freePSA zlepšilo specifitu, ale stále docházelo ke zbytečným biopsiím. Proto bylo zavedeno stanovení další isoformy volného PSA tzv. [-2]proPSA, které se zvyšuje výhradně u karcinomů prostaty. Stanovení [-2]proPSA je zatím v praxi využíváno téměř výhradně ve formě PHI (prostate health index), což je výpočet podle vzorce: $PHI = \frac{[-2]proPSA}{freePSA} \times \sqrt{tPSA}$, kde výsledkem je bezrozměrná hodnota korelující s pravděpodobností výskytu karcinomu. V praxi se používá také český název PHI – index zdravé prostaty. Toto vyšetření bylo od letošního ledna 2017 nově zařazeno do seznamu hrazených výkonů zdravotních pojišťoven na návrh našeho pracoviště (výkon č. 81718) s hodnotou 717 bodů. Stanovení uvedla fy Beckman Coulter na trh v České republice už v roce 2010 pro imunochemické analyzátoři Access a Dxl. Všechna tři stanovení je nutno provést na stejném analyzátoru.

Primárně byl index PHI určen pro přesnější diagnostiku karcinomu prostaty s cílem snížit počet nadbytečných biopsií ev. rebiopsií, u pacientů, jejichž PSA se pohybuje v „šedé“ zóně 4-10 ng/ml. U takových pacientů by na základě nízké hodnoty PHI bylo možné biopsii ev. oddálit nebo od ní úplně upustit. Naproti tomu vysoké hodnoty PHI u pacientů po falešně negativní biopsii by měly uspišit rebiopsii. Postupně ale bylo prokázáno, že význam stanovení PHI je mnohem větší. Hodnota PHI totiž koreluje s Gleason score diagnostikovaného tumoru a podle nejnovějších dat dokonce i s jeho velikostí a je tedy parametrem hodnotícím agresivitu nalezeného tumoru. To samozřejmě poskytuje jedinečnou možnost predikovat agresivitu a rozsah potenciálního nádoru prostaty a už od začátku vést podle toho strategii diagnostického a léčebného procesu. Optimálním algoritmem, který se osvědčil v praxi ve FN Plzeň je zejména kombinace hodnot PHI s novými možnostmi zobrazovacích technik. Největším přínosem v oblasti neinvazivních zobrazovacích technik je bezesporu čím dál tím lepší dostupnost 3T magnetické rezonance prostaty. Ale nově se využívá také PET-CT a v plzeňské FN dokonce PET-MRI.

Karcinom prostaty je často velmi pomalu rostoucí, a takový nízkorizikový nádor nemusí pacienta vůbec ohrozit. A jednou z největších výzev v léčbě karcinomu prostaty je odlišit pacienty, kteří potřebují aktivní, radikální léčbu od těch ostatních. Odhaduje se totiž, že až polovina pacientů má právě tzv. nízkorizikový CaP (nesignifikanční, indolentní), jehož léčba přináší sice kompletní odstranění nádoru, ale také vysoké riziko závažných a dlouhodobých nežádoucích účinků a také nemalou ekonomickou zátěž pro společnost. Z toho důvodu se stále častěji uplatňují i tzv. konzervativní postupy, které mají za cíl pečlivé sledování pacienta s diagnózou CaP a zahájení léčby až v případě aktivity onemocnění a PHI zde může velmi významně pomoci. Tedy pozorné vyčkávání (watchful waiting-WW) a aktivní sledování (active surveillance-AS).

Smyslem WW je pouhé sledování vývoje onemocnění a zahájení léčby až při vzniku příznaků. Aktivní sledování (AS) je konzervativní postup u CaP a představuje cílené rozhodnutí pacienta s nízkorizikovým CaP se neléčit, ale pouze pečlivě sledovat a léčbu zahájit při přesně definovaných známkách zhoršení onemocnění. Smyslem režimu AS je tedy oddálit nežádoucí účinky radikální léčby (zátěž operačního výkonu, porucha erekce, únik moči). Vstupní kritéria většinou odpovídají parametrům CaP nízkého rizika a doporučuje se, aby byli pacienti sledováni podle některého ze zavedených protokolů. Tedy pravidelné kontroly PSA (nejčastěji každé tři měsíce), vyšetření prostaty pohmatem a po prvním roce od diagnózy provedení další biopsie prostaty k posouzení event. změny agresivity nádoru nebo počtu postižených vzorků. Kritéria k ukončení režimu AS a zahájení aktivní léčby jsou různá, v poslední době se jedná hlavně o posun do oblasti středně nebo velmi rizikového CaP dle výsledků opakované biopsie. Z uvedeného vyplývá, že právě posouzení agresivity pomocí sledování PHI by bylo velmi výhodné.

Na našem pracovišti máme v současnosti ve sledování od roku 2010 přes 1900 pacientů. Většina z nich je sledována pomocí PHI v pravidelných inter-

valech. To nám umožňuje hodnotit přínos stanovení PHI v různých klinických situacích. Několik z nich jsme vybrali v podobě následujících kazuistik.

KAZUISTIKA 1.

Pan HK 63 let, byl poprvé vyšetřován v roce 2009 pro hematurii při cystolitii. Tehdy byla hladina PSA 2,13 a prostata palpačně zvětšená. Při kontrole v r. 2013 došlo k nárůstu PSA na 6,30 ng/mL, F/T 18,8 %, PHI 26 a byl indikován k biopsii, která byla negativní. V dalším sledování se výsledky PSA pohybovaly mezi 4,20 a 7,30 a hodnoty PHI vždy do 30. V roce 2015 byla po nárůstu PSA na hodnoty 9,20 a PHI na 37 indikována magnetická rezonance se závěrem: excesivní BHP s hypermetabolickými uzly, velikost prostaty 130 ml. Byla indikována další biopsie, s nálezem chronického zánětu.

Diskuze:

Při využití současného vyšetřovacího algoritmu by tento pacient se stabilními hodnotami PHI i PSA, s MR diagnostikovanou velkou prostatou a benigním nálezem byl pouze sledován pomocí hodnot PHI. To by umožnilo oddálit biopsii i rebiopsii. Navíc je pravděpodobné, že u tohoto pacienta došlo po první biopsii k rozvoji chronického zánětu, který byl důvodem dalšího zvýšení hodnot PSA i PHI. Právě u chronických zánětů bývá PHI lehce zvýšené, ale neprogreduje tolik v čase a nejčastěji se pohybuje v relativně nízkých stabilních hodnotách kolem 40.

KAZUISTIKA 2.

Pan KO 64 let, měl při pravidelné prohlídce u praktického lékaře PSA 4,75 a byl odeslán na Urologickou kliniku. Vyšetření ukázalo hodnoty PSA 5,47, F/T 8,23 %, PHI 82 a prostatu hladkou nebolestivou, ohraničenou a jen minimálně zvětšenou. Byla indikována biopsie s výsledkem: Ve všech 12 vzorcích je zastižena pouze benigní myoadenomatózní tkáň prostaty. Doporučen kontrolní náběr PSA a palpační vyšetření za 6 měsíců. Ten ukázal nárůst PSA na 6,55, F/T 8,2 %, a PHI 79. Urolog indikoval provedení MRI prostaty. Ta proběhla s výsledkem: známky karcinomu prostaty ve střední části periferní zóny. Indikována tedy byla rebiopsie, ale opět s negativním výsledkem. Po dalších 8 mi měsících byla hodnota PSA 7,56, F/T 8,5 % a PHI 109 a pacientovi byla doporučena další rebiopsie. Ta ve 3 vzorcích z 12 ukázala ložiskovou infiltraci prostatickým acinárním adenokar-

cinomem Gleason skóre 8. Provedené vyšetření PET-MRI ukázalo - vysoce metabolicky aktivní karcinom levé poloviny periferní zóny prostaty vlevo s šířením k nervově-cévnímu svazku, bez známek generalizace. Proto bylo možné pacientovi nabídnout operační řešení radikální prostatektomií, kterou nemocný od začátku preferoval.

Diskuze:

Hodnoty samotného PSA po negativní biopsii rostly jen velmi pomalu v čase a urolog by se mohl spolehnout na negativní výsledek první biopsie. Vysoké hodnoty PHI i nízkého poměru F/T vedly urologa k provedení MRI, která potvrdila podezření z karcinomu a k provedení dalších rebiopsií. I díky tomu se podařilo včas odhalit vysoce agresivní karcinom v době, kdy byl ještě radikálně odstranitelný.

KAZUISTIKA 3.

Pan RK 71 let, přichází pro retenci močovou, zaveden permanentní katétr. Nasazeno alfasympatolytikum a pozván za týden k extrakci katétru. Nabráno PSA= 67,10 ng/mL, F/T 10,3 %, PHI 32. Při kontrole si stěžuje na obtížné močení, slabý proud moči. Palpačním vyšetřením prostaty objemná, hladká, ohraničená, velikosti 90 ml, homogenní. Nemocný si přeje řešení bez cévky. Kontrola PSA po týdnu ukázala pokles na hodnotu 43,00 ng/mL. Urolog vzhledem k stále vysokým hodnotám PSA a probíhajícímu poklesu transuretrální resekci neindikuje. Indikována 3T MR prostaty s výsledkem: objem prostaty 73 ml, intraparenchymatózní neoplasie nelze vyloučit, spíše se však je jedná o BHP s hypermetabolickými uzly.

Na dalších kontrolách bylo PSA v trvalé regresi od ataky retence, PHI v normě, na MR jasný ložiskový proces nepopsán a doporučeno tedy zatím sledování PSA a kontrola po tři měsíce.

Tabulka ke kazuistice 3

marker	PSA	Poměr fPSA/tPSA (F/T)	PHI	stav
Ref. hodnoty	0-4,5ng/mL	20-99 %	0-40	
16. 10. 2012	2,6			kontrola u praktického lékaře
13. 3. 2015	67,1	10,3	31,8	retence močová
19. 3. 2015	43,5			
20. 4. 2015	10,7			indikována MRI
17. 7. 2015	6,7	14,5	24,6	zrušena biopsie
3. 11. 2015	5,5	15,0	28,0	
17. 12. 2015	6,2	15,5	33,1	indikována biopsie
6. 12. 2016	5,7	19,6	37,2	po negativní biopsii
2. 4. 2017	6,3	18,8	26,5	kontrola a indikace k TURP

Další vývoj hodnot PSA viz. tabulka.

Před indikací operačního řešení byla provedena biopsie s nálezem: myoadenomatózní hyperplasie prostaty bez nádorových struktur. Pacient byl indikován k transuretrální resekci prostaty.

Diskuze:

Vývoj hodnot PSA ukazuje prudký nárůst hodnot při retenci a zavedení PK. I přes hodnoty nad 60 ng/mL byl PHI index v hraničních hodnotách a predikoval tedy spíše benigní etiologii. Během následujících tří měsíců došlo ke stabilizaci hladin PSA kolem 6 ng/mL a hodnoty % volného jen kolem 15 %. Palpační vyšetření, USG i MRI ukázalo zvětšenou prostatu, které by odpovídaly hodnoty i PSA. Pacient si přál řešení močových obtíží operační, proto byla tedy indikována biopsie. Všechny hodnoty PHI se pohybovaly do 40, obecně používané jako cut-off a po celou dobu tedy ukázaly na benigní původ obtíží. Chtěli jsme ukázat, že i u takto vysokých hodnot PSA často zůstává PHI stabilní a poskytuje urologovi další cennou informaci pro predikci etiologie pacientova onemocnění.

PHI dnes urologům běžně pomáhá v diferenciální diagnostice u nových pacientů s podezřením na karcinom prostaty, u sledovaných s benigní hyperplasií, při sledování pacienta po negativní biopsii, vyhodnocení rizikovitosti nádoru po pozitivní biopsii a rozhodnutí o volbě nejvhodnější léčby nebo třeba i při klinickém podezření na karcinom u pacientů s nízkým celkovým PSA.

**MUDr. Radka Fuchsová ¹⁾,
Prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc. ²⁾**

**Prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D. ²⁾,
MUDr. Olga Dolejšová ²⁾**

¹⁾ Oddělení imunochemické diagnostiky, FN Plzeň

²⁾ Urologická klinika, FN Plzeň



Letošní pestré léto právě předává žezlo vlády podzimu. Příroda se začíná připravovat na zimní odpočinek a jistě nás opět překvapí svojí barevnou paletou. Začíná nový

školní rok, lidé se po odpočinku a plni zážitků po dovolených vrací zpět do pracovního kolotoče.

Měsíc září jako konec léta a začátek podzimu je pro mě symbolem nových začátků, nových výzev. Přeji vám úspěšné nové začátky. A pokud vás potká neúspěch, nevzdávejte se a přijměte jej jako užitečnou zkušenost.

Mgr. Barbora Vorlíčková
vedoucí úseku příjmu materiálu,
Laboratorní a diagnostické
centrum MeDiLa, Pardubice

Témata vydání

POCT I. - Dobrý sluha, špatný pán

Onemocnění tuberkulózou stále aktuální

MEDILA – partner pro sport

PŘÍLOHA – Pohlavně přenosná onemocnění

Elektronickou verzi Bulletinu naleznete na www.medila.cz.

... vše pro ordinaci
www.medilaeshop.cz

POCT I. - Dobrý sluha, špatný pán



Základem vyšetření pacienta v ambulanci je vždy anamnéza a pečlivé fyzikální vyšetření, které samo o sobě již může stanovit diagnózu. Často je potřeba provést doplňující laboratorní vyšetření. Výsledek některých vyšetření může ovlivnit rozhodnutí o léčbě, a proto je rychlost odezvy zásadním požadavkem. Pro provádění určitých vyšetření v mimolaboratorních podmínkách se nejčastěji používá termín „point-of-care testing“ (POCT). Jedná se o přístroje a zdravotnické prostřed-

ky vhodné do ordinací praktických lékařů, pediatrů, diabetologů, urologů, gynekologů, ale také pro případy prvního kontaktu s pacientem na pracovištích urgentní medicíny. Mezi výhody POCT patří mimo jiné rychlost vyšetření a možnost okamžité reakce lékaře, snížení rizika záměny vzorku, ale také vhodnější nasazení antibiotické terapie, snížení počtu odeslání pacientů k hospitalizaci. K nevýhodám patří vyšší náklady, nutnost školení personálu a nesprávné provedení testu či používání POCT přístroje, který není pravidelně kontrolován.

Výsledky získané pomocí POCT jsou mnohdy podkladem k významným rozhodnutím v odborné nebo i laické zdravotní péči. Bývají chápány jako rovnocenné výsledkům z laboratoře, ale mnohé prostředky POCT nejsou dostatečně a spolehlivě prověřeny z hlediska základních analytických znaků použité metody měření. V Doporučení ČSKB ČLS JEP „Správné zavádění a používání POCT“ ver. 5/2011 je uvedeno, že: **Racionální potřeba zavedení POCT nastává pouze tehdy,**

jestliže dotyčné vyšetření není dostupné v místě spolupracující klinické laboratoře nebo v potřebném čase, a jestliže zavedení POCT prokazatelně přispěje ke zlepšení zdravotní péče.

V požadavcích na POCT systémy se uvádí nezbytnost verifikace základních analytických znaků metody měření, která je použita v prostředku POCT (limit detekce, analytická citlivost, bias, preciznost, měřicí rozsah, kalibrační křivka, porovnání s rutinní laboratorní metodou, interference), nebo odkaz na relevantní nezávislé a renomované zdroje těchto informací. Tato verifikace by měla být provedena jednorázově při zavádění prostředku POCT, obvykle ji zajistí výrobce systému.

Dále musí být vždy provedena a dokumentována studie srovnatelnosti výsledků měření systémem POCT a výsledků měření ve spolupracující laboratoři.

Většina potenciálních uživatelů nemá mnoho zkušeností s laboratorní medicínou, proto bývá celkové technické řešení, design přístroje i pracovní postup přizpůsoben nelaboratorní obsluze.

Také kritéria při výběru nového POCT systému jsou trochu odlišná od nároků profesionálních laboratorních pracovníků. Je vhodné se vždy zamyslet nejen nad cenou samotného přístroje a jednotlivých testů, ale i nad některými zásadními otázkami:

1. Jsou výsledky naměřené POCT systémem dobře srovnatelné se spolupracujícími laboratořemi, a to v celém rozmezí stanovitelnosti – tedy nízké, fyziologické i vysoké hladině měřeného parametru?
2. Existuje dostupný a validovaný systém vnitřní kontroly kvality a také externí hodnocení kvality dostupné v České republice?
3. Jaká je technická podpora při potížích – telefonická help-line, webová stránka apod.? Význam má i pozáruční cena případného servisu.
4. Je kapka krve získaná kapilárním odběrem dostatečná pro správné měření? Jak dlouho trvá samotná analýza? Kolik stejných přístrojů již funguje v České republice a kde se mohou informovat o zkušenostech ostatních uživatelů?

Vnitřní kontrola kvality je nezbytnou podmínkou provádění všech laboratorních vyšetření, tedy i POCT. Pokud je výsledek kontrolního vyšetření v deklarovaném rozmezí, lze výsledky pacienta provedené stejnou šarží testovacích proužků za stejných podmínek považovat za spolehlivé. Pravidelné provádění a vyhodnocování vnitřní kontroly kvality je potřebné pro lékaře v jistotu o správnosti výsledků vyšetření.

Externí hodnocení kvality (EHK) je základem a nezbytným procesem, který zajišťuje ověření srovnatelnosti a správnosti prováděných stanovení. Účast v systému EHK je vyžadována zdravotními pojišťovnami jako nutná podmínka proplácení některých vyšetření systémy POCT. Programy EHK poskytují kromě vyhodnocení výsledků měření také srovnání kvality obsluhy a údržby systémů, informace o úrovni edukace a výcviku personálu a data o trendu reprodukovatelnosti v čase. Dovolují sledovat i stabilitu měření při výměně šarží měřících proužků.

Dalším kritériem pro posouzení vhodnosti POCT systému je **jednoduchost provedení** samotného testu. Omezení počtu úkonů potřebných k přípravě zařízení, jednoduchost aplikace testovacího materiálu, obvykle kapilární krve. Velikost kapky krve po vpichu je 10 až 20 mikrolitrů, proto přístroje s požadavkem většího množství krve nejsou pro účely POCT obvykle vhodné. Na druhou stranu zmenšování potřebného

množství krve je mnohdy jen reklamním trikem, po vpichu je objem získané krve vždy alespoň 3-4 mikrolitry. Správné množství krve ke stanovení je zaručeno samotným užitím testovacího proužku, který je obvykle samonasávací a odměří tak přesně potřebné množství krve.

Technická podpora nabízená distributorem je významným ukazatelem zájmu o budoucího uživatele. Je vhodné se ujistit, že po nákupu přístroje a testovacích proužků nezůstanete se svými dotazy sami. Mnohé systémy umožňují přenos naměřených dat do příslušného softwaru v počítači pro jejich trvalé uchování. Počet instalovaných přístrojů samozřejmě není kritériem kvality, ale na druhou stranu je možné očekávat jisté zkušenosti obchodních zástupců i servisního týmu. Pořízení systému, který není v republice nebo alespoň v okolních zemích dostatečně zastoupen, znamená vždy nezbytnost podrobnějšího studia dostupných materiálů a případně výsledků testování nezávislých kontrolních organizací např. SKUP (www.skup.nu).

Pro zavedení POCT systémů v nemocniční praxi platí poněkud přísnější kritéria, která souvisí s nastavením požadavků ve srovnání s výsledky získanými v klinické laboratoři. To zahrnuje požadavky na verifikaci metody, provádění pravidelné vnitřní kontroly kvality, zapojení do cyklu externího hodnocení kvality a vyhodnocování úspěšnosti v ní apod. Používání prostředků POCT je obvykle nákladnější než stejné vyšetření v laboratoři, v nemocnicích, kde je laboratoř běžně k dispozici, je potřeba pro účely nasazení systému POCT vypracovat tzv. cost-benefit studii. Prostředky POCT spadají do kategorie diagnostických zdravotnických prostředků in vitro. V plném rozsahu pro ně tedy platí Zákon č. 268/2014 Sb. o zdravotnických prostředcích. Systematický přehled požadavků na správné zavedení a používání POCT uvádí Směrnice NACB a u nás Doporučení ČSKB „Správné zavedení a používání POCT“ z roku 2011. Základní povinnosti uživatele je v tomto případě verifikace výkonnostních charakteristik POCT systému, které deklaroval výrobce. K zajištění kvality přispívá kontrola techniky v definovaných intervalech, kontrola stavu reagentů, pravidelná školení apod. POCT systémy používané ve zdravotnických zařízeních by měly být pod supervizí laboratoře, a to nejen z hlediska zabezpečení návaznosti měření, ale také zajištění správných analytických postupů. V nemocnicích je vhodné tyto přístroje připojit do nemocničního či laboratorního informačního systému, aby bylo možné výsledky přenášet do

databáze pacientů. Ambulantní pracoviště by měla mít zajištěnu srovnatelnost výsledků z užívaného POCT prostředku se stejným vyšetřením prováděným ve spolupracující klinické laboratoři. To se týká i přístrojů, které používají pacienti doma k sebetestování.

Na trhu je možné objevit POCT systémy, které nabízejí kromě tradičního měření CRP, INR a HbA_{1c} také další parametry jako je FOB – okultní krvácení, kardiální markery, D-dimery, laktát nebo albumin. Další systémy měří vedle glukózy i hladinu cholesterolu a triacylglycerolů. Systémy se liší používaným principem stanovení a po pravdě řečeno i kvalitou poskytovaných výsledků.

Pokračování v příštím vydání - Používané POCT systémy

Literatura

Zákon č. 268/2014 Sb., o zdravotnických prostředcích

NICHOLS JH et al. NACB Practice Guideline: Evidence-based practice for POCT. Clin Chim Acta 2007; 379: 14-28.

Doporučení ČSKB ČLS JEP „Správné zavedení a používání POCT“ ver. 5/2011. 19. 4. 2011. Dostupné na www.cskb.cz.

SACKS D et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. NACB Guideline, 2010, www.nacb.org

Doporučení ČSKB ČLS JEP Schváleno 26. 3. 2014 Doporučení k použití, výběru a kontrole glukometrů, Dostupné na www.cskb.cz.

Doc. Ing. Drahomíra Springer, Ph.D.
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK, Praha

Onemocnění tuberkulózou stále aktuální

Tuberkulóza (TB) patří k nejzávažnějším infekčním a zároveň i sociálním onemocněním na světě. Mycobacterium tuberculosis spolu s M. leprae a AIDS, způsobené jedním infekčním agens, patří ke třem World Health Organisation (WHO) nejlépe sledovaným patogenům. Onemocnění TB postihuje populaci celého světa. Více než třetina světové populace je TB infikována. Je hlášeno 9,6 mil. nových případů TB ročně a až 1,5 mil. lidí ročně umírá. 480 tis. případů bylo MDR-TB (multidrug-resistant), tedy rezistentních na isoniazid a rifampin (INH+RIF). Z těchto závažných epidemiologických důvodů je tuberkulóza WHO označena jako globální ohrožení a podléhá povinnému hlášení ohledně výskytu. V České republice (ČR) je situace v počtu hlášených případů TB příznivá s nízkou incidencí kolem 5/100 tisíc obyvatel. Povinná plošná BCG (Bacillus Calmette–Guérin) vakcinace prováděná od roku 1953 až do 1. listopadu 2010 jistě přispěla k této příznivé situaci. Počty hlášených onemocnění TB v ČR v letech 2012 až 2016 jsou uvedeny v tabulce. V roce 2015 bylo z celkového počtu onemocnění TB 110 osob narozených mimo ČR, v roce 2016 již 150 osob. Nelze však podceňovat stále trvající rizika násobená polohou ČR v Evropě, jako je import TB cizinci, včetně MDR formy a i extenzivně rezistentní (XDR). Tito cizinci jsou často i HIV pozitivní. Navíc v současné době sílí příliv cizinců. Cizinci představují dnes již 30 % nemocných TB. Pocházejí ze zemí s vysokou incidencí TB. Jedná se především o cizince ze zemí bývalého Sovětského svazu, Ukrajiny a dalších. Pro občany ČR představují skrytou hrozbu. TB se však nevyhýbá ani občanům ČR, jako jsou alkoholici, bezdomovci, squatteři, vězni, drogově závislí, HIV pozitivní, pacienti s polytraumaty, imunosuprimovaní, s biologickou léčbou, dialyzovaní, pracovníci ve zdravotnictví. Pro rychlé zvládnutí léčby TB je důležitá včasná diagnóza, prevence šíření nemoci, efektivní léčba a zabránění vzniku lékové rezistence. Metody musí být rychlé, a to splňují urychlené metabolické metody a zejména metody molekulárně biologické. Aby byla zachována validita výsledků těchto metod, je nutné dodržovat specifické požadavky na odběr a transport vzorků 1). Laboratorní diagnostika TB v ČR 2) se provádí v 56 laboratořích, které musí splnit kritéria EHK - externího hodnocení kvality. V ČR se v laboratořích běžně používá systém BACTEC MGIT. Ve většině laboratořích se

používají molekulárně - biologické metody k urychlení a zahájení léčby. Například ekonomicky příznivá a v Evropě používaná metoda Anyplex plus MTB/NTM/MDR detection umožňuje detekci Mycobacterium tuberculosis (MTBC) a netuberkulózních mykobakterií z veškerého materiálu vyjma krve po dekontaminaci. V případě positivity MTBC následně stanovení rezistence vůči INH+RIF. V urgentních případech (vězni, ARO, JIP) se používá finančně schůdný systém GeneXpert MTB/RIF, který je nejrychlejší a nejbezpečnější, používaný na celém světě. Výsledek je znám za 2 hodiny a z 1 vzorku je určeno MTBC a citlivost nebo rezistence na RIF. Tento test jsme zavedli jako jedni z prvních v ČR 3). GeneXpert MTB/RIF je plně automatizovaný molekulární systém pro detekci přímo z veškerého biologického materiálu, vyjma krve. Probíhá v jednorázové plastové kazetě, která obsahuje všechny potřebné re-agencie. Zahrnuje zpracování vzorku, PCR a analýzu PCR fragmentu. Jediný manuální krok je přidání lyzačního pufu do vzorku. Výsledek je automaticky generován. Není potřeba specifické infrastruktury pracoviště. Systém je zcela uzavřený pro zabránění kontaminace a zkřížené kontaminace, zajištěná bezpečnost laboratorní práce. Všechny vzorky testované molekulárně biologickými metodami musí být paralelně testovány klasickou metodou mikroskopie a kultivace na Löwenstein-Jensen médiích (L-J), případně i v systému BACTEC MGIT 960. Quantiferon TB Gold-in-Tube (QFN) krevní test se používá místo tuberkulinového testu. U onemocnění neznámé etiologie nesmíme nikdy zapomenout na možnost výskytu TB plicní i mimoplicní, případně i mykobakterií. Materiál plicního původu byl vyšetřován od pacientů pro subjektivní potíže jako horečka, kašel a úbytek na váze, dále kontakty a rizikové skupiny lidí. Materiál mimoplicního původu byl vyšetřován od pacientů pro nespecifické projevy:

- nezdůvodněná únava a slabost u pacientů chodících na dialýzu,
- léčené nehojící se abscesy na různých místech těla,
- často nečekaná lokalizace (podkožní jamka, hnis z abscesu na krku, abscesy v sakrální a vertebrální oblasti), na které nezabírala žádná antibiotika.

Vyšetření na TB bylo posledním pokusem určit infekční agens, které by

se dalo léčit. I když incidence TB v ČR má v posledních letech setrvale nízké hodnoty, kolem 5, nesmíme se tímto nechávat uklébat a vždy myslet na možnost výskytu TB, nejen plicní, ale zejména mimoplicní formy. Zde pomáhá rychlá laboratorní diagnostika TB v systému GeneXpert MTB/RIF. Test je nenahraditelný u statimových vyšetření, ve všech případech suspektní TB, před zahájením biologické léčby, k ověření latentní či aktivní TB u pacientů s QFN pos. V současné době je test doporučován u transplantace pevných orgánů, jak u dárců tak u příjemců, u dialyzovaných pacientů a u pacientů s CHOPN. WHO doporučuje EU 4) tento test jako standardní při stanovení MTBC ze všech vzorků, vyjma krve, zejména mimoplicních.

Tabulka: Incidence TB v ČR v letech 2012 - 2016.

rok	TB dýchacího ústrojí	TB jiná	TB celkem	incidence na 100 000 obyvatel
2012	552	59	611	5,8
2013	455	47	502	4,8
2014	461	53	514	4,9
2015	451	67	518	4,9
2016	446	69	515	4,9

1) Doporučené standardní metody v mikrobiologii mykobakteriálních infekcí (1998)

2) Základní mikrobiologická diagnostika mykobakteriálních onemocnění, NSVP (2014)

3) Abstrakt posteru M. Müllerová: „Our first results with the GeneXpert MTB/RIF system“ byl publikován v IJTLD (2015).

4) Handbook on TB laboratory diagnostic methods in the European Union (2016)

**RNDr. Maria Müllerová, CSc.,
CITYLAB, spol. s r.o., Praha**

MEDILA - partner pro zdravý pohyb

Již několik let se naše společnost aktivně účastní jako partner na řadě sportovních, především běžeckých akcí. V posledních letech se naše aktivity

značně znásobily. Důvodem není pouze propagace společnosti, ale v první řadě podpora aktivních lidí, kteří cítí odpovědnost za vlastní zdraví, a to jak

z řad široké veřejnosti, tak vlastních zaměstnanců.

A proč zrovna běžci? Běh je oblíbeným a vhodným sportem současné doby.

Pro řadu začínajících běžců však bývá často důležitější sportovní vybavení, než jejich zdraví. Reklamy na sportsterty, běžeckou obuv a funkční oblečení vidíme v televizi, na internetu a jsme tím naprosto obklopeni.

Vědí začínající běžci, že by tato aktivita mohla mít i negativní vliv na jejich zdraví? Často tomu tak není, a to je zároveň jedním z důvodů naší aktivní podpory.

Moderní biochemické laboratoře, mezi které společnost MEDILA patří, doveďou provést základní laboratorní vyšetření a na základě jejich výsledků vyhodnotit zdravotní stav těch, kteří s běžeckým sportem chtějí začít nebo se mu již pravidelně a intenzivně věnují.

Lékařka našeho laboratorního týmu MUDr. Renata Kleinová (sama aktivní sportovkyně) je pak schopna poradit a pomoci začínajícím běžcům, ale i vyznavačům dalších sportů s volbou vhodného typu, formy a intenzity zátky. Pro aktivní sportovce je její rada zaměřena mj. na hodnocení vlivu pravidelného sportu na jejich organismus a na zlepšení jejich kondice.

Vedle toho mohou vybraná laboratorní vyšetření pomoci odhalit počínající onemocnění a umožnit jeho včasnou diagnostiku, léčbu, event. úpravou životního stylu rizika onemocnění výrazně snížit.

Důležitá jsou pravidelná vyšetření u všech sportovců, aktivních i rekreačních, a zejména u sportovců nad 40 let věku i dosud zcela zdravých – rizika onemocnění v populaci se s vě-

kem zvyšují. Přitom je nezbytné brát ohled i na rodinnou anamnézu.

Významným milníkem našich aktivit byl rok 2016, kdy jsme zahájili systematickou spolupráci se společností Sportvisio, z.s. (<http://www.sportvisio.cz/>). Od té doby se s naším laboratorním týmem pravidelně účastníme běžeckých akcí, které Sportvisio pořádá. Potkávat jste nás mohli například na Hradeckém půlmaratonu, Půlmaratonu v Českém ráji, Trutnovském půlmaratonu, Pardubickém vinařském půlmaratonu, Chrudimské Pernštejnské desítce, nebo na Brněnském půlmaratonu.

Paralelně s tím jsme zahájili spolupráci se společností MEDISTA, významným distributorem přístrojů a potřeb pro laboratorní medicínu. MEDISTA vybavila náš laboratorní tým těmi nejlepšími přenosnými analyzátoři (POCT). Pečlivým testováním si náš laboratorní tým ověřil, že jsou schopny kvalitně pracovat i v nestandardních podmínkách při sportovních akcích mimo laboratoř. S jejich pomocí dovedeme stanovit tzv. kardiální věk, lipidové spektrum, hladinu krevního cukru (glykémii), glykovaného hemoglobinu a laktátu.

Na vybraných běžeckých akcích náš stánek patrně nepřehlédnete. Ve stánku mají sportovci (i nesportovci) možnost nechat si změřit některé z výše uvedených parametrů. Zhodnotíme Body Mass Index (BMI), změříme krevní tlak a puls. Na vše dohlíží přítomná lékařka, která je zároveň k dispozici pro klinické interpretace naměřených údajů.

V r. 2017 jsme náš laboratorní tým posílili spoluprací s MUDr. Janem Hiblbauerem jr. (<http://uro.hiblbauer.cz/>), významným sportovním lékařem z Hradce Králové a rovněž aktivním sportovcem. Jeho ambulance URAN+ se zaměřuje na pomoc jak hobby sportovcům, tak i vrcholovým sportovcům v aktivní závodní kariéře. Věnuje se i minimalizaci rizika náhlého srdečního poškození. Těšíme se na jeho článek o této problematice v některém z dalších vydání našeho bulletinu.

Výše uvedenými aktivitami tak naplňujeme naše cíle – přiblížit sportovcům možnosti laboratorní medicíny a poskytnout naše služby pro jejich zdraví a dobrou fyzickou kondici. Za poslední tři roky jsme se potkali s tisíci sportovců a provedli stovky vyšetření. Zodpověděli jsme velké množství dotazů a získali spoustu informací, které jsou pro nás velice cenným zdrojem k další práci. To v součtu posílilo zkušenost a kvalitu našeho sportovního laboratorního týmu. Lidé nás poznávají, těší se na nás, na akcích už aktivně náš stánek vyhledávají, srovnávají své výsledky. V období běžecké sezony tráví náš tým mnoho víkendů mezi běžci.

Je to náročné, ale nás to baví!

Martin Klein

Aktuality

Podzimní semináře pro sestry

Všechny sestřičky srdečně zveme na odborné semináře pro sestry, které se uskuteční v průběhu října a listopadu. Na zajímavý program se můžete těšit 3. 10. 2017 v Dačicích
5. 10. 2017 v Pardubicích
10. 10. 2017 v Brně
24. 10. 2017 v Červené Vodě
7. 11. 2017 v Hradci Králové
14. 11. 2017 v Turnově

PHI

Stanovení [-2]proPSA bylo konečně zařazeno do Seznamu výkonů hrazených z veřejného zdravotního pojištění. Uvedené stanovení umožňuje spolu se stanovením celkového a volného PSA vyčíslit tzv. index zdraví prostaty (Prostate Health Index – PHI), který se stal významnou pomůckou v diagnostice onemocnění prostaty (viz BULLETIN 2/2017). Uvedené stanovení je takto dostupné v laboratořích MeDiLa a Axis od září 2017.

Troponin I

V uplynulém období došlo v Laboratorním a diagnostickém centru MeDiLa v Hradci Králové ke změně technologie stanovení Troponinu I. Nový analyzátor STRATUS CS byl v srpnu po potřebných testech zařazen do rutinního provozu a umožňuje vyšetření ve statimovém režimu.

Ing. František Šturm, Ph.D.



Editor: **Ing. František Šturm, Ph.D.**
Vydává: **MeDiLa spol. s r.o.**
Adresa: **Štrossova 239,
530 03 Pardubice**
E-mail: **medila@medila.cz**
Web: **www.medila.cz**

Pardubice, Štrossova 239, 530 03 Pardubice - areál „Veteriny“
tel. 800 737 304; e-mail: **medila@medila.cz**

Hradec Králové, II. poliklinika, Slezské předměstí, Bratři Štefanů 895
tel. 800 737 305; e-mail: **medila@medila.cz**

Brno, Poliklinika Lesná, Halasovo nám. 1, tel. 800 111 210; e-mail: **medila@medila.cz**

Žamberk, Poliklinika, nám. Gen. Knopa 837, tel. 800 737 306; e-mail: **medila@medila.cz**

Dačice, areál Nemocnice Dačice, Antonínská 85/II, tel. 800 111 210; e-mail: **medila@medila.cz**

Turnov, Ohrázenice 285, tel. 800 888 250; e-mail: **medila@medila.cz**

Tanvald, areál Nemocnice Tanvald, Nemocniční 287, tel. 800 888 770; e-mail: **medila@medila.cz**

ATB konzultace; pondělí – pátek 10:00 -15:00 tel. 800 737 338

BULLETIN - PŘÍLOHA

Detekce nukleových kyselin v diagnostice STI

Abstrakt:

Sexuálně přenosné infekce opět představují reálnou medicínskou i zdravotnickou výzvu. V posledním desetiletí se opět výskyt nejen HIV, ale i bakteriálních STI zvyšuje. Diagnostické možnosti v běžné rutinní praxi se rychle rozvíjí. To přináší nesporné benefity (zvýšení citlivosti a specifity vyšetření), ale také úskalí zejména při správné volbě testu a přípravě pacienta před odběrem. V případě STI hraje detekce nukleových kyselin nezanedbatelnou, ale velmi individuální roli. Základním předpokladem úspěšnosti NAAT testů v oblasti STI je znalost biologie infekce a dostupnosti etiologického agens ve zpracovatelném biologickém materiálu.

Klíčová slova:

nukleová kyselina, PCR, STI, syfilis, kapavka, chlamydiová infekce

Úvod

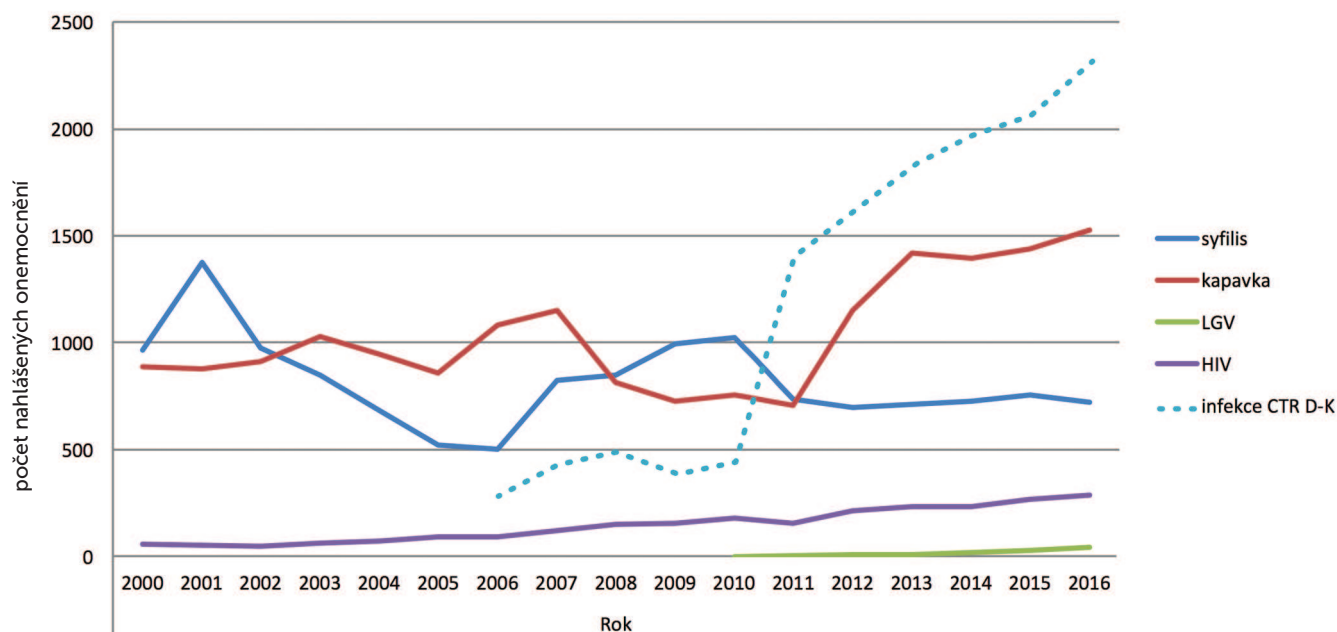
Sexuálně přenosné infekce (STI = sexually transmitted infection) dnes opět představují reálnou medicínskou i zdravotnickou výzvu jak v šíři etiologických činitelů, tak i diagnostických přístupů. Mezi klasické bakteriální STI patří syfilis, kapavka, chlamydiové infekce, mycoplasmové a ureaplasmové infekce atd. S ohledem na dobrou možnost intervence antibiotiky byla v 90. letech věnována pozornost spíše virovým STI, zejména HIV a také VHB, HPV. V posledním desetiletí se opět výskyt nejen HIV, ale i bakteriálních STI ve světě, v Evropě i v ČR zvyšuje, resp. přetrvává zvýšená incidence i přes mnohé preventivní a léčebné aktivity. Zvýšená morbidita vyvíjí ekonomický tlak, a tím i zájem o přesnou a včasnou diagnostiku bakteriálních STI a jejich léčbu.

V ČR došlo ke změně nakažové situace již po roce 1990 v souvislosti s uvolněním společenských a mezi-

lidských vztahů a v průběhu následujících let jsme zaznamenali opakované vzestupy sledovaných STI – syfilis, kapavky, infekcí *Chlamydia trachomatis* (jak sérovary D-K, tak L1, L2 a L3 – biovar lymphogranuloma venereum). Roční počty hlášených onemocnění se u nás pohybují ve stovkách až tisících u jednotlivých infekcí (viz. graf).

Zároveň se v posledních 20 letech rychle rozvíjí diagnostické možnosti v běžné rutinní praxi. To přináší nesporné benefity (zvýšení citlivosti a specifity vyšetření), ale také úskalí zejména při správné volbě testu a přípravě pacienta před odběrem. Jednou z nejprogresivnějších oblastí je využití detekce nukleových kyselin (DNA a RNA) v diagnostice řady neinfekčních a také infekčních nemocí včetně STI. Pro klinické lékaře se často stává PCR (polymerázová řetězová reakce) synonymem zcela spolehlivé a neomylné, stoprocentně rozhodující metody.

Výskyt STI v ČR



zdroj dat - RPN, ÚZIS, EPIDAT

V případě STI hraje detekce nukleových kyselin (NAAT = nucleic acids amplification test) nezanedbatelnou, ale velmi individuální roli. Majoritní metodou je PCR. Váha PCR vyšetření je velmi variabilní a kolísá od role „testu volby“ (průkaz *Chlamydia trachomatis*) až po konziliární, spíše výzkumné, vyšetření (průkaz *Treponema pallidum*). Základním předpokladem úspěšnosti NAAT testů v oblasti STI je znalost biologie infekce a dostupnosti etiologického agens ve zpracovatelném biologickém materiálu – první porce moče, výtěr z uretry, výtěr z cervixu, stěr z erozivního projevu, stěr ze spojivkového vaku, výtěr z krku, výtěr z rekta, plasma, plná nesrážlivá krev, liquor, biopsie apod.

Zatímco pro infekce HIV, VHB, případně VHC je vyšetření virové nálože z periferní plasmy jedním z možných diagnostických postupů zkracujících imunologické okno, v případě bakteriálních infekcí je třeba racionálně zvážit pozitivní a negativní prediktivní hodnotu testu.

Chlamydiové infekce

Původcem je *Chlamydia trachomatis* (CTR), intracelulární energetický parazit především epiteliálních buněk. Celosvětově se jedná o nejčastější STI (ročně cca 90 milionů nových infekcí). V ČR není dosud incidence optimálně sledována, ale podle sentinelových studií a dostupných surveillance dat odpovídá stavu v okolních státech. Podléhá povinnému hlášení (podle zákona 258/2000 Sb. a vyhlášky 306/2012 Sb.). Zásadní obtíží je často oligo- až asymptomatický průběh infekce (u žen až 70 %). Z toho důvodu některé státy (skandinávské země, Velká Británie apod.) přistoupily k pravidelnému nebo oportunnímu screeningu nejvíce ohrožené populační skupiny mladých žen (sexuálně aktivní ženy do 25 let). Bakterie se vyskytuje v cca 20 sérovech, které

mohou způsobovat různě závažná onemocnění. Pro běžnou chlamydiovou infekci jsou typické sérovary D – K, zvláštní skupina sérovarů L1 až L3 je označována pro svou vyšší invazivitu jako biovar lymfogranuloma venereum (LGV).

Nepřímá diagnostika – sérologické vyšetření chlamydií je třeba cílit na druhově specifické protilátky proti CTR. Objevují se obvykle u chronických, ascendentně se šířících infekcí a u systémového postižení – Reiterova syndromu. Používají se testy typu nepřímé imunofluorescence (MIF), ELISA nebo western blot pro protilátky ve třídách IgG a IgA. IgM se vyskytují vzácně při zachycení primoinfekce. Sérologie se rozhodně nehodí pro kontrolu úspěšnosti léčby. Uplatní se u případů chronické infekce, kde již není možné zachytit přímo původce v biologickém materiálu odebraném z periferie (moč, cervikální stěr). U LGV slouží jako pomocný parametr pokud nelze provést PCR vyšetření s následnou sekvenací a dourčením biovaru.

Přímá diagnostika – imunofluorescenční mikroskopie, kultivace na buněčných liniích, ELISA pro detekci antigenu, rychlé imunochromatografické testy pro detekci antigenu, NAAT. Citlivost jednotlivých metod je uvedena v tabulce.

test	citlivost
imunofluorescenční mikroskopie	70-80 %
kultivace na buněčných kulturách (HeLa, McCoy)	až 80 %
ELISA detekce antigenu CTR	70-80 %
rychlé imunochromatografické testy	30-70 %
NAAT	>90 %

PCR vyšetření CTR z první porce moči, výtěru z uretry nebo výtěru z cervixu je testem volby pro svou vysokou citlivost ve srovnání s ostatními diagnostickými přístupy. Důraz je nutné klást zejména na kvalitu

odběru – vždy první porce moče resp. první výtěr z uretry po nejméně dvou hodinovém nemočení, první výtěr z cervixu po odstranění hlenové zátky. Ostatní druhy biologického materiálu mohou být problematické z hlediska kvality odběru a většina komerčních testů na ně není validována. Přesto je vyšetření možné zejména při dodržení vnitřní kontroly inhibice PCR reakce.

Kapavka

patří v České republice mezi tradiční a často se vyskytující STI. Podléhá, podobně jako ostatní pohlavní choroby (syfilis, měkký vřed, lymfogranuloma venereum), povinnému hlášení (podle zákona 258/2000 Sb. a vyhlášky 306/2012 Sb.). V současné době je hlavním problémem šíření kmenů *Neisseria gonorrhoeae* (NG) rezistentních i multirezistentních k antibiotikům v celém světě i v Evropě. V poslední době dochází opět k vzestupu incidence. Zároveň se tak zřejmě potvrdila obava z podhlášenosti infekce a samoléčitelských exkurzí pacientů do světa klinické medicíny.

NG je patogenem zejména urogenitálního traktu, ojediněle se mohou objevit projevy způsobené ascendentní, metastazující nebo generalizovanou infekcí. Obligátním hostitelem v přírodě je pouze člověk. U mužů se projevuje jako výtok z močové trubice (>80 %) a dysurie (>50 %). Asymptomatické průběhy jsou u mužů velmi vzácné (< 10 % uretritid). U žen je postižení variabilnější – vaginální výtok (< 50 %), bolest v podbřišku – s rizikem pelveoperitonitidy (< 25 %) a dysurie (10-15 %), výskyt asymptomatických infekcí je výrazně častější (>50 %).

Diagnostika je postavena na průkazu NG v klinickém materiálu. Vyšetření protilátek se neprovádí. Pro přímé vyšetření můžeme volit metodicky odlišné postupy a naše volba má zásadní vliv na úspěch průkazu

a následné léčby. Žádný z testů ne- poskytuje 100% senzitivitu.

PCR vyšetření má výhodu zvláště s ohledem na citlivost při zpracování vzorků s nízkým počtem patogen- ních buněk, pod clonou antibiotik a při nemožnosti dodržení nároč- né preanalytické fáze nezbytné pro úspěšnou kultivaci gonokoka in vitro. Nevýhodou je nemožnost rutinního testování citlivosti na an- tibiotika u takto diagnostikovaných kmenů. Také je třeba zvážit riziko falešně pozitivního výsledku reakce v souvislosti s přítomností nepato- genních neisserií ve vzorku.

Venerická syfilis (lues, česky příjice)

je infekce způsobená bakterií z če- ledi *Spirochaetaceae*, rodu *Trepo- nema* – *Treponema pallidum subsp. Pallidum* (TP). Jejím přirozeným hos- titelem je pouze člověk. Rod *Trepo- nema* zahrnuje ještě čtyři další, pro člověka obligátně patogenní, bakte- rie, které jsou velice úzce příbuzné s původcem (v literatuře je popi- sována shoda genomu 95-99 %, odlišení je možné pouze sekvena- cí) venerické syfilis. Způsobují one- mocnění nejčastěji v dětské popu- laci endemických oblastí přenášené obvykle nepohlavní cestou – kon- taktem a kontaminovanými před- měty. Protilátky vzniklé v průběhu těchto onemocnění nelze od pro- tilátek tvořených při venerické syfilis odlišit. Stejně tak nelze morfologic- ky odlišit původce jak v nativním, tak i přímém imunofluorescenčním mikroskopickém vyšetření. Ostatní zástupci rodu *treponema* jsou větši- nou nepatogenní nebo pouze opor- tunně patogenní. Zkřížená reaktivita proti společným antigenům může komplikovat sérologickou diagnos- tiku syfilis.

Diagnostika syfilis je postavena na sérologickém průkazu netrepo- nemových (anti-kardiolipinových)

a treponemových protilátek. Zá- kladní screening se řídí vyhláškou 306/2012 Sb., §7.

V případě původce syfilis je největší obtíž zajištění vzorku biologického materiálu, který obsahuje dostatečné množství treponemat. Pro vyšetření je tedy naprosto nevhodné sérum, plasma, a to zejména v pozdním la- tentním stadiu syfilis. V současné době se PCR uplatňuje jako doplň- kový test u manifestní časný syfilis (I. a II.stadium) a případně při vyšet- ření plné nesrážlivé krve u případů syfilis I., syfilis II., syfilis latens recens.

Kazuistika 1

56letý muž se dostavil na urologic- kou ambulanci s projevy na glans penis. Jednalo se o ulcerativní ne- bolestivou lézi s navality až hy- pertrofičnými okraji. V tříse měl pacient zvětšené lymfatické uzliny rovněž nebolestivé. V OA diabetes mellitus II. Rizikový pohlavní styk negoval, rovněž negoval pohlav- ní styk s manželkou v posledních 2 letech. Ošetřující urolog ordino- val SONO uzlin a břicha – v nálezů paket splývajících uzlin v tříse a lo- žiskové změny v jaterním parenchy- mu. Pro vysoce suspektní pokročilý karcinom penisu s metastatickým postižením lymfatických uzlin a jater bylo naplánováno radikální řešení – amputace penisu s následnou on- kologickou léčbou. V histologickém vyšetření nebyly potvrzeny buňky karcinomu a histopatolog vzhledem k nálezů doporučil sérologické vy- šetření na syfilis a přímý průkaz TP metodou PCR.

Výsledky vyšetření na syfilis:

- PCR TP ze vzorků ulcerativní léze pozitivní,
- PCR z plné nesrážlivé krev (s EDTA) PCR TP negativní
- sérologie syfilis pozitivní – VDRL mikro ++ 1:32 pozitivní, anti-tre- ponema IgG pozitivní, anti-trepo- nema IgM pozitivní

Závěr:

syfilis I. ulcer durum, indolentní bubo. Byla doporučena léčba pro- cain-PNC G na dermatovenerolo- gickém pracovišti.

Diskuze:

Pacienti obvykle mluví o svém sexu- álním životě velmi zdrženlivě, často případné riziko získání STI zaprou, anebo jej mylně nepovažují za rele- vantní (orální sex).

Jakákoliv erozivní nebo ulcerativní léze na genitálu a perianálně, stejně jako nebolestivá, nehojící se eroze/ ulcerace na rtu, v dutině ústní apod., by měla být vyšetřena diferenciálně diagnosticky k vyloučení syfilis. Op- timální je předat pacienta do péče dermatovenerologického pracoviš- tě. Při negativním přímém vyšetření (PCR, zástinová mikroskopie) a vy- hledávacím sérologickém vyšetření (vyhláška 306/2012 Sb., §7) je paci- ent dále sledován. Zároveň jsou tes- továny další diferenciálně diagnos- tické možnosti (biopsie, stěr atd.).

PCR vyšetření je velmi úspěšné ze- jména u stěrů z erozivních/ulcera- tivních projevů (až 90 %), případně z biotického materiálu z podezře- lých lézí. Průkaz TP v krevním řečišti je velmi problematický i při použi- tí PCR. Vhodná je pouze nesrážlivá plná krev s EDTA, citlivost stanovení je velice nízká. I v bakteriemičké fázi (syfilis I., syfilis II., případně časná la- tentní syfilis) se pohybuje okolo 30 %.

Kazuistika 2

48letá žena se dostavila na oční ambulanci pro dva měsíce trvající, mírně progredující bolestivé zarud- nutí oka. Diagnostický závěr zněl jednostranná uveitida. Byla nasaze- na lokální kortikoidní léčba. Při kon- trole pacientka bez subjektivního a objektivního zlepšení. Vzhledem k tomu, že pacientka byla bez do- mova, byla přijata k dalšímu vyšetře- ní a léčbě za hospitalizace. Součástí vstupního vyšetření byly vyhledávací

sérologické testy na syfilis (vyhláška 306/2012 Sb., §7).

Výsledky vyšetření na syfilis:

- PCR TP z plné nesrážlivé krev (s EDTA) negativní
- sérologie syfilis pozitivní – VDRL mikro ++ 1:128 pozitivní, anti-treponema IgG pozitivní, anti-treponema IgM pozitivní.

Závěr:

Syfilis II. uveitis. Vzhledem k blízkému anatomickému vztahu oka a CNS byla doporučena léčba krystalickým PNC G iv. na dermatovenerologickém pracovišti.

Diskuze :

Výskyt příznaků časně získané syfilis způsobených postižením jiných orgánů než kůže a sliznic jsou v současné době poměrně časté. Jedná se zejména o postižení oka – uveitidu, iridocyklitidu, neuritidu očního nervu, ale také CNS – časnou serózní meningitidu až meningoencefalitidu, ložiskové příznaky způsobené obstrukcí arterií při endarteriitidě mozkových tepen, které mohou imponovat jako CMP, případně hepatitidu nebo postižení ledvin. Je tedy vhodné zařadit syfilis (opici nemocí = simia morborum) do diferenciální diagnostiky. Vzhledem k tomu, že orgánové postižení je obvykle projevem generalizace, je základním vyšetřovacím přístupem sérologie. Přímé vyšetření včetně PCR má pouze omezený význam (viz. výše).

Kazuistika 3

37-letý muž HIV pozitivní se dostavil na pravidelnou dispenzární kontrolu na HIV-centrum. Stěžoval si na erozivní projev perianálně, rizikový nechráněný pohlavní styk negoval. Před 5 lety byl léčen pro syfilis latens recens penicilínem parenterálně. Jiné obtíže negoval. Objektivně v perianálních řasách okrouhlá eroze s čistou spodinou. Bylo indikováno přímé vyšetření PCR a kontrolní sérologie syfilis.

Výsledky vyšetření na syfilis:

- PCR TP ze vzorků ulcerativní léze pozitivní,
- sérologie syfilis pozitivní – VDRL mikro ++ 1:32 pozitivní, anti-treponema IgG pozitivní, anti-treponema IgM pozitivní

Závěr:

Reinfekce syfilis I. ulcus durum. Byla doporučena léčba procain-PNC G na infekční klinice.

Diskuze :

V současné době je velmi častý opakovaný výskyt STI včetně syfilis. Protilátky, které si pacient po onemocnění vytvoří, obvykle přetrvávají ve třídě IgG i po úspěšné léčbě celý život, ale bohužel nejsou ochranné a pacient může onemocnět opakovaně. Odlišení reinfekce u syfilis je možné pouze na základě klinického obrazu – pouze při projevech syfilis I. – ulcus durum. V ostatních případech manifestace generalizovaného postižení (vyrážka, orgánové postižení) nebo jen významného vzestupu protilátek odrážejících aktivitu choroby (celkové anti-kardiolipinové a anti-treponemové IgM) je nutné uvažovat též o relapsu infekce. Přímý průkaz metodou PCR umožňuje následnou sekvenací odlišit jednotlivé kmeny TP a jejich srovnání s nálezem z předchozí ataky, pokud ovšem byly zachyceny. A to je s ohledem na citlivost metody a zároveň klinickou manifestnost syfilis (až 70 % latentních případů) velmi problematické.

Kazuistika 4

39letý muž HIV pozitivní se dostavil na HIV-centrum k pravidelné dispenzární kontrole. Stěžoval si na pocitu vlhka v oblasti a bolestivou defekaci. Objektivně zastiženy perianálně četné povleklé povrchové eroze, okolní tkáň je zánětlivě prozáklá.

Výsledky vyšetření na syfilis: v PCR ze stěru z eroze pozitivní *Treponema*

pallidum, dále byla zachycena DNA *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*.

Závěr:

Syfilis I. ulcus durum, smíšená STI. Byla doporučena kombinovaná léčba ceftriaxonem (k sanaci kapavky) konsekventně doxycyklin (LGV a syfilis I.) na dermatovenerologickém pracovišti.

Diskuze :

Stejně jako opakované STI je v současné době běžný výskyt smíšených mnohočetných STI. Vzhledem k odlišné antibiotické léčbě jednotlivých infekcí, respektive možnému selhání nesprávně volené terapie (rezistence NG k doxycyklinu, primární necitlivost CTR k penicilinovým antibiotikům atd.) je znalost všech přítomných patogenů mimořádně důležitá. A v této souvislosti je právě možnost využití dostatečně spolehlivých multiplexních testů při diagnostice STI velmi důležité.

Závěr

Z výše uvedených příkladů je zřejmá zejména potřeba dobré znalosti klinického průběhu STI a limitů detekce nukleových kyselin. Významnou výhodou NAAT vyšetření je však také možnost multiplexní detekce různých patogenů vzhledem k tomu, že koinfekce (i multiplicitní) jsou pro STI typické.

MUDr. Hana Zákoucká,
Státní zdravotní ústav,
NRL pro syfilis, NRL pro chlamydie

BULLETIN

Informace pro lékaře a zdravotníky



do každodenní všednosti více pestrosti, radosti a pohody. Za kolektiv laboratoří AXIS-CZ a MEDILA Vám přeji klidné a příjemné podzimní dny plné příjemných zážitků a pozitivních emocí.

Mgr. Martina Gavelová, Ph.D.

bioanalytik,

AXIS – CZ s.r.o., Hradec Králové

Pestrobarevné září je obdobím nejen návratů ke každodenním pracovním povinnostem, ale i slavnostním časem vinobraní, dožíněk a oslav svátku svatého Václava s bohatými kulturními programy. Ať nám přinesou

Témata vydání

POCT I. - Dobrý sluha, špatný pán

Spánková medicína

MEDILA – partner pro sport

PŘÍLOHA – Pohlavně přenosná onemocnění

Elektronickou verzi naleznete na

www.axis-cz.cz

www.medila.cz

... vše pro ordinaci

www.axeseshop.cz

www.medilaeshop.cz

POCT I. - Dobrý sluha, špatný pán



Základem vyšetření pacienta v ambulanci je vždy anamnéza a pečlivé fyzikální vyšetření, které samo o sobě již může stanovit diagnózu. Často je potřeba provést doplňující laboratorní vyšetření. Výsledek některých vyšetření může ovlivnit rozhodnutí o léčbě, a proto je rychlost odezvy zásadním

požadavkem. Pro provádění určitých vyšetření v mimolaboratorních podmínkách se nejčastěji používá termín „point-of-care testing“ (POCT). Jedná se o přístroje a zdravotnické prostředky vhodné do ordinací praktických lékařů, pediatrií, diabetologů, urologů, gynekologů, ale také pro případy prvního kontaktu s pacientem na pracovištích urgentní medicíny. Mezi výhody POCT patří mimo jiné rychlost vyšetření a možnost okamžité reakce lékaře, snížení rizika záměny vzorku, ale také vhodnější nasazení antibiotické terapie, snížení počtu odeslání pacientů k hospitalizaci. K nevýhodám patří vyšší náklady, nutnost školení personálu a nesprávné provedení testu či používání POCT přístroje, který není pravidelně kontrolován.

Výsledky získané pomocí POCT jsou mnohdy podkladem k významným rozhodnutím v odborné nebo i laic-

ké zdravotní péči. Bývají chápány jako rovnocenné výsledkům z laboratoře, ale mnohé prostředky POCT nejsou dostatečně a spolehlivě prověřeny z hlediska základních analytických znaků použité metody měření. V Doporučení ČSKB ČLS JEP „Správné zavádění a používání POCT“ ver. 5/2011 je uvedeno, že: **Racionální potřeba zavedení POCT nastává pouze tehdy, jestliže dotyčné vyšetření není dostupné v místě spolupracující klinické laboratoře nebo v potřebném čase, a jestliže zavedení POCT prokazatelně přispěje ke zlepšení zdravotní péče.** V požadavcích na POCT systémy se uvádí nezbytnost verifikace základních analytických znaků metody měření, která je použita v prostředku POCT (limit detekce, analytická citlivost, bias, preciznost, měřicí rozsah, kalibrační křivka, porovnání s rutinní laboratorní metodou, interference), nebo odkaz

na relevantní nezávislé a renomované zdroje těchto informací. Tato verifikace by měla být provedena jednorázově při zavádění prostředku POCT, obvykle ji zajistí výrobce systému.

Dále musí být vždy provedena a dokumentována studie srovnatelnosti výsledků měření systémem POCT a výsledků měření ve spolupracující laboratoři.

Většina potenciálních uživatelů nemá mnoho zkušeností s laboratorní medicínou, proto bývá celkové technické řešení, design přístroje i pracovní postup přizpůsoben nelaboratorní obsluze. Také kritéria při výběru nového POCT systému jsou trochu odlišná od nároků profesionálních laboratorních pracovníků. Je vhodné se vždy zamyslet nejen nad cenou samotného přístroje a jednotlivých testů, ale i nad některými zásadními otázkami:

1. Jsou výsledky naměřené POCT systémem dobře srovnatelné se spolupracující laboratoří, a to v celém rozmezí stanovitelnosti – tedy nízké, fyziologické i vysoké hladině měřeného parametru?
2. Existuje dostupný a validovaný systém vnitřní kontroly kvality a také externí hodnocení kvality dostupné v České republice?
3. Jaká je technická podpora při potížích – telefonická help-line, webová stránka apod.? Význam má i pozáruční cena případného servisu.
4. Je kapka krve získaná kapilárním odběrem dostatečná pro správné měření? Jak dlouho trvá samotná analýza? Kolik stejných přístrojů již funguje v České republice a kde se mohu informovat o zkušenostech ostatních uživatelů?

Vnitřní kontrola kvality je nezbytnou podmínkou provádění všech laboratorních vyšetření, tedy i POCT. Pokud je výsledek kontrolního vyšetření v deklarovaném rozmezí, lze výsledky pacienta provedené stejnou šarží testovacích proužků za stejných podmínek považovat za spolehlivé. Pravidelné provádění a vyhodnocování vnitřní kontroly kvality je potřebné pro lékařovu jistotu o správnosti výsledků vyšetření.

Externí hodnocení kvality (EHK) je základem a nezbytným procesem, který zajišťuje ověření srovnatelnosti a správnosti prováděných stanovení. Účast v systému EHK je vyžadována zdravotními pojišťovnami jako nutná podmínka proplácení některých vyšetření systémy POCT. Programy EHK poskytují kromě vyhodnocení výsledků měření také srovnání kvality obsluhy a údržby

systémů, informace o úrovni edukace a výcviku personálu a data o trendu reprodukovatelnosti v čase. Dovolují sledovat i stabilitu měření při výměně šarží měřících proužků.

Dalším kritériem pro posouzení vhodnosti POCT systému je **jednoduchost provedení** samotného testu. Omezení počtu úkonů potřebných k přípravě zařízení, jednoduchost aplikace testovaného materiálu, obvykle kapilární krve. Velikost kapky krve po vpichu je 10 až 20 mikrolitrů, proto přístroje s požadavkem většího množství krve nejsou pro účely POCT obvykle vhodné. Na druhou stranu zmenšování potřebného množství krve je mnohdy jen reklamním trikem, po vpichu je objem získané krve vždy alespoň 3–4 mikrolitry. Správné množství krve ke stanovení je zaručeno samotným užitím testovacího proužku, který je obvykle samonasávací a odměří tak přesně potřebné množství krve.

Technická podpora nabízená distributorem je významným ukazatelem zájmu o budoucího uživatele. Je vhodné se ujistit, že po nákupu přístroje a testovacích proužků nezůstanete se svými dotazy sami. Mnohé systémy umožňují přenos naměřených dat do příslušného softwaru v počítači pro jejich trvalé uchování. Počet instalovaných přístrojů samozřejmě není kritériem kvality, ale na druhou stranu je možné očekávat jisté zkušenosti obchodních zástupců i servisního týmu. Pořízení systému, který není v republice nebo alespoň v okolních zemích dostatečně zastoupen, znamená vždy nezbytnost podrobnějšího studia dostupných materiálů a případně výsledků testování nezávislých kontrolních organizací např. SKUP (www.skup.nu).

Pro zavedení POCT systémů v nemocniční praxi platí poněkud přísnější kritéria, která souvisí s nastavením požadavků ve srovnání s výsledky získanými v klinické laboratoři. To zahrnuje požadavky na verifikaci metody, provádění pravidelné vnitřní kontroly kvality, zapojení do cyklu externího hodnocení kvality a vyhodnocování úspěšnosti v ní apod. Používání prostředků POCT je obvykle nákladnější než stejné vyšetření v laboratoři, v nemocnicích, kde je laboratoř běžně k dispozici, je potřeba pro účely nasazení systému POCT vypracovat tzv. cost-benefit studii. Prostředky POCT spadají do kategorie diagnostických zdravotnických prostředků in vitro. V plném rozsahu pro ně tedy platí Zákon č. 268/2014 Sb. o zdravotnických prostředcích. Systematický přehled požadavků na správné zavádění a používání POCT uvádí Směrnice NACB a u nás Doporučení ČSKB „Správ-

né zavádění a používání POCT“ z roku 2011. Základní povinností uživatele je v tomto případě verifikace výkonnostních charakteristik POCT systému, které deklaroval výrobce. K zajištění kvality přispívá kontrola techniky v definovaných intervalech, kontrola stavu reagentů, pravidelná školení apod. POCT systémy používané ve zdravotnických zařízeních by měly být pod supervizí laboratoře, a to nejen z hlediska zabezpečení návaznosti měření, ale také zajištění správných analytických postupů. V nemocnicích je vhodné tyto přístroje připojit do nemocničního či laboratorního informačního systému, aby bylo možné výsledky přenášet do databáze pacientů. Ambulantní pracoviště by měla mít zajištěnou srovnatelnost výsledků z užívaného POCT prostředku se stejným vyšetřením prováděným ve spolupracující klinické laboratoři. To se týká i přístrojů, které používají pacienti doma k sebetestování.

Na trhu je možné objevit POCT systémy, které nabízí kromě tradičního měření CRP, INR a HbA_{1c} také další parametry jako je FOB – okultní krvácení, kardiální markery, D-dimery, laktát nebo albumin. Další systémy měří vedle glukózy i hladinu cholesterolu a triacylglycerolů. Systémy se liší používaným principem stanovení a po pravdě řečeno i kvalitou poskytovaných výsledků.

Pokračování v příštím vydání - Používané POCT systémy

Literatura

Zákon č. 268/2014 Sb., o zdravotnických prostředcích

NICHOLS JH et al. NACB Practice Guideline: Evidence-based practice for POCT. Clin Chim Acta 2007; 379: 14–28.

Doporučení ČSKB ČLS JEP „Správné zavádění a používání POCT“ ver. 5/2011. 19. 4. 2011. Dostupné na www.cskb.cz.

SACKS D et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. NACB Guideline, 2010, www.nacb.org

Doporučení ČSKB ČLS JEP Schváleno 26. 3. 2014 Doporučení k použití, výběru a kontrole glukometrů, Dostupné na www.cskb.cz.

Doc. Ing. Drahomíra Springer, Ph.D.
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK, Praha

Poruchy spánku v Institutu spánkové medicíny LDN Rybitví

Spánková medicína je neprávem opomíjena. Když si uvědomíme, že v životě každý člověk spí průměrně 6 až 8 hodin denně, tak pokud po většinu našeho života je spaní patologické, není se čemu divit, že to má svoje negativní zdravotní, ale i sociální a ekonomické následky.

Když pomineme nespavost, za kterou stojí většinou špatné usínací návyky, tak jistě nejčastější jsou poruchy dýchání ve spánku, které se vyskytují ve 2 % u žen a 4 % u mužů. Tato porucha se projevuje tím, že ve spánku má člověk zástavy dechu. Většina lidí se nedostaví pro zástavy dechu, ale pro chrápání, které obtěžuje okolí. Menší procento postižených již udává negativní důsledky – nevyspání, zvýšenou denní spavost, nevykonnost.

V průběhu spánku, kdy člověk nedýchá, dochází k vyplavování celé řady chemických látek, které zvyšují senzitivitu buněk k aktivaci, a to má za následek fixaci vysokého krevního tlaku, zvýšené riziko vzniku infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a celou řadu metabolických důsledků ovlivňujících metabolismus hormonů, tuků a cukrů, spolupodílejících se na vzniku diagnóz s tím spojených.

Samozřejmostí je porušená architektura spánku, tj. nesprávné střídání jednotlivých fází spánku, mikroprobuzení, které zapříčiňuje nevyspání pacienta. Způsobuje zvýšenou denní spavost, která zhoršuje poruchu koncentrace a může způsobit např. usnutí za volantem motorového vozidla a zapříčinit tak dopravní nehodu s fatálními následky.

V našem Institutu spánkové medicíny LDN Rybitví jsme schopni pomocí dostupných nejmodernějších metod vyšetřit jakoukoli poruchu spánku dospělých. Specializujeme se na poruchy dýchání ve spánku a její následnou léčbu - neinvazivní plicní ventilací ve spánku.

Při vstupním vyšetření v naší poradně se provede rozhovor formou anamnézy, včetně spánkové anamnézy, jakými obtížemi pacient trpí, jaké má jiné přidružené choroby. Provede se vážení a měření pacienta, vyšetří se EKG, zhodnotí se vyšetření rentgenu hrudníku, vyšetření funkce plic (spirometrie) a stanoví se metoda, kterou lze prokázat nebo vyloučit předpokládanou poruchu spánku. Nedílnou součástí vstupního vyšetření je dotazníkové šetření k ověření zvýšené denní spavosti (Epworthská škála spavosti), kdy pacient odpoví, s jakou pravděpodobností v jednotlivých situacích usíná.

Již po vstupním vyšetření jsou pacientovi dána doporučení, která mohou vést ke zlepšení nebo zmírnění poruch

spánku - dodržování spánkové hygieny a nejčastěji doporučovaná je redukce hmotnosti, neboť hmotnost je významným faktorem přispívajícím ke vzniku zástav dechu.

Druhá fáze vyšetřování je vlastní monitorace spánku. K tomu slouží metoda polygrafie používaná pro screening poruch dýchání ve spánku a polysomnografie, která dokumentuje všechny poruchy spánku.

Při polygrafickém vyšetření se měří průtok vydechaného vzduchu, okysličení krve, dechové úsilí na hrudníku a břiše, a to vše v závislosti na poloze těla v laboratorních podmínkách. Existuje vyšetření, které lze použít i v domácím prostředí, které především slouží k vyloučení či potvrzení závažné poruchy dýchání ve spánku, ale jedná se o vyšetření s určitými limity.

Při polysomnografickém vyšetření, které je nejkomplexnějším vyšetřením, se kromě výše zmíněného snímá mozková aktivita, pohyby očních bulbů, pohyby brady a dolních končetin, kontinuální EKG monitorace a celý tento záznam je monitorován infrakamerovým systémem, neboť zde mohou být i jiné doprovodné patologické verbální či pohybové vzorce.

Po proběhlé monitoraci spánku následuje zhodnocení nočního záznamu spánku lékařem nebo diplomovaným spánkovým technikem. Na základě zhodnocení se stanoví nebo vyloučí porucha spánku a doporučí se další postup.

V případě průkazu poruchy dýchání ve spánku se stanovují indexy AHI – index, který stanovuje počet zástav dechu (apnoe) nebo snížení průtoku vzduchu dýchacími cestami (hypopnoe) za 1 hod, ODI – oxygenačně desaturační index – stanovuje počet desaturací (poklesů oxygenací) za 1 hod. a čas t 90 – tj. dobu strávenou v saturaci kyslíku pod 90 %.

Podle tíže choroby se jedná o mírný AHI 5-14,9, středně těžký AHI 15-29,9 a těžký syndrom AHI > 30 spánkové apnoe. Zástava dechu ve spánku může mít etiologii obstrukční – nejčastější ale i centrální.

U některých pacientů s ohledem na komorbiditu (chronická obstrukční plicní nemoc, srdeční selhání, arytmie, obezita) je potřeba ještě provést vyšetření krevních plynů před spánkem a po něm, abychom zhodnotili i ventilační poruchu s akumulací CO₂ v krvi se vznikem respirační acidózy a podle toho zvolili správnou ventilační léčbu.

Je nutné zajištění ORL vyšetření, nejlépe ORL pracovištěm zabývajícím se spánkovou medicínou. Dle nálezu

u pacienta v ORL oblasti a výsledku vyšetření noční monitorace spánku je možno zvolit léčbu chirurgickou nebo ventilační.

Ventilační léčba je indikována při průkazu minimálně středně těžké poruchy dýchání ve spánku.

Léčbu neinvazivní plicní ventilací zahajujeme titrací léčby přístroji v režimu CPAP – jednoúrovňová plicní ventilace, BiPAP – dvouúrovňová plicní ventilace nebo řízená ventilace, a to buď časově (BIPAP ST) nebo objemově řízená ventilace (AVAPS). Hledáme tak nejvhodnější a nejúčelnější léčbu poruchy dýchání ve spánku tak, aby byl pacient správně léčen a jeho porucha tak byla kompenzována. K tomu slouží i vhodný výběr obličejové masky, a to buď nasální – na nos a nebo oronasální – na nos a ústa.

Po kompletaci výsledků z vyšetření a titrací je zpráva odeslána reviznímu lékaři pojišťovny a po schválení přístroje jej má pacient od pojišťovny zapůjčený a je zaškolen v používání přístroje.

Následně je pravidelně – minimálně 1x ročně sledován v poradně pro poruchy dýchání ve spánku, kde se hodnotí použití a efekt léčby.

V poslední době se množí procento obézních lidí, kteří mají tzv. syndrom hypoventilace - obezita a i tito jsou taktéž velmi ohroženi v důsledku nedostatečnosti okysličení krve v průběhu spánku. Vyšetřovací postup a léčba je stejná jako u syndromu obstrukční spánkové apnoe. Redukce hmotnosti může významnou měrou ovlivnit průběh a důsledky zdravotního stavu těchto osob.

My si přejeme, aby bylo co nejvíce osob vyšetřeno a v případě nutnosti léčeno, neboť pouze tak můžeme všichni klidně spát.

MUDr. Michal Kopecký,
náměstek léčebně preventivní péče,
Léčebna dlouhodobě nemocných, Rybitví

MEDILA - partner pro zdravý pohyb

Již několik let se naše společnost aktivně účastní jako partner na řadě sportovních, především běžeckých akcí. V posledních letech se naše aktivity značně znásobily. Důvodem není pouze propagace společnosti, ale v první řadě podpora aktivních lidí, kteří cítí odpovědnost za vlastní zdraví, a to jak z řad široké veřejnosti, tak vlastních zaměstnanců.

A proč zrovna běžci? Běh je oblíbeným a vhodným sportem současné doby. Pro řadu začínajících běžců však bývá často důležitější sportovní vybavení, než jejich zdraví. Reklamy na sportstery, běžeckou obuv a funkční oblečení vidíme v televizi, na internetu a jsme tím naprosto obklopeni.

Vědí začínající běžci, že by tato aktivita mohla mít i negativní vliv na jejich zdraví? Často tomu tak není a to je zároveň jedním z důvodů naší aktivní podpory.

Moderní biochemické laboratoře, mezi které společnost MEDILA patří, dovedou provést základní laboratorní vyšetření a na základě jejich výsledků vyhodnotit zdravotní stav těch, kteří s běžeckým sportem chtějí začít nebo se mu již pravidelně a intenzivně věnují.

Lékařka našeho laboratorního týmu MUDr. Renata Kleinová (sama aktivní sportovkyně) je pak schopna poradit a pomoci začínajícím běžcům, ale i vyznavačům dalších sportů s volbou vhodného typu, formy a intenzity zátky. Pro aktivní sportovce je její rada zaměřena mj. na hodnocení vlivu pravidelného sportu na jejich organismus a na zlepšení jejich kondice.

Vedle toho mohou vybraná laborator-

ní vyšetření pomoci odhalit počínající onemocnění a umožnit jeho včasnou diagnostiku, léčbu, event. úpravou životního stylu rizika onemocnění výrazně snížit.

Důležitá jsou pravidelná vyšetření u všech sportovců, aktivních i rekreačních, a zejména u sportovců nad 40 let věku i dosud zcela zdravých - rizika onemocnění v populaci se s věkem zvyšují. Přitom je nezbytné brát ohled i na rodinnou anamnézu.

Významným milníkem našich aktivit byl rok 2016, kdy jsme zahájili systematickou spolupráci se společností Sportvisio, z.s. (<http://www.sportvisio.cz/>). Od té doby se s naším laboratorním týmem pravidelně účastníme běžeckých akcí, které Sportvisio pořádá. Potkávat jste nás mohli například na Hradeckém půlmaratonu, Půlmaratonu v Českém ráji, Trutnovském půlmaratonu, Pardubickém vinařském půlmaratonu, Chrudimské Pernštejnské desítce, nebo na Brněnském půlmaratonu.

Paralelně s tím jsme zahájili spolupráci se společností MEDISTA, významným distributorem přístrojů a potřeb pro laboratorní medicínu. MEDISTA vybavila náš laboratorní tým těmi nejlepšími přenosnými analyzátoři (POCT). Pečlivým testováním si náš laboratorní tým ověřil, že jsou schopny kvalitně pracovat i v nestandardních podmínkách při sportovních akcích mimo laboratoř. S jejich pomocí dovedeme stanovit tzv. kardiální věk, lipidové spektrum, hladinu krevního cukru (glykémii), glykovaného hemoglobinu a laktátu.

Na vybraných běžeckých akcích náš

stánek patrně nepřehlédnete. Ve stánku mají sportovci (i nesportovci) možnost nechat si změřit některé z výše uvedených parametrů. Zhodnotíme Body Mass Index (BMI), změříme krevní tlak a puls. Na vše dohlíží přítomná lékařka, která je zároveň k dispozici pro klinické interpretace naměřených údajů.

V r. 2017 jsme náš laboratorní tým posílili spoluprací s MUDr. Janem Hiblbauerem jr. (<http://uro.hiblbauer.cz/>), významným sportovním lékařem z Hradce Králové a rovněž aktivním sportovcem. Jeho ambulance URAN+ se zaměřuje na pomoc jak hobby sportovcům, tak i vrcholovým sportovcům v aktivní závodní kariéře. Věnuje se i minimalizaci rizika náhlého srdečního poškození. Těšíme se na jeho článek o této problematice v některém z dalších vydání našeho bulletinu.

Výše uvedenými aktivitami tak naplňujeme naše cíle - přiblížit sportovcům možnosti laboratorní medicíny a poskytnout naše služby pro jejich zdraví a dobrou fyzickou kondici. Za poslední tři roky jsme se potkali s tisíci sportovci a provedli stovky vyšetření. Zodpověděli jsme velké množství dotazů a získali spoustu informací, které jsou pro nás velice cenným zdrojem k další práci. To v součtu posílilo zkušenost a kvalitu našeho sportovního laboratorního týmu. Lidé nás poznávají, těší se na nás, na akcích už aktivně náš stánek vyhledávají, srovnávají své výsledky. V období běžecké sezony tráví náš tým mnoho víkendů mezi běžci.

Je to náročné, ale nás to baví!

Martin Klein

Aktuality

Auditní maraton II

V předprázdninovém čase obhájila laboratoř AXIS-CZ pro další období certifikát NASKL II.

Podzimní seminář pro sestry

Všechny sestřičky srdečně zveme na odborný seminář pro sestry, který se uskuteční v úterý 7. listopadu 2017 od 17:00 do 19:15 v hotelu Černigov v Hradci Králové. Do programu byly mj. zařazeny přednášky o odvykání kouření a problematice osteoporózy.

PHI

Stanovení [-2]proPSA bylo konečně za-

řazeno do Sazebníku výkonů hrazených z veřejného zdravotního pojištění. Uvedené stanovení umožňuje spolu se stanovením celkového a volného PSA vyčíslit tzv. index zdraví prostaty (Prostate Health Index - PHI), který se stal významnou pomůckou v diagnostice onemocnění prostaty (viz BULLETIN 2/2017). Uvedené stanovení je takto dostupné v laboratořích MeDiLa a Axis od září 2017.

MEDILA v Semilech

Další odběrové centrum MeDiLa zahájilo činnost v květnu na Poliklinice Semily, Tyr-

šova 394. Odběry krve v příjemném prostředí, ale i příjem jinde odebraného materiálu zde provádějí zkušené sestry v pracovní dny od 7:00 do 10:30 hod.

Troponin I

V uplynulém období došlo v Laboratorním a diagnostickém centru MeDiLa v Hradci Králové ke změně technologie stanovení Troponinu I. Nový analyzátor STRATUS CS byl v srpnu po potřebných testech zařazen do rutinního provozu a umožňuje vyšetření ve statimovém režimu.

Martin Klein



Pardubice, Štrossova 239, 530 03 Pardubice - areál „Veteriny“
www.medila.cz; tel. 800 737 304; e-mail: medila@medila.cz

Hradec Králové, II. poliklinika, Slezské předměstí, Bratři Štefanů 895
www.medila.cz; tel. 800 737 305; e-mail: medila@medila.cz

AXIS - CZ Hradec Králové, s.r.o.
Poliklinika III, Třída Edvarda Beneše 1549, Hradec Králové, PSČ 500 12
www.axis-cz.cz; e-mail: info@axis-cz.cz
tel. 800 611 611; +420 495 260 374; +420 606 636 023; +420 495 260 373

BULLETIN - PŘÍLOHA

Detekce nukleových kyselin v diagnostice STI

Abstrakt:

Sexuálně přenosné infekce opět představují reálnou medicínskou i zdravotnickou výzvu. V posledním desetiletí se opět výskyt nejen HIV, ale i bakteriálních STI zvyšuje. Diagnostické možnosti v běžné rutině praxi se rychle rozvíjí. To přináší nesporné benefity (zvýšení citlivosti a specifity vyšetření), ale také úskalí zejména při správné volbě testu a přípravě pacienta před odběrem. V případě STI hraje detekce nukleových kyselin nezanedbatelnou, ale velmi individuální roli. Základním předpokladem úspěšnosti NAAT testů v oblasti STI je znalost biologie infekce a dostupnosti etiologického agens ve zpracovatelném biologickém materiálu.

Klíčová slova:

nukleová kyselina, PCR, STI, syfilis, kapavka, chlamydiová infekce

Úvod

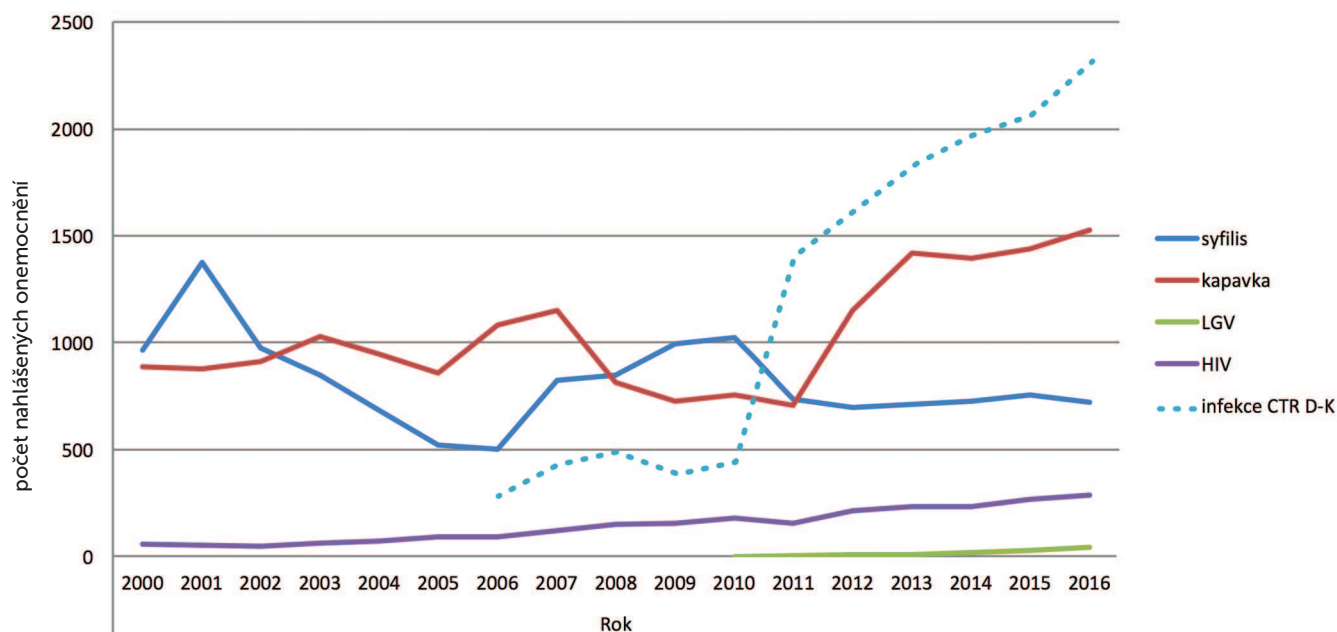
Sexuálně přenosné infekce (STI = sexually transmitted infection) dnes opět představují reálnou medicínskou i zdravotnickou výzvu jak v šíři etiologických činitelů, tak i diagnostických přístupů. Mezi klasické bakteriální STI patří syfilis, kapavka, chlamydiové infekce, mycoplasmové a ureaplasmové infekce atd. S ohledem na dobrou možnost intervence antibiotiky byla v 90. letech věnována pozornost spíše virovým STI, zejména HIV a také VHB, HPV. V posledním desetiletí se opět výskyt nejen HIV, ale i bakteriálních STI ve světě, v Evropě i v ČR zvyšuje, resp. přetrvává zvýšená incidence i přes mnohé preventivní a léčebné aktivity. Zvýšená morbidita vyvíjí ekonomický tlak, a tím i zájem o přesnou a včasnou diagnostiku bakteriálních STI a jejich léčbu.

V ČR došlo ke změně nakažové situace již po roce 1990 v souvislosti s uvolněním společenských a mezi-

lidských vztahů a v průběhu následujících let jsme zaznamenali opakované vzestupy sledovaných STI – syfilis, kapavky, infekcí *Chlamydia trachomatis* (jak sérovary D-K, tak L1, L2 a L3 – biovar lymphogranuloma venereum). Roční počty hlášených onemocnění se u nás pohybují ve stovkách až tisících u jednotlivých infekcí (viz. graf).

Zároveň se v posledních 20 letech rychle rozvíjí diagnostické možnosti v běžné rutině praxi. To přináší nesporné benefity (zvýšení citlivosti a specifity vyšetření), ale také úskalí zejména při správné volbě testu a přípravě pacienta před odběrem. Jednou z nejprogresivnějších oblastí je využití detekce nukleových kyselin (DNA a RNA) v diagnostice řady neinfekčních a také infekčních nemocí včetně STI. Pro klinické lékaře se často stává PCR (polymerázová řetězová reakce) synonymem zcela spolehlivé a neomylné, stoprocentně rozhodující metody.

Výskyt STI v ČR



zdroj dat - RPN, ÚZIS, EPIDAT

V případě STI hraje detekce nukleových kyselin (NAAT = nucleic acids amplification test) nezanedbatelnou, ale velmi individuální roli. Majoritní metodou je PCR. Váha PCR vyšetření je velmi variabilní a kolísá od role „testu volby“ (průkaz *Chlamydia trachomatis*) až po konziliární, spíše výzkumné, vyšetření (průkaz *Treponema pallidum*). Základním předpokladem úspěšnosti NAAT testů v oblasti STI je znalost biologie infekce a dostupnosti etiologického agens ve zpracovatelném biologickém materiálu – první porce moče, výtěr z uretry, výtěr z cervixu, stěr z erozivního projevu, stěr ze spojivkového vaku, výtěr z krku, výtěr z rekta, plasma, plná nesrážlivá krev, liquor, biopsie apod.

Zatímco pro infekce HIV, VHB, případně VHC je vyšetření virové nálože z periferní plasmy jedním z možných diagnostických postupů zkracujících imunologické okno, v případě bakteriálních infekcí je třeba racionálně zvážit pozitivní a negativní prediktivní hodnotu testu.

Chlamydiové infekce

Původcem je *Chlamydia trachomatis* (CTR), intracelulární energetický parazit především epiteliálních buněk. Celosvětově se jedná o nejčastější STI (ročně cca 90 milionů nových infekcí). V ČR není dosud incidence optimálně sledována, ale podle sentinelových studií a dostupných surveillance dat odpovídá stavu v okolních státech. Podléhají povinnému hlášení (podle zákona 258/2000 Sb. a vyhlášky 306/2012 Sb.). Zásadní obtíží je často oligo- až asymptomatický průběh infekce (u žen až 70 %). Z toho důvodu některé státy (skandinávské země, Velká Británie apod.) přistoupily k pravidelnému nebo oportunnímu screeningu nejvíce ohrožené populační skupiny mladých žen (sexuálně aktivní ženy do 25 let). Bakterie se vyskytuje v cca 20 sérovorech, které

mohou způsobovat různě závažná onemocnění. Pro běžnou chlamydiovou infekci jsou typické sérovary D – K, zvláštní skupina sérovarů L1 až L3 je označována pro svou vyšší invazivitu jako biovar lymfogranuloma venereum (LGV).

Nepřímá diagnostika – sérologické vyšetření chlamydií je třeba cílit na druhově specifické protilátky proti CTR. Objevují se obvykle u chronických, ascendentně se šířících infekcí a u systémového postižení – Reiterova syndromu. Používají se testy typu nepřímé imunofluorescence (MIF), ELISA nebo western blot pro protilátky ve třídách IgG a IgA. IgM se vyskytují vzácně při zachycení primoinfekce. Sérologie se rozhodně nehodí pro kontrolu úspěšnosti léčby. Uplatní se u případů chronické infekce, kde již není možné zachytit přímo původce v biologickém materiálu odebraném z periferie (moč, cervikální stěr). U LGV slouží jako pomocný parametr pokud nelze provést PCR vyšetření s následnou sekvenací a dourčením biovaru.

Přímá diagnostika – imunofluorescenční mikroskopie, kultivace na buněčných liniích, ELISA pro detekci antigenu, rychlé imunochromatografické testy pro detekci antigenu, NAAT. Citlivost jednotlivých metod je uvedena v tabulce.

test	citlivost
imunofluorescenční mikroskopie	70-80 %
kultivace na buněčných kulturách (HeLa, McCoy)	až 80 %
ELISA detekce antigenu CTR	70-80 %
rychlé imunochromatografické testy	30-70 %
NAAT	>90 %

PCR vyšetření CTR z první porce moči, výtěru z uretry nebo výtěru z cervixu je testem volby pro svou vysokou citlivost ve srovnání s ostatními diagnostickými přístupy. Důraz je nutné klást zejména na kvalitu

odběru – vždy první porce moče resp. první výtěr z uretry po nejméně dvou hodinovém nemočení, první výtěr z cervixu po odstranění hlenové zátky. Ostatní druhy biologického materiálu mohou být problematické z hlediska kvality odběru a většina komerčních testů na ně není validována. Přesto je vyšetření možné zejména při dodržení vnitřní kontroly inhibice PCR reakce.

Kapavka

patří v České republice mezi tradiční a často se vyskytující STI. Podléhá, podobně jako ostatní pohlavní choroby (syfilis, měkký vřed, lymfogranuloma venereum), povinnému hlášení (podle zákona 258/2000 Sb. a vyhlášky 306/2012 Sb.). V současné době je hlavním problémem šíření kmenů *Neisseria gonorrhoeae* (NG) rezistentních i multirezistentních k antibiotikům v celém světě i v Evropě. V poslední době dochází opět k vzestupu incidence. Zároveň se tak zřejmě potvrdila obava z podhlášenosti infekce a samoléčebných exkurzí pacientů do světa klinické medicíny.

NG je patogenem zejména urogenitálního traktu, ojediněle se mohou objevit projevy způsobené ascendentní, metastazující nebo generalizovanou infekcí. Obligátním hostitelem v přírodě je pouze člověk. U mužů se projevuje jako výtok z močové trubice (>80 %) a dysurie (>50 %). Asymptomatické průběhy jsou u mužů velmi vzácné (< 10 % uretritid). U žen je postižení variabilnější – vaginální výtok (< 50 %), bolest v podbřišku – s rizikem pelveoperitonitidy (< 25 %) a dysurie (10-15 %), výskyt asymptomatických infekcí je výrazně častější (>50 %).

Diagnostika je postavena na průkazu NG v klinickém materiálu. Vyšetření protilátek se neprovádí. Pro přímé vyšetření můžeme volit metodicky odlišné postupy a naše volba má zásadní vliv na úspěch průkazu

a následné léčby. Žádný z testů neposkytuje 100% senzitivitu.

PCR vyšetření má výhodu zvláště s ohledem na citlivost při zpracování vzorků s nízkým počtem patogenických buněk, pod clonou antibiotik a při nemožnosti dodržení náročné preanalytické fáze nezbytné pro úspěšnou kultivaci gonokoka in vitro. Nevýhodou je nemožnost rutinního testování citlivosti na antibiotika u takto diagnostikovaných kmenů. Také je třeba zvážit riziko falešně pozitivního výsledku reakce v souvislosti s přítomností nepatogenních neisserií ve vzorku.

Venerická syfilis (lues, česky příjice)

je infekce způsobená bakterií z čeledi *Spirochaetaceae*, rodu *Treponema* – *Treponema pallidum subsp. Pallidum* (TP). Jejím přirozeným hostitelem je pouze člověk. Rod *Treponema* zahrnuje ještě čtyři další, pro člověka obligátně patogenní, bakterie, které jsou velice úzce příbuzné s původcem (v literatuře je popisována shoda genomu 95-99 %, odlišení je možné pouze sekvenací) venerické syfilis. Způsobují onemocnění nejčastěji v dětské populaci endemických oblastí přenášené obvykle nepohlavní cestou – kontaktem a kontaminovanými předměty. Protilátky vzniklé v průběhu těchto onemocnění nelze od protilátek tvořených při venerické syfilis odlišit. Stejně tak nelze morfologicky odlišit původce jak v nativním, tak i přímém imunofluorescenčním mikroskopickém vyšetření. Ostatní zástupci rodu *treponema* jsou většinou nepatogenní nebo pouze oportunně patogenní. Zkřížená reaktivita proti společným antigenům může komplikovat sérologickou diagnostiku syfilis.

Diagnostika syfilis je postavena na sérologickém průkazu netreponemových (anti-kardiolipinových)

a treponemových protilátek. Základní screening se řídí vyhláškou 306/2012 Sb., §7.

V případě původce syfilis je největší obtíží zajištění vzorku biologického materiálu, který obsahuje dostatečné množství treponemat. Pro vyšetření je tedy naprosto nevhodné sérum, plasma, a to zejména v pozdním latentním stadiu syfilis. V současné době se PCR uplatňuje jako doplňkový test u manifestní časný syfilis (I. a II.stadium) a případně při vyšetření plné nesrážlivé krve u případů syfilis I., syfilis II., syfilis latens recens.

Kazuistika 1

56letý muž se dostavil na urologickou ambulanci s projevy na glans penis. Jednalo se o ulcerativní nebolestivou lézi s navality až hypertrofickými okraji. V tříse měl pacient zvětšené lymfatické uzliny rovněž nebolestivé. V OA diabetes mellitus II. Rizikový pohlavní styk negoval, rovněž negoval pohlavní styk s manželkou v posledních 2 letech. Ošetřující urolog ordinoval SONO uzlin a břicha – v nálezu paket splývajících uzlin v tříse a ložiskové změny v jaterním parenchymu. Pro vysoce suspektní pokročilý karcinom penisu s metastatickým postižením lymfatických uzlin a jater bylo naplánováno radikální řešení – amputace penisu s následnou onkologickou léčbou. V histologickém vyšetření nebyly potvrzeny buňky karcinomu a histopatolog vzhledem k nálezu doporučil sérologické vyšetření na syfilis a přímý průkaz TP metodou PCR.

Výsledky vyšetření na syfilis:

- PCR TP ze vzorků ulcerativní léze pozitivní,
- PCR z plné nesrážlivé krve (s EDTA) PCR TP negativní
- sérologie syfilis pozitivní – VDRL mikro ++ 1:32 pozitivní, anti-treponema IgG pozitivní, anti-treponema IgM pozitivní

Závěr:

syfilis I. ulcerum durum, indolentní bubo. Byla doporučena léčba procain-PNC G na dermatovenerologickém pracovišti.

Diskuze:

Pacienti obvykle mluví o svém sexuálním životě velmi zdrženlivě, často případné riziko získání STI zaprou, anebo jej mylně nepovažují za relevantní (orální sex).

Jakákoliv erozivní nebo ulcerativní léze na genitálu a perianálně, stejně jako nebolestivá, nehojící se eroze/ulcerace na rtu, v dutině ústní apod., by měla být vyšetřena diferenciálně diagnosticky k vyloučení syfilis. Optimální je předat pacienta do péče dermatovenerologického pracoviště. Při negativním přímém vyšetření (PCR, zástinová mikroskopie) a vyhledávacím sérologickým vyšetření (vyhláška 306/2012 Sb., §7) je pacient dále sledován. Zároveň jsou testovány další diferenciálně diagnostické možnosti (biopsie, stěr atd.).

PCR vyšetření je velmi úspěšné zejména u stěrů z erozivních/ulcerativních projevů (až 90 %), případně z biotického materiálu z podezřelých lézí. Průkaz TP v krevním řečišti je velmi problematický i při použití PCR. Vhodná je pouze nesrážlivá plná krev s EDTA, citlivost stanovení je velice nízká. I v bakteriemické fázi (syfilis I., syfilis II., případně časná latentní syfilis) se pohybuje okolo 30 %.

Kazuistika 2

48letá žena se dostavila na oční ambulanci pro dva měsíce trvající, mírně progredující bolestivé zarudnutí oka. Diagnostický závěr zněl jednostranná uveitida. Byla nasazena lokální kortikoidní léčba. Při kontrole pacientka bez subjektivního a objektivního zlepšení. Vzhledem k tomu, že pacientka byla bez domova, byla přijata k dalšímu vyšetření a léčbě za hospitalizace. Součástí vstupního vyšetření byly vyhledávací

sérologické testy na syfilis (vyhláška 306/2012 Sb., §7).

Výsledky vyšetření na syfilis:

- PCR TP z plné nesrážlivé krev (s EDTA) negativní
- sérologie syfilis pozitivní – VDRL mikro ++ 1:128 pozitivní, anti-treponema IgG pozitivní, anti-treponema IgM pozitivní.

Závěr:

Syfilis II. uveitis. Vzhledem k blízkému anatomickému vztahu oka a CNS byla doporučena léčba krystalickým PNC G iv. na dermatovenerologickém pracovišti.

Diskuze :

Výskyt příznaků časně získané syfilis způsobených postižením jiných orgánů než kůže a sliznic jsou v současné době poměrně časté. Jedná se zejména o postižení oka – uveitidu, iridocyklitidu, neuritidu očního nervu, ale také CNS – časnou serózní meningitidu až meningoencefalitidu, ložiskové příznaky způsobené obstrukcí arterií při endarteriitidě mozkových tepen, které mohou imponovat jako CMP, případně hepatitidu nebo postižení ledvin. Je tedy vhodné zařadit syfilis (opici nemocí = simia morborum) do diferenciální diagnostiky. Vzhledem k tomu, že orgánové postižení je obvykle projevem generalizace, je základním vyšetřovacím přístupem sérologie. Přímé vyšetření včetně PCR má pouze omezený význam (viz. výše).

Kazuistika 3

37-letý muž HIV pozitivní se dostavil na pravidelnou dispenzární kontrolu na HIV-centrum. Stěžoval si na erozivní projev perianálně, rizikový nechráněný pohlavní styk negoval. Před 5 lety byl léčen pro syfilis latens recens penicilínem parenterálně. Jiné obtíže negoval. Objektivně v perianálních řasách okrouhlá eroze s čistou spodinou. Bylo indikováno přímé vyšetření PCR a kontrolní sérologie syfilis.

Výsledky vyšetření na syfilis:

- PCR TP ze vzorků ulcerativní léze pozitivní,
- sérologie syfilis pozitivní – VDRL mikro ++ 1:32 pozitivní, anti-treponema IgG pozitivní, anti-treponema IgM pozitivní

Závěr:

Reinfekce syfilis I. ulcus durum. Byla doporučena léčba procain-PNC G na infekční klinice.

Diskuze :

V současné době je velmi častý opakovaný výskyt STI včetně syfilis. Protilátky, které si pacient po onemocnění vytvoří, obvykle přetrvávají ve třídě IgG i po úspěšné léčbě celý život, ale bohužel nejsou ochranné a pacient může onemocnět opakovaně. Odlišení reinfekce u syfilis je možné pouze na základě klinického obrazu – pouze při projevech syfilis I. – ulcus durum. V ostatních případech manifestace generalizovaného postižení (vyrážka, orgánové postižení) nebo jen významného vzestupu protilátek odrážejících aktivitu choroby (celkové anti-kardiolipinové a anti-treponemové IgM) je nutné uvažovat též o relapsu infekce. Přímý průkaz metodou PCR umožňuje následnou sekvenací odlišit jednotlivé kmeny TP a jejich srovnání s nálezem z předchozí ataky, pokud ovšem byly zachyceny. A to je s ohledem na citlivost metody a zároveň klinickou manifestnost syfilis (až 70 % latentních případů) velmi problematické.

Kazuistika 4

39letý muž HIV pozitivní se dostavil na HIV-centrum k pravidelné dispenzární kontrole. Stěžoval si na pocitu vlhka v oblasti a bolestivou defekaci. Objektivně zastiženy perianálně četné povleklé povrchové eroze, okolní tkáň je zánětlivě prozáklá.

Výsledky vyšetření na syfilis: v PCR ze stěru z eroze pozitivní *Treponema*

pallidum, dále byla zachycena DNA *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*.

Závěr:

Syfilis I. ulcus durum, smíšená STI. Byla doporučena kombinovaná léčba ceftriaxonem (k sanaci kapavky) konsekventně doxycyklin (LGV a syfilis I.) na dermatovenerologickém pracovišti.

Diskuze :

Stejně jako opakované STI je v současné době běžný výskyt smíšených mnohočetných STI. Vzhledem k odlišné antibiotické léčbě jednotlivých infekcí, respektive možnému selhání nesprávně volené terapie (rezistence NG k doxycyklinu, primární necitlivost CTR k penicilinovým antibiotikům atd.) je znalost všech přítomných patogenů mimořádně důležitá. A v této souvislosti je právě možnost využití dostatečně spolehlivých multiplexních testů při diagnostice STI velmi důležitá.

Závěr

Z výše uvedených příkladů je zřejmá zejména potřeba dobré znalosti klinického průběhu STI a limitů detekce nukleových kyselin. Významnou výhodou NAAT vyšetření je však také možnost multiplexní detekce různých patogenů vzhledem k tomu, že koinfekce (i multiplicitní) jsou pro STI typické.

MUDr. Hana Zákoucká,
Státní zdravotní ústav,
NRL pro syfilis, NRL pro chlamydie



Přála bych si, aby laboratoře MeDiLa přispěly alespoň malým dílem k tomu, že Váš pohled na uplynulý rok bude pohledem na úspěšný a příznivý rok. Přeji Vám všem klidné svátky, v novém roce pevné zdraví a za celý tým laboratoří MeDiLa se těším na další spolupráci s Vámi.

Eva Jahůdková
vedoucí laboratorního provozu
Laboratorní a diagnostické
centrum MeDiLa, Brno

Vážení přátelé, poslední číslo našeho Bulletinu je zároveň předzvěstí konce roku. Toto období s sebou přináší bilancování roku uplynulého a předsevzetí do roku nového.

Témata vydání

POCT II. – používané systémy

Je cholesterol skutečně tak škodlivý?

Přestat kouřit je dnes snazší než v minulosti



PŘÍLOHA - Mimokostní účinky vitamínu D

Elektronickou verzi Bulletinu naleznete na www.medila.cz.

... vše pro ordinaci
www.medilaeshop.cz

POCT II. - používané systémy

Mezi POCT prostředky můžeme zařadit i jednorázové detekční proužky pro vyšetření moče nebo domácí testy pro určení těhotenství. Systémy POCT využívají různých analytických principů, mezi které patří reflexní fotometrie, spektrofotometrie, imunochromatografie, elektrochemické principy, elektrická impedance, imunoturbidimetrie i fluorescence.

Močové proužky slouží ke kvalitativnímu či semikvantitativnímu vyšetření základních parametrů (hemoglobin, leukocyty, bilirubin, urobilinogen, glukóza, pH, dusitany, ketolátky), ale nyní též kreatinin a albumin. Využívají barevné chemické reakce a intenzita zabarvení každé zóny odpovídá koncentraci vyšetřovaného analytu.

Imunochromatografické proužky využívají imunochemický princip stanovení a mají široké využití - stanovení tropoinu, infekčních antigenů nebo protilátek (Chlamydia trachomatis, streptokoky skupin A, Helicobacter pylori, HIV). Nejrozšířenější jsou domácí těhotenské

testy, které stanovují hladinu choriového gonadotropinu (hCG) v moči, případně ovulační testy detekující zvýšené množství LH (luteinizační hormon) v moči a slouží k předpovědi ovulace. Často jsou využívány i jednorázové testy pro screening drog, a to jak v moči, tak ve slinách. Imunochromatografické systémy obsahují obvykle ještě kontrolní linii, která se vybarví vždy, pokud je test funkční. Druhá, detekční linie je pak zvýrazněna pouze v případě positivity testu.

Nejběžnější skupinou POCT systémů, tedy spojení přístroj - testovací proužek, jsou glukometry pracující na principu biosenzorů. Využívají enzymatickou reakci glukózy s glukózooxidázou nebo glukózodehydrogenázou s elektrochemickou detekcí. Glukometry jsou používány diabetiky, praktickými lékaři, diabetology, pediatry, ale také většinou nemocničních oddělení. Není možné je používat u pacientů s poruchami periferního oběhu (dehydratace, hyperglykemicko-hyperosmolární stav, hypotenze, šok), s kyslíkovou terapií,

s léčbou vysokými dávkami redukcí cích látek, u dialyzovaných pacientů, novorozenců a pacientů s výraznou hyperlipidemií. Všechny hodnoty nad 15 mmol/l a pod 3 mmol/l musí být ověřeny v klinické laboratoři.

Glukometry v ambulancích je třeba pravidelně kontrolovat srovnáním s příslušnou laboratoří minimálně jednou ročně. Povolena odchylka hodnoty naměřené glukometrem od hodnoty naměřené v laboratoři při koncentracích $\geq 5,6$ mmol/l může být maximálně 15 %. Při koncentracích pod 5,6 mmol/l musí být odchylka menší než $\pm 0,8$ mmol/l. Na stránkách www.cskb.cz je k dispozici Doporučení k použití, výběru a kontrole glukometrů.

Koagulometry fungují nejčastěji na elektrochemickém principu. V posledních letech dochází ke zvýšení počtu osob, u kterých je nezbytná antikoagulační léčba a z ní plynoucí nutnost kontroly a případné úpravy medikace. Roste tak význam POCT systémů pro stanovení protrombinového času

s výsledky udávanými v jednotkách INR (International Normalized Ratio), které k tomuto účelu využívají praktičtí lékaři. Při výběru vhodného přístroje je třeba prokázat srovnatelnost výsledků získaných v laboratoři, kde se používá ke stanovení protrombinového testu citrátová plazma, a POCT systému, který pracuje s plnou krví a kde je odlišný i způsob detekce konečného bodu reakce. Obvykle je doporučeno periodicky provádět vnitřní kontrolu kvality současným vyšetřením periferní krve na POCT přístroji a vyšetřením citrátové plazmy od téhož pacienta.

Imunoturbidimetrickou reakci využívají velmi často POCT přístroje ke stanovení CRP (C reaktivní protein). Praktický lékař pro děti a dorost řeší několikrát denně otázku, jakou léčbu zvolit u nemocných s akutním onemocněním. Zda doporučit antibiotikum, účinné jen na bakteriální onemocnění, nebo zvolit symptomatickou terapii. Stanovení CRP v ordinaci lékaře umožňuje zahájení včasné antibiotické léčby. Imunoturbidimetrický princip stanovení je shodný s metodami používanými v klasické biochemické laboratoři. Zároveň jsou tyto systémy kalibrovány s návazností na certifikovaný referenční materiál, takže je možné předpokládat shodu výsledků laboratorních a POCT.

Boronátová afinitní analýza využívá specifické reakce glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} , při které dochází ke zhášení fluorescence boronátového konjugátu. Přístroj pak měří fluorescenci, která odpovídá koncentraci HbA_{1c} . Vyšetření hladiny HbA_{1c} v krvi je považováno za rutinní a neefektivnější nástroj sledování terapie u diabetu mellitu. Požadavky na analytickou kvalitu nejsou v literatuře formulovány jednotně, nejčastěji je uváděn požadavek preciznosti měření vyjádřený variačním koeficientem $C_v \leq 4 \%$, bias $< 4 \%$, a celkovou chybou měření menší než 10 %. Systém by měl mít srovnání s metodou stanovení HbA_{1c} v klinické laboratoři s platným certifikátem o EHK. Schopnost přístrojů POCT vyhovět těmto požadavkům by měla být rozhodujícím kritériem pro jejich výběr.

Uživatel musí být schopen zajistit vnitřní kontrolu kvality i EHK a zároveň systematickou a preventivní údržbu POCT zařízení. Měření na systémech POCT nepředstavuje zlepšení péče o diabetiky. Tyto přístroje by měly být používány pouze tehdy, pokud není trvale a rychle dostupné kvalitní a standardizované stanovení glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} v klinické laboratoři s vybudovaným systémem posuzování a zabezpečování kvality. Systémy POCT je nutno před používáním verifikovat a v praxi kontinuálně kontrolovat.

Kazetové systémy (cartridge) můžeme je rozdělit na jednoanalytové přístroje/kazety pro jednorázové použití např. kazety pro vyšetření prokalcitoninu nebo na multifunkční, kde můžeme vyšetřit základní spektrum statimových analytů (ionty, pH, troponin, kreatinin, glukóza, koagulace apod.), čehož využívá například rychlá záchranná služba.

V současnosti jsou běžně dostupné POCT systémy ke stanovení markerů srdečního poškození, tedy troponinu (TnI nebo TnT), CK-MB mass a myoglobinu, ale také markeru srdečního selhávání BNP nebo tromboembolického markeru - D-dimeru. Tato vyšetření je možné s výhodou využít při prvním kontaktu lékaře s nemocným i na pracovištích intenzivní kardiologické péče při podezření na akutní infarkt myokardu, ale jen tehdy, kdy není dosažitelné laboratorní stanovení těchto markerů do 60 minut.

Testy pro stanovení krve ve stolici

Rakovina tlustého střeva je jedním z nejčastějších onkologických onemocnění mužů a žen. Jednorázové testy, které je možné zakoupit v lékárně nebo jsou nabízeny v ambulancích praktických lékařů a gynekologů, mohou odhalit přítomnost krve ve stolici. Příčinou krvácení může být rakovina tlustého střeva nebo žaludku, polypy, vředová choroba, či další onemocnění trávicího traktu. Tyto testy mají vysokou falešnou pozitivitu, ale také negativitu, není možné je kvantitativně vyhodnotit a rozhodně nemohou sloužit jako

podklad k doporučení na kolonoskopii. V současné době je pro screening kolorektálního karcinomu (KRCA) doporučeno použití kvantitativních testů s přesně nastaveným kritériem pozitivity (cut-off) a externí kontrolou ověřenou přesností a správností analytického procesu. Kvantitativní hodnota koncentrace hemoglobinu ve stolici umožňuje jak lékař, tak i pacientovi, podstatně spolehlivěji posoudit výsledek testu a riziko kolorektálního karcinomu.

Spolu s vývojem nových technologií pro použití v POCT se bude rozšiřovat i význam a rozšíření takových systémů, které svou rychlou odpovědí budou moci ušetřit čas při stanovení diagnózy, a tím i náklady na akutní léčbu. Velký rozvoj těchto technik zaznamenávají v USA, Kanadě, Austrálii a v dalších zemích, kde je velká vzdálenost od místa péče do zdravotnických laboratoří. Některé nadšené světové trendy nelze transformovat bez uvážení do našich podmínek, kde je obydlenost území a síť zdravotnických zařízení velmi hustá. V následujících letech se bude rozvíjet neinvazivní testování s využitím analýzy extracelulární tekutiny pomocí nanotechnologií a s přenosem údajů prostřednictvím mobilních technologií a využívání zobrazovacích technik. POCT v budoucnu zahrne jistě také vyšetření DNA či RNA.

Literatura

KESSLER, P. Jak vybrat vhodný přístroj pro POCT vyšetření INR? Practicus 2011; 5:24-26.

FRIEDECKÝ, B., KRATOCHVÍLA, J., ŠPIRKOVÁ, J., BUDINA, M. Studie čtyř systémů měření glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} v režimu POCT. Praktický lékař 2011; 91:485-488.

MCDONNELL, B., HEARTY, S., LEONARD, P., et al. Cardiac biomarkers and the case for point-of-care testing. Clinical Biochemistry 2009; 42: 549-561.

Doc. Ing. Drahomíra Springer, Ph.D.
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK, Praha

Je cholesterol skutečně tak škodlivý?

Po řadu let laická ale i odborná veřejnost považuje cholesterol za nebezpečnou látku, jejíž konzumace je třeba se vyvarovat. Existuje celá řada nízkobezcholesterolových diet, znám dokonce přátelé – lékaře, kteří jedí z vajíček pouze bílek.

Stanovení hladin celkového cholesterolu spolu s plazmatickými lipoproteiny zprostředkujícími jeho transport do buněk, tzv. LDL a HDL (low density – a high density lipoproteins), případně jejich fragmentů a triacylglycerolů („triglyceridy“) patří mezi základní la-

boratorní vyšetření v klinické biochemii. Vysoké hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglycerolů, spolu s nízkými hodnotami HDL cholesterolu představují rizikové faktory pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění, zejména aterosklerózy a známého

metabolického syndromu, zahrnující dyslipidémii, jejíž součástí jsou zvýšené hladiny výše uvedených látek, hypertenzi a inzulinorezistenci. Cholesterol je ale také životně nezbytnou sloučeninou. V dalším textu se pokusím shrnout současné, často rozporuplné názory na tuto problematiku.

Nedávno se mi dostal do ruky provokativní článek novozélandského autora D. D. Adamse "The great cholesterol myth; unfortunate consequences of Brown and Goldstein's mistake" (volně přeloženo „Velký cholesterolový mýtus následkem nešťastné interpretace Brownových a Goldsteinových výsledků“), publikovaný v časopise QJM – International Journal of Medicine. 2011;104: 867-870. M. Brown a J. Goldstein získali v r. 1985 Nobelovu cenu za objev defektního genu pro membránový receptor pro LDL-cholesterol u nemocných s familiární hypercholesterolemií (FH). Pomocí techniky kultivace buněk z kožních fibroblastů zdravých osob a pacientů s FH a zjistili, že enzym, jenž určuje rychlost biosyntézy cholesterolu z acetátu, 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym A reduktáza (HMG-CoA) podléhá inhibici LDL pouze u zdravých jedinců, zatímco u pacientů s FH tvorba cholesterolu pokračovala i při vysokých přísadách LDL do média.

Podle Adamse ale zvýšené hladiny cholesterolu v cirkulaci nejsou způsobeny nekontrolovanou biosyntézou cholesterolu, ale především neschopností absorbovat a dále využívat cholesterol díky nefunkčnímu receptoru. Ukázal také, že tvorba depozit cholesterolu v arteriálních stěnách je až druhotná po hemodynamických změnách, způsobených hypertenzí a následně i zánětem, vedoucími k ateroskleróze. Cholesterol resp. jeho estery jsou integrální složkou buněčných stěn v arteriích a porucha jeho absorpce vede k jejich snížené fluiditě resp. křehkosti. V každém případě patologické změny, jež mohou vyústit v aterosklerózu nejsou zdaleka způsobeny konzumací potravin bohatých na cholesterol, což bylo opakovaně prokázáno jak u zvířat

krmených potravou s vysokým obsahem cholesterolu, tak u kontrolovaných populačních studií.

To vede k otázce, jaké jsou vlastně zdroje cholesterolu, a to jednak v cirkulaci, jednak v buňkách a samozřejmě i k jeho fyziologické úloze. Biosyntéza cholesterolu u obratlovců probíhá ve všech buňkách. Asi 20 % cirkulujícího cholesterolu se tvoří v játrech, další v ostatních buňkách a zbytek pochází z potravy. Biosyntéza cholesterolu vychází z acetátu, základního biochemického substrátu pro biosyntézu celé řady biologicky aktivních sloučenin, jež souhrnně označujeme jako isoprenoidy, podle klíčových pětiuhlíkatých meziproductů s typickou isoprenovou strukturou – isopentylpyrofosfátu a dimethylallylpyrofosfátu. Díky pyrofosfátové skupině a dvojně vazbě představují z biochemického hlediska energeticky bohaté substráty, které se snadno řetězí a jedna z drah vede přes třicetihlíkatý nenasycený uhlovodík skvalen k cholesterolu. Acetát je ale především klíčovým substrátem, jenž v mitochondriích, jako hlavní biochemické továrně pro získání biochemické energie, vstupuje do citrátového (Krebsova) cyklu. Konečně acetát je výchozí sloučeninou pro celou řadu základních sloučenin v živých organismech včetně mastných kyselin a naopak i konečným produktem jejich odbourávání. Tvorba cholesterolu tak závisí na dodávce substrátů, jež nakonec poskytnou acetát.

Vraťme se k jeho úloze. Jak jsme se zmínili, cholesterol je součástí buněčných membrán, včetně buněk tvořících arteriální stěny. Jeho význam je ale mnohem širší: cholesterol je výchozí látkou pro tvorbu vitálně důležitých steroidních hormonů – nadledvinových glukokortikoidů a gonadálních sexuálních hormonů – mužských androgenů a ženských estrogenů. Důležitost glukokortikoidů jako jedné ze tří klíčových hormonů glykoregulace (spolu s inzulinem a glukagonem), stejně jako význam sexuálních hormonů pro reprodukci není třeba zdůrazňovat. Biosyntéza steroidních hormonů

v nadledvinách i v gonádách probíhá v mitochondriích, kde prvním krokem je odštěpení postranního řetězce cholesterolu. Vstup cholesterolu do buněk tvořících steroidní hormony je zprostředkován receptory pro již zmíněné transportní proteiny LDL a HDL. Významným krokem pak je transport do mitochondrií – přesněji přestup přes vnitřní mitochondriální membránu, jenž je regulován nedávno objevenými nitrobuněčnými proteiny (nejdůležitější je tzv. StAR, „steroid acute regulatory protein“).

Konečně cholesterol je i substrátem pro tvorbu biologicky aktivních metabolitů vitamínu D. Jeden z prekurzorů cholesterolu, 7-dehydrocholesterol, se účinkem ultrafialového záření štěpí na tzv. sekosteroidy, jejichž struktura je typická pro skupinu látek označovaných jako vitaminy D. Z nich pak biologicky aktivní je tzv. 1,25-dihydroxycholecalciferol neboli kalcitriol, podílející se spolu s hormonem příštítných tělísek parathormonem (PTH) a dalším proteohormonem kalcitoninem v cílových tkáních (střevo, ledviny, kosti) na homeostáze vápenatých iontů v krvi a v buňkách. Jeho hladiny v krvi jsou řádově nižší než jeho prekurzory, především 25-hydroxycholecalciferol („kalcidiol“), jenž ale nejlépe odráží zásobení organismu vitamínem D. Stejně jako steroidní hormony působí prostřednictvím nitrobuněčných receptorů. Z nejnovějších poznatků zmíníme i negenomové účinky D-vitamínu v mozku, o nichž se píše na jiném místě v tomto čísle Bulletinu (M. Bičíková).

Závěrem shrňme, že cholesterol je cenná a pro život vitálně důležitá sloučenina. I když jeho vysoké hladiny v krvi jsou nepochybným rizikovým faktorem pro rozvoj závažných onemocnění, není to zdaleka způsobeno jen konzumací na cholesterol bohatých potravin, ale poruchou jeho utilizace, případně zvýšenou nabídkou substrátů pro jeho tvorbu.

Prof. RNDr. Richard Hampl, DrSc.
Endokrinologický ústav, Praha

Přestat kouřit je dnes snazší než v minulosti

Centrum pro závislé na tabáku při plicním oddělení Pardubické nemocnice je samostatné odborné poradenské pracoviště, personálně zajištěné dvěma VŠ zdravotnickými pracovníky s 0,1 úvazkem. Nabízíme pomoc všem, kdo se rozhodli nebo teprve rozhodují za-

nechat kouření. Splněním kritérií Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku (SLZT) je naše poradenské pracoviště od roku 2008 zařazeno do celonárodní sítě Center pro závislé na tabáku (CLZT). Ve své činnosti vycházíme z doporučení Světové zdravotnické organi-

zace (WHO) a zejména z doporučení odborných společností (SLZT, IPCRG - International Primary Care Respiratory Group - mezinárodní doporučení pro odvykání kouření v primární péči, ČLS J.E.P.) se zaměřením na psychosociální i fyzickou složku závislosti.

Klientům poskytujeme individuální a skupinové poradenství. Vítáme, přicházejí-li klienti v páru se svým příbuzným, partnerem, apod., neboť u těchto klientů zaznamenáváme vyšší úspěšnost dlouhodobě abstinovat. Podle potřeby se věnujeme též hospitalizovaným pacientům a pacientům, kteří odcházejí po hospitalizaci do domácí ošetrovatelské péče, projeví-li zájem nekouřit. Klientům se věnujeme s takovou časovou dotací, která je individuálně potřebná pro cíl klienta – zvládnout dlouhodobě nekouřit. Tedy tak dlouho, jaká je doba nezbytná k vymizení abstinenčních příznaků, k osvojení si nových návyků abstinovat bez potíží. Klienti jsou k nám zváni na opakované konzultace, přičemž obvykle absolvují osm návštěv v průběhu 12 měsíců (může to však být i více, nebo naopak méně), průměrně 5 hodin.

Pro objednání do centra není nutné mít doporučení. Důležité je, aby měl kuřák alespoň částečnou motivaci nekouřit a byl ochoten věnovat čas návštěvám v rozsahu 30 - 60 minut. Intervaly mezi návštěvami plánujeme do dvou týdnů od zahájení abstinence. Postupně se prodlužují podle toho, jak se zvyšuje sebedůvěra pacienta nezačít opět kouřit. Již během první návštěvy kuřáka zjišťujeme míru jeho závislosti na nikotinu (standardizované dotazníky) a hodnotu oxidu uhelnatého ve výdechu. Pro využití individuálních doporučení odebíráme zdravotní a sociální anamnézu,

zabýváme se životním stylem kuřáka a provádíme fyzikální měření. V komunikaci s pacientem klademe důraz na pochopení souvislostí mezi naučeným chováním, závislostí, abstinenčními příznaky a jejich zvládnutím. Přijetí vlastní zodpovědnosti pacienta za úspěch je vedle možnosti využít farmakologickou podporu, zcela zásadní. Motivačními rozhovory vedeme kuřáka krok za krokem k tomu, aby byl ochoten stanovit si den D, od kterého již nebude kouřit. Již po první návštěvě pacient odchází s konkrétním doporučením dle principů kognitivně behaviorální terapie a velká část pacientů též s návrhem na farmakologickou léčbu.

V dalších návštěvách sledujeme abstinenční projevy kuřáka s cílem je eliminovat. Dle potřeby poskytujeme základní výživové poradenství a doporučení k celkovému ozdravení životního stylu. Doprovázené obavy kuřáků ze zvyšování hmotnosti jsou pod odborným vedením menší a úprava životního stylu vede zároveň k nižšímu riziku relapsu, než u těch kuřáků, kteří „pouze“ zanechají kouření. Také proto se snažíme klienty motivovat možností bezplatně si zapůjčit monitor kalorické spotřeby a krokoměr (osobní kalorimetr). Sledování hmotnosti a množství tukové tkáně se provádí při každé návštěvě.

Cena, kterou průměrný kuřák investuje do odvykání kouření, nebývá zpravidla vyšší, než je kuřák ochoten utratit za

cigarety. Mnohé zdravotní pojišťovny na léky pro odvykání kouření přispívají. Např. všeobecná zdravotní pojišťovna proplácí léky do výše 2500 Kč. Tato částka pokrývá náklady minimálně na 14denní léčbu. Kombinace farmakoterapie a psychosociální intervence zvyšují efektivitu léčby, která dosahuje po roce až 40 %. Poradenství pro osoby závislé na tabáku je tedy významným doplněním lékařské péče, pokud se nestane její přirozenou součástí. Vzdělávání zdravotníků, pracovníků lékáren a jejich spoluprací s centry (CLZT), se dostupnost pomoci kuřákům neustále zvyšuje.

Seznam všech odborných pracovišť a farmaceutů proškolených v intervenci kuřáků je možné zjistit na webových stránkách www.slzt.cz.

Provoz pardubického Centra pro závislé na tabáku je zajištěn vícezdrojovým financováním a od klienta je vybírán jednorázový poplatek ve výši 500,- Kč. To nám umožňuje poskytovat komplexní služby. Disponujeme edukačními materiály, vzorky náhradní nikotinové terapie, odborně se vzděláváme, realizujeme přednášky a další činnosti pro veřejnost.

Mgr. Jana Nedbalová
CLZT Pardubice

Vánoční recept

Rulka MACAO aneb Čokoládový salám tety Šárky:

200 g piškotů OPAVIA
200 g cukru moučka
20 - 40 g kakaa (dle gusta každého)
2 vejce
250 g másla (nebo 100% ztužený tuk)
rum
strouhaný kokos

kakaový krém nalijeme na připravené piškoty a promícháme. Připravíme si alobal, na který vzniklou hmotu přeneseme a vytváříme šišku ve tvaru salámu. Povrch šišky posypeme strouhaným kokosem, zabalíme do alobalu a dáme chladit do ledničky.

Po ztuhnutí krájíme na kolečka a podáváme.

Opatrně s rumem a dobrou chutí!

Pracovní postup:

Piškoty nalámeme na menší kousky, vložíme do misky a popokapeme rumem tak, aby byly pěkně nasáté. Utřeme celá vejce s cukrem, přidáme kakao a rozpuštěný vlažný tuk. Vzniklý

Šárka Novotná



Editor: **Ing. František Šturm, Ph.D.**
Vydává: **MeDiLa spol. s r.o.**
Adresa: **Štrossova 239,**
530 03 Pardubice
E-mail: medila@medila.cz
Web: www.medila.cz

Pardubice, Štrossova 239, 530 03 Pardubice - areál „Veteriny“
tel. 800 737 304; e-mail: medila@medila.cz

Hradec Králové, II. poliklinika, Slezské předměstí, Bratři Štefanů 895
tel. 800 737 305; e-mail: medila@medila.cz

Brno, Poliklinika Lesná, Halasovo nám. 1, tel. 800 111 210; e-mail: medila@medila.cz

Žamberk, Poliklinika, nám. Gen. Knopa 837, tel. 800 737 306; e-mail: medila@medila.cz

Dačice, areál Nemocnice Dačice, Antonínská 85/II, tel. 800 111 210; e-mail: medila@medila.cz

Turnov, Ohrazenice 285, tel. 800 888 250; e-mail: medila@medila.cz

Tanvald, areál Nemocnice Tanvald, Nemocniční 287, tel. 800 888 770; e-mail: medila@medila.cz

ATB konzultace; pondělí – pátek 10:00 -15:00 tel. 800 737 338

BULLETIN - PŘÍLOHA

Mimokostní účinky vitamínu D: vztah k neuropsychiatrickým onemocněním

V oblasti praktické i laboratorní medicíny se dá v posledních několika letech hovořit o boomu vitamínu D. Důvodem je především skutečnost, že vitamín D přestal být považován pouze za působeck ovlivňující metabolismus vápníku. Dosud je dobře známo, že vitamín D umožňuje vstřebávání vápníku ve střevě tím, že podporuje tvorbu proteinu vázajícího vápník (calcium binding protein). Tzv. mimokostní účinky vitamínu D jsou předmětem dnes již obrovské řady studií, které dokládají jeho roli v imunomodulaci, vliv na vývoj a činnost mozku a nervové soustavy [1]. Řada prací, např. [2-5] dokládá skutečnost, že nedostatek vitamínu D potencuje chronická onemocnění včetně diabetu, nádorových onemocnění a depresí. Zvýšený výskyt neuropsychiatrických onemocnění je spojen s méně aktivním životním stylem bez pohybu na slunci a s expozicí narůstajícímu počtu chemických látek. Mezi nejzákladnější faktory spojené s rizikem neuropsychiatrických onemocnění řadíme kouření/tabák, alkohol, znečištění vzduchu, pesticidy, endokrinní disruptory, chemikálie, těžké kovy, nasycené mastné kyseliny a obezitu (velmi častou již v dětském věku) [6].

Vitamín D

Pod pojmem vitamín D máme na mysli celkem 35 metabolitů tohoto steroidu, z nichž pouze jediný – kalcitriol je aktivní. Proto pro ujasnění pojmů je nutné rozlišovat jednotlivé formy vitamínu D.

Vitamín D₃ (cholecalciferol) vzniká v podkoží ze 7 – dehydrocholesterolu po ozáření beta složkou UV slunečního záření (nejlevnější přirozený zdroj vitamínu D). Pouze malé množství vitamínu D pochází z potravy. Zdrojem vitamínu D₂ (ergocalciferol) je rostlinná strava (oleje, houby). Je však 4x méně účinný než vitamín D₃. Vitamíny D₂ a D₃ jsou v játrech hydroxylovány v poloze 25 na 25 OH (D) = kalcidiol. Kalcidiol je sice inaktivní, ale v organismu je stálý po dobu 5 až 7 týdnů, a proto je využíván k měření zásobení v organismu vitamínem D. V proximálním tubulu ledvin následně dochází k hydroxylaci kalcidiolu na 1,25 (OH)₂D kalcitriol. Měřit hladinu kalcitriolu u běžného pacienta (kromě měření na dialyzačních jednotkách urologii a ve speciálních případech) nemá smysl, protože tento metabolit je stabilní

pouze několik minut. Kalcitriol má vlastní transportní bílkovinu (VDBP) a váže se na receptory vitamínu D (VDR). O kalcitriolu můžeme hovořit jako o neuroaktivním steroidním hormonu, protože po vazbě na VDR má jednak genomové účinky a jednak účinky negenomové, což je hlavní charakteristika neurosteroidů. Jako neurosteroid ovlivňuje L-typ kalciových kanálů a má vliv na mozkové funkce [7].

Vitamín D a mozek

Kromě známého vlivu vitamínu D na kalcium/fosátovou homeostázu má kalcitriol také neuroprotektivní efekt (svou antioxidantní aktivitou), ovlivňuje neuronální kalciovou regulaci, funguje jako neurotransmitter, má účinky neurotrofní a imunomodulační [1]. Vysvětlení spočívá mimo jiné ve skutečnosti, že VDR a enzym 1 α -hydroxyláza se nacházejí kromě již zmíněného proximálního tubulu ledvin též v ostatních tkáních, a to například v neuronech a v buňkách gliových [8]. Pro neuroprotektivní a neurotrofní aktivitu kalcitriolu svědčí teorie odvozené na základě animálních pokusů, že vitamín D může stimulovat ochranu a růst nervových buněk. Proto také vitamín D může zpomalit progresi neurodegenerativních onemocnění.

Vitamín D hraje důležitou roli ve vývoji mozku. Jeho nedostatek byl prokázán u řady neurodegenerativních onemocnění, jakými jsou autismus, deprese, roztroušená skleróza, Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba apod. [9]. Nedávné přehledné zpracování studií přineslo důkaz o neurobiologickém mechanismu působení vitamínu D a o tom, že prenatální nedostatek vitamínu D vede k poruchám autistického spektra [10].

John J. Cannell první upozornil na možnost redukce nebezpečí autismu vitamínem D [11]. Od té doby byla zřejmena celá řada studií, z nichž většina poukazuje na negativní korelaci mezi hladinami vitamínu D a nebezpečím autismu, ale objevují se též studie, které tuto teorii nepotvrzují, ačkoliv systematický přehled a metaanalýzy korelaci mezi nedostatkem vitamínu D a autismem potvrzují [12]. Vysvětlením pro tuto diskrepanci může být fakt, že studie neberou v úvahu VDR a VDBP, které hladinu volného kalcidiolu značně ovlivňují.

Potenciální neurobiologické mechanismy vedoucí k prenatálnímu nedostatku vitamínu D a k autismu shrnuje review [13].

Vitamín D u zdravých dětí a u dětí s autismem

Nedávno provedená studie hladin vitamínu D na Endokrinologickém ústavu (EÚ) u 45 autistických chlapců (5-7 let) a u stejného počtu chlapců ve stejném věku a srovnané podle data odběru vedla k nedobrému zjištění. V obou skupinách byly nalezeny hladiny vitamínu D nízké, které ve více než v 60 % nedosahovaly ani dolní hranice referenčního rozmezí (75 – 250 nmol/l) sérového kalcidiolu.

Obdobná studie v roce 2016 u 419 zdravých dětí ve věku 7 až 9 let byla provedena ve Státním zdravotním ústavu. Výsledek je velmi podobný výsledku z EÚ.

Pro přesná čísla viz obrázek č. 1.

Obě zmíněné studie jsou varující a svědčí pro skutečnost, že dětem chybí dostatek pobytu na slunci. Děti a mladiství se v současné době věnují spíše hrám na počítači než sportu/hrám na zdravém vzduchu a na slunci.

Doporučené hladiny vitamínu D

Ohledně doporučené koncentrace kalcidiolu v séru panují bohužel stále rozpaky. Výrobci kitů pro stanovení kalcidiolu metodou ECLIA používají referenční rozmezí 75 – 250 nmol/L stejně jako Endokrinologický ústav, Státní zdravotní ústav, profesor Palička (Interní medicína pro praxi 2011;13) a další. Dolní hranice tohoto rozmezí je doporučována v řadě evropských států, ale též v USA [14] na základě řady metaanalýz. V USA se podle posledních zpráv z Rady pro vitamín D (Cannell, Newsletter, 2017) doporučuje dolní hranice 125 nmol/l a v případě dlouhodobých infekcí, autismu, chronických onemocnění u dětí je doporučeno dokonce dosažení koncentrace 175 nmol/l. Důvodem je nastartování imunitních procesů, protože, jak jsme již zmínili, vitamín D má imunomodulační účinky. V některých evropských státech se pro odstranění depresivní složky neuropsychiatrických onemocnění (např. Parkinsonova choroba) využívají masivní dávky vitamínu D [15].

Chvála cholesterolu

Neustálé informace o škodlivosti cholesterolu by mohly vést některé osoby

k přesvědčení, že cholesterol je jed, který je v těle zbytečný. Není tomu tak. Jedná se o steroid, který je stavebním kamenem všech steroidních hormonů, žlučových kyselin a také vitamínu D.

Při nedostatku enzymu reduktázy 7-dehydrocholesterolu při vývoji plodu a tedy stejného substrátu nezbytného pro tvorbu vitamínu D (cholecalciferolu) dochází u dětí k malformacím pod souhrnným názvem Smith-Lemli-Opitz syndrom (SLOS). Příčinou je nedostatečná koncentrace cholesterolu (< 1 mg/dL). Při léčbě tohoto onemocnění se používají masivní dávky cholesterolu (tak aby se dosáhlo hladiny 150 až 250 mg/dl). Malformace již samozřejmě nelze vyléčit, ale dosáhne se odstranění autistických příznaků u takto postižených dětí.

Souhrnně je na obrázku č. 2 znázorněna jak tvorba vitamínu D, tak vznik SLOS.

Závěrem lze konstatovat:

V létě u zdravých dětí i dospělých jedinců není potřeba suplementace vitamínem D, jestliže se pohybují dostatečnou dobu na slunci.

V zimě je nutné kontrolovat hladinu vitamínu D (kalcidiolu) tak, aby neklesla pod 75 nmol/l. Jakmile je hladina nižší, je nutná suplementace některým z přípravků se snadno vstřebatelným vitamínem D a je třeba zvýšit konzumaci ryb tak, aby byla podpořena imunita.

U těhotných a kojících žen, zejména v období říjen-duben je suplementace nezbytná! Mezinárodní konsensus doporučuje plošnou suplementaci těhotných dávkou 500-600 IU denně, u kojících navíc ještě péči o dodávku 1000 mg vápníku denně (Munns 2016).

Předávkování vitamínem D (= cholecalciferolem) při dodržení doporučených dávek, které určí lékař (mohou být i vysoké) a pokud nejde o pacienty se sarkoidózou, granulomatózními chorobami či hyperkalcemií není možné!

Použitá literatura:

- DeLuca, G.C., et al., Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2013. 39(5): p. 458-84.
- McGrath, J., et al., Vitamin D: the neglected neurosteroid? *Trends Neurosci*, 2001. 24(10): p. 570-2.
- Yuan, C., et al., Prediagnostic Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Pancreatic Cancer Survival. *J Clin Oncol*, 2016. 34(24): p. 2899-905.
- Mitri, J. and A.G. Pittas, Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014. 43(1): p. 205-32.
- Spedding, S., Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients*, 2014. 6(4): p. 1501-18.
- Fujiwara, T., et al., Chemicals, Nutrition, and Autism Spectrum Disorder: A Mini-Review. *Front Neurosci*, 2016. 10: p. 174.

- Cui, X., et al., Vitamin D and the brain: key questions for future research. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015. 148: p. 305-9.
- Eyles, D.W., et al., Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*, 2005. 29(1): p. 21-30.
- Eyles, D.W., T.H. Burne, and J.J. McGrath, Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol*, 2013. 34(1): p. 47-64.
- Ali, A., X. Cui, and D. Eyles, Developmental vitamin D deficiency and autism: Putative pathogenic mechanisms. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016.
- Cannell, J.J., Autism and vitamin D. *Med Hypotheses*, 2008. 70(4): p. 750-9.
- Wang, T., et al., Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2016. 25(4): p. 341-50.
- Craig, F., et al., A review of executive function deficits in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016. 12: p. 1191-202.

- Papadimitriou, D.T., The Big Vitamin D Mistake. *J Prev Med Public Health*, 2017. 50(4): p. 278-281.
- Rimmelzwaan, L.M., et al., Systematic Review of the Relationship between Vitamin D and Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*, 2016. 6(1): p. 29-37.

RNDr. Marie Bičíková¹

Mgr. Ludmila Máčková, Ph.D.¹

MUDr. Božena Kalvachová, CSc.¹

Mgr. Lenka Sochorová²

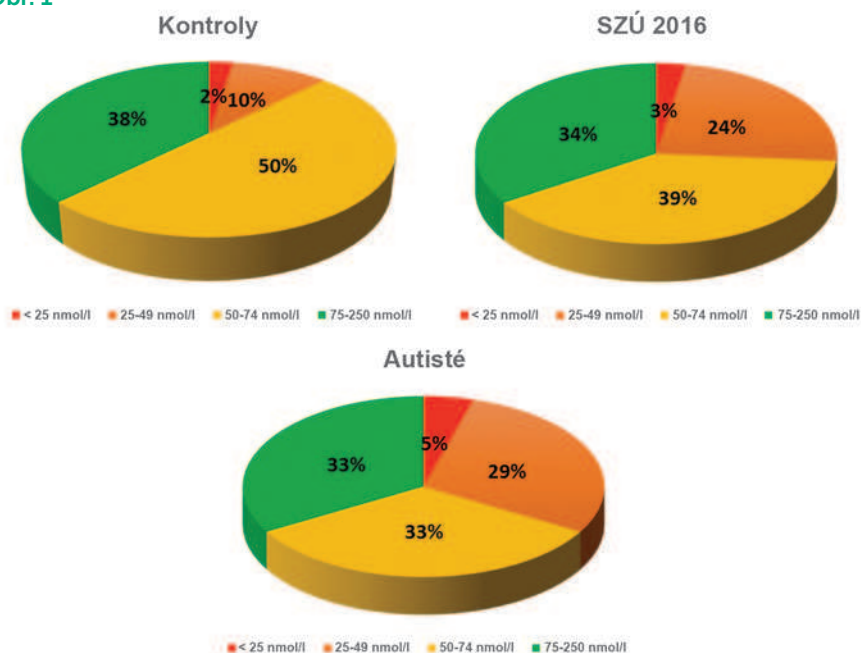
Prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.¹

¹ Endokrinologický ústav, Praha

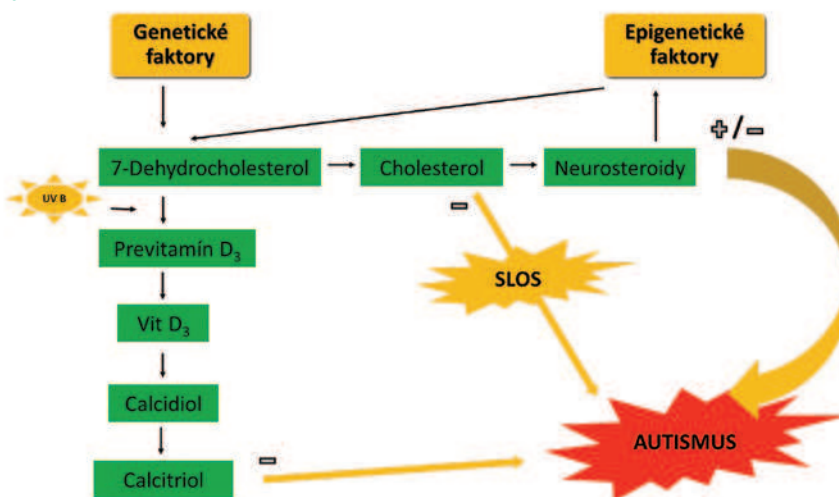
² Státní zdravotní ústav, Praha

Podpořeno Ministerstvem školství a tělovýchovy (Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání, Excelentní výzkum - Projekt ENDO.CZ)

Obr. 1



Obr. 2



BULLETIN

Informace pro lékaře a zdravotníky



Šťastné a veselé prožití vánočních svátků
a pevné zdraví Vám přejí
týmy laboratoří AXIS-CZ a MeDiLa

Témata vydání

POCT II. – používané systémy

Je cholesterol skutečně tak
škodlivý?

Laboratoř AXIS-CZ je tu nejen
pro pacienty



PŘÍLOHA - Mimokostní
účinky vitamínu D

Elektronickou verzi naleznete na

www.axis-cz.czwww.medila.cz

... vše pro ordinaci

www.axesishop.czwww.medilaeshop.cz

POCT II. - používané systémy

Mezi POCT prostředky můžeme zařadit i jednorázové detekční proužky pro vyšetření moče nebo domácí testy pro určení těhotenství. Systémy POCT využívají různých analytických principů, mezi které patří reflexní fotometrie, spektrofotometrie, imunochromatografie, elektrochemické principy, elektrická impedance, imunoturbidimetrie i fluorescence.

Močové proužky slouží ke kvalitativnímu či semikvantitativnímu vyšetření základních parametrů (hemoglobin, leukocyty, bilirubin, urobilinogen, glukóza, pH, dusitany, ketolátky), ale nyní též kreatinin a albumin. Využívají barevné chemické reakce a intenzita zabarvení každé zóny odpovídá koncentraci vyšetřovaného analytu.

Imunochromatografické proužky využívají imunochemický princip stanovení a mají široké využití - stanovení tropninu, infekčních antigenů nebo protilátek (Chlamydia trachomatis, streptokoky skupin A, Helicobacter pylori, HIV). Nejrozšířenější jsou domácí těhotenské

testy, které stanovují hladinu choriového gonadotropinu (hCG) v moči, případně ovulační testy detekující zvýšené množství LH (luteinizační hormon) v moči a slouží k předpovědi ovulace. Často jsou využívány i jednorázové testy pro screening drog, a to jak v moči, tak ve slinách. Imunochromatografické systémy obsahují obvykle ještě kontrolní linii, která se vybarví vždy, pokud je test funkční. Druhá, detekční linie je pak zvýrazněna pouze v případě positivity testu.

Nejběžnější skupinou POCT systémů, tedy spojení přístroj - testovací proužek, jsou glukometry pracující na principu biosenzorů. Využívají enzymatickou reakci glukózy s glukózooxidázou nebo glukózodehydrogenázou s elektrochemickou detekcí. Glukometry jsou používány diabetiky, praktickými lékaři, diabetology, pediatry, ale také většinou nemocničních oddělení. Není možné je používat u pacientů s poruchami periferního oběhu (dehydratace, hyperglykemicko-hyperosmolární stav, hypotenze, šok), s kyslíkovou terapií,

s léčbou vysokými dávkami redukcí cích látek, u dialyzovaných pacientů, novorozenců a pacientů s výraznou hyperlipidemií. Všechny hodnoty nad 15 mmol/l a pod 3 mmol/l musí být ověřeny v klinické laboratoři.

Glukometry v ambulancích je třeba pravidelně kontrolovat srovnáním s příslušnou laboratoří minimálně jednou ročně. Povolená odchylka hodnoty naměřené glukometrem od hodnoty naměřené v laboratoři při koncentracích $\geq 5,6$ mmol/l může být maximálně 15 %. Při koncentracích pod 5,6 mmol/l musí být odchylka menší než $\pm 0,8$ mmol/l. Na stránkách www.cskb.cz je k dispozici Doporučení k použití, výběru a kontrole glukometrů.

Koagulometry fungují nejčastěji na elektrochemickém principu. V posledních letech dochází ke zvýšení počtu osob, u kterých je nezbytná antikoagulační léčba a z ní plynoucí nutnost kontroly a případné úpravy medikace. Roste tak význam POCT systémů pro stanovení protrombinového času

s výsledky udávanými v jednotkách INR (International Normalized Ratio), které k tomuto účelu využívají praktičtí lékaři. Při výběru vhodného přístroje je třeba prokázat srovnatelnost výsledků získaných v laboratoři, kde se používá ke stanovení protrombinového testu citrátová plazma, a POCT systému, který pracuje s plnou krví a kde je odlišný i způsob detekce konečného bodu reakce. Obvykle je doporučeno periodicky provádět vnitřní kontrolu kvality současným vyšetřením periferní krve na POCT přístroji a vyšetřením citrátové plazmy od téhož pacienta.

Imunoturbidimetrickou reakci využívají velmi často POCT přístroje ke stanovení CRP (C reaktivní protein). Praktický lékař pro děti a dorost řeší několikrát denně otázku, jakou léčbu zvolit u nemocných s akutním onemocněním. Zda doporučit antibiotikum, účinné jen na bakteriální onemocnění, nebo zvolit symptomatickou terapii. Stanovení CRP v ordinaci lékaře umožňuje zahájení včasné antibiotické léčby. Imunoturbidimetrický princip stanovení je shodný s metodami používanými v klasické biochemické laboratoři. Zároveň jsou tyto systémy kalibrovány s návazností na certifikovaný referenční materiál, takže je možné předpokládat shodu výsledků laboratorních a POCT.

Boronátová afinitní analýza využívá specifické reakce glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} , při které dochází ke zhášení fluorescence boronátového konjugátu. Přístroj pak měří fluorescenci, která odpovídá koncentraci HbA_{1c} . Vyšetření hladiny HbA_{1c} v krvi je považováno za rutinní a neefektivnější nástroj sledování terapie u diabetu mellitu. Požadavky na analytickou kvalitu nejsou v literatuře formulovány jednotně, nejčastěji je uváděn požadavek preciznosti měření vyjádřený variačním koeficientem $C_v \leq 4 \%$, bias $< 4 \%$, a celkovou chybou měření menší než 10 %. Systém by měl mít srovnání s metodou stanovení HbA_{1c} v klinické laboratoři s platným certifikátem o EHK. Schopnost přístrojů POCT vyhovět těmto požadavkům by měla být rozhodujícím kritériem pro jejich výběr.

Uživatel musí být schopen zajistit vnitřní kontrolu kvality i EHK a zároveň systematickou a preventivní údržbu POCT zařízení. Měření na systémech POCT nepředstavuje zlepšení péče o diabetiky. Tyto přístroje by měly být používány pouze tehdy, pokud není trvale a rychle dostupné kvalitní a standardizované stanovení glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} v klinické laboratoři s vybudovaným systémem posuzování a zabezpečování kvality. Systémy POCT je nutno před používáním verifikovat a v praxi kontinuálně kontrolovat.

Kazetové systémy (cartridge) můžeme je rozdělit na jednoanalytové přístroje/kazety pro jednorázové použití např. kazety pro vyšetření prokalcitoninu nebo na multifunkční, kde můžeme vyšetřit základní spektrum statimových analytů (ionty, pH, troponin, kreatinin, glukóza, koagulace apod.), čehož využívá například rychlá záchranná služba.

V současnosti jsou běžně dostupné POCT systémy ke stanovení markerů srdečního poškození, tedy troponinu (TnI nebo TnT), CK-MB mass a myoglobinu, ale také markeru srdečního selhávání BNP nebo tromboembolického markeru - D-dimeru. Tato vyšetření je možné s výhodou využít při prvním kontaktu lékaře s nemocným i na pracovištích intenzivní kardiologické péče při podezření na akutní infarkt myokardu, ale jen tehdy, kdy není dosažitelné laboratorní stanovení těchto markerů do 60 minut.

Testy pro stanovení krve ve stolici

Rakovina tlustého střeva je jedním z nejčastějších onkologických onemocnění mužů a žen. Jednorázové testy, které je možné zakoupit v lékárně nebo jsou nabízeny v ambulancích praktických lékařů a gynekologů, mohou odhalit přítomnost krve ve stolici. Příčinou krvácení může být rakovina tlustého střeva nebo žaludku, polypy, vředová choroba, či další onemocnění trávicího traktu. Tyto testy mají vysokou falešnou pozitivitu, ale také negativitu, není možné je kvantitativně vyhodnotit a rozhodně nemohou sloužit jako

podklad k doporučení na kolonoskopii. V současné době je pro screening kolorektálního karcinomu (KRCA) doporučeno použití kvantitativních testů s přesně nastaveným kritériem pozitivity (cut-off) a externí kontrolou ověřenou přesností a správností analytického procesu. Kvantitativní hodnota koncentrace hemoglobinu ve stolici umožňuje jak lékařům, tak i pacientovi, podstatně spolehlivěji posoudit výsledek testu a riziko kolorektálního karcinomu.

Spolu s vývojem nových technologií pro použití v POCT se bude rozšiřovat i význam a rozšíření takových systémů, které svou rychlou odpovědí budou moci ušetřit čas při stanovení diagnózy, a tím i náklady na akutní léčbu. Velký rozvoj těchto technik zaznamenávají v USA, Kanadě, Austrálii a v dalších zemích, kde je velká vzdálenost od místa péče do zdravotnických laboratoří. Některé nadšené světové trendy nelze transformovat bez uvážení do našich podmínek, kde je obydlenost území a síť zdravotnických zařízení velmi hustá. V následujících letech se bude rozvíjet neinvazivní testování s využitím analýzy extracelulární tekutiny pomocí nanotechnologií a s přenosem údajů prostřednictvím mobilních technologií a využívání zobrazovacích technik. POCT v budoucnu zahrne jistě také vyšetření DNA či RNA.

Literatura

KESSLER, P. Jak vybrat vhodný přístroj pro POCT vyšetření INR? Practicus 2011; 5:24-26.

FRIEDECKÝ, B., KRATOCHVÍLA, J., ŠPIRKOVÁ, J., BUDINA, M. Studie čtyř systémů měření glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} v režimu POCT. Praktický lékař 2011; 91:485-488.

MCDONNELL, B., HEARTY, S., LEONARD, P., et al. Cardiac biomarkers and the case for point-of-care testing. Clinical Biochemistry 2009; 42: 549-561.

Doc. Ing. Drahomíra Springer, Ph.D.
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK, Praha

Je cholesterol skutečně tak škodlivý?

Po řadu let laická ale i odborná veřejnost považuje cholesterol za nebezpečnou látku, jejíž konzumace je třeba se vyvarovat. Existuje celá řada nízkobezcholesterolových diet, znám dokonce přátelé – lékaře, kteří jedí z vajíček pouze bílek.

Stanovení hladin celkového cholesterolu spolu s plazmatickými lipoproteiny zprostředkujícími jeho transport do buněk, tzv. LDL a HDL (low density – a high density lipoproteins), případně jejich fragmentů a triacylglycerolů („triglyceridy“) patří mezi základní la-

boratorní vyšetření v klinické biochemii. Vysoké hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglycerolů, spolu s nízkými hodnotami HDL cholesterolu představují rizikové faktory pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění, zejména aterosklerózy a známého

metabolického syndromu, zahrnující dyslipidémii, jejíž součástí jsou zvýšené hladiny výše uvedených látek, hypertenzi a inzulinorezistenci. Cholesterol je ale také životně nezbytnou sloučeninou. V dalším textu se pokusím shrnout současné, často rozporuplné názory na tuto problematiku.

Nedávno se mi dostal do ruky provokativní článek novozélandského autora D. D. Adamse "The great cholesterol myth; unfortunate consequences of Brown and Goldstein's mistake" (volně přeloženo „Velký cholesterolový mýtus následkem nešťastné interpretace Brownových a Goldsteinových výsledků“), publikovaný v časopise QJM – International Journal of Medicine. 2011;104: 867-870. M. Brown a J. Goldstein získali v r. 1985 Nobelovu cenu za objev defektního genu pro membránový receptor pro LDL-cholesterol u nemocných s familiární hypercholesterolemií (FH). Pomocí techniky kultivace buněk z kožních fibroblastů zdravých osob a pacientů s FH a zjistili, že enzym, jenž určuje rychlost biosyntézy cholesterolu z acetátu, 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym A reduktáza (HMG-CoA) podléhá inhibici LDL pouze u zdravých jedinců, zatímco u pacientů s FH tvorba cholesterolu pokračovala i při vysokých přídavicích LDL do média.

Podle Adamse ale zvýšené hladiny cholesterolu v cirkulaci nejsou způsobeny nekontrolovanou biosyntézou cholesterolu, ale především neschopností absorbovat a dále využívat cholesterol díky nefunkčnímu receptoru. Ukázal také, že tvorba depozit cholesterolu v arteriálních stěnách je až druhotná po hemodynamických změnách, způsobených hypertenzí a následně i zánětem, vedoucími k ateroskleróze. Cholesterol resp. jeho estery jsou integrální složkou buněčných stěn v arteriích a porucha jeho absorpce vede k jejich snížené fluiditě resp. křehkosti. V každém případě patologické změny, jež mohou vyústit v aterosklerózu nejsou zdaleka způsobeny konzumací potravin bohatých na cholesterol, což bylo opakovaně prokázáno jak u zvířat

krmených potravou s vysokým obsahem cholesterolu, tak u kontrolovaných populačních studií.

To vede k otázce, jaké jsou vlastně zdroje cholesterolu, a to jednak v cirkulaci, jednak v buňkách a samozřejmě i k jeho fyziologické úloze. Biosyntéza cholesterolu u obratlovců probíhá ve všech buňkách. Asi 20 % cirkulujícího cholesterolu se tvoří v játrech, další v ostatních buňkách a zbytek pochází z potravy. Biosyntéza cholesterolu vychází z acetátu, základního biochemického substrátu pro biosyntézu celé řady biologicky aktivních sloučenin, jež souhrnně označujeme jako isoprenoidy, podle klíčových pětiuhlíkatých meziproduktů s typickou isoprenovou strukturou – isopentylpyrofosfátu a dimethylallylpyrofosfátu. Díky pyrofosfátové skupině a dvojně vazbě představují z biochemického hlediska energeticky bohaté substráty, které se snadno řetězí a jedna z drah vede přes třicetihlíkatý nenasycený uhlovodík skvalen k cholesterolu. Acetát je ale především klíčovým substrátem, jenž v mitochondriích, jako hlavní biochemické továrně pro získání biochemické energie, vstupuje do citrátového (Krebsova) cyklu. Konečně acetát je výchozí sloučeninou pro celou řadu základních sloučenin v živých organismech včetně mastných kyselin a naopak i konečným produktem jejich odbourávání. Tvorba cholesterolu tak závisí na dodávce substrátů, jež nakonec poskytnou acetát.

Vraťme se k jeho úloze. Jak jsme se zmínili, cholesterol je součástí buněčných membrán, včetně buněk tvořících arteriální stěny. Jeho význam je ale mnohem širší: cholesterol je výchozí látkou pro tvorbu vitálně důležitých steroidních hormonů – nadledvinových glukokortikoidů a gonadálních sexuálních hormonů – mužských androgenů a ženských estrogenů. Důležitost glukokortikoidů jako jedné ze tří klíčových hormonů glykoregulace (spolu s inzulinem a glukagonem), stejně jako význam sexuálních hormonů pro reprodukci není třeba zdůrazňovat. Biosyntéza steroidních hormonů

v nadledvinách i v gonádách probíhá v mitochondriích, kde prvním krokem je odštěpení postranního řetězce cholesterolu. Vstup cholesterolu do buněk tvořících steroidní hormony je zprostředkován receptory pro již zmíněné transportní proteiny LDL a HDL. Významným krokem pak je transport do mitochondrií – přesněji přestup přes vnitřní mitochondriální membránu, jenž je regulován nedávno objevenými nitrobuněčnými proteiny (nejdůležitější je tzv. StAR, „steroid acute regulatory protein“).

Konečně cholesterol je i substrátem pro tvorbu biologicky aktivních metabolitů vitamínu D. Jeden z prekurzorů cholesterolu, 7-dehydrocholesterol, se účinkem ultrafialového záření štěpí na tzv. sekosteroidy, jejichž struktura je typická pro skupinu látek označovaných jako vitaminy D. Z nich pak biologicky aktivní je tzv. 1,25-dihydroxycholecalciferol neboli kalcitriol, podílející se spolu s hormonem příštítných tělísek parathormonem (PTH) a dalším proteohormonem kalcitoninem v cílových tkáních (střevo, ledviny, kosti) na homeostáze vápenatých iontů v krvi a v buňkách. Jeho hladiny v krvi jsou řádově nižší než jeho prekurzory, především 25-hydroxycholecalciferol („kalcidiol“), jenž ale nejlépe odráží zásobení organismu vitamínem D. Stejně jako steroidní hormony působí prostřednictvím nitrobuněčných receptorů. Z nejnovějších poznatků zmiňme i negenomové účinky D-vitamínu v mozku, o nichž se píše na jiném místě v tomto čísle Bulletinu (M. Bičíková).

Závěrem shrňme, že cholesterol je cenná a pro život vitálně důležitá sloučenina. I když jeho vysoké hladiny v krvi jsou nepochybným rizikovým faktorem pro rozvoj závažných onemocnění, není to zdaleka způsobeno jen konzumací na cholesterol bohatých potravin, ale poruchou jeho utilizace, případně zvýšenou nabídkou substrátů pro jeho tvorbu.

Prof. RNDr. Richard Hampl, DrSc.
Endokrinologický ústav, Praha

Rulka MACAO aneb Čokoládový salám tety Šárky:

200 g piškotů OPAVIA
200 g cukru moučka
20 - 40 g kakaa (dle gusta každého)
2 vejce
250 g másla (nebo 100% ztužený tuk)
rum
strouhaný kokos

Pracovní postup:

Piškoty nalámeme na menší kousky, vložíme do misky a po-

kapeme rumem tak, aby byly pěkně nasáté. Utřeme celá vejce s cukrem, přidáme kakao a rozpuštěný vlažný tuk. Vzniklý kakaový krém nalijeme na připravené piškoty a promícháme. Připravíme si alobal, na který vzniklou hmotu přeneseme a vytváříme šišku ve tvaru salámu. Povrch šišky posypeme strouhaným kokosem, zabalíme do alobalu a dáme chladit do ledničky. Po ztuhnutí krájíme na kolečka a podáváme. Opatrně s rumem a dobrou chutí!

Šárka Novotná

Laboratoř AXIS-CZ je tu nejen pro pacienty

Podpora Volejbalového klubu HK, z.s.

Již v šedesátých letech zahájil svou činnost Volejbalový klub Hradec Králové, který v té době nesl název Rudá hvězda. Družstva mládeže, mužů a žen hrála v různých výkonnostních soutěžích. Volejbal je jako sport stále populární, a tak je klub aktivní a vytváří prostory pro sportovní vyžití mužů i žen. V současné době disponuje VK pouze týmy dospělých. Dvě družstva mužů a družstvo žen „B“ každoročně nastupují do soutěží okresního přeboru.



Nejvyšší soutěž hrají ženy družstva „A“. Laboratoř AXIS-CZ se rozhodla podpořit tento sport a vybrala si právě Volejbalový klub HK, a to konkrétně družstvo žen „A“. Většina jeho členek tvoří tým již od žákovských let, kdy se zúčastňovaly soutěží a turnajů po celé republice. Přechodem do kategorie dospělých vyhrály Okresní přebor, poté Krajský přebor II. třídy, který rovněž vyhrály a postoupily do Krajského přeboru I. třídy. Soutěž je výkonnostně náročná, zápasy se konají každou sobotu od podzimu do jara, celkem družstvo sehraje během soutěžní sezóny 36 zápasů. Jejich letošními soupeři budou např. TJ Baník

Vamberk, TJ Sokol Náchod či TJ Slavia HK. Tým je veden trenérkou II. tř. a mezi hráčky patří i VŠ pracovník v laboratorních metodách laboratoře AXIS-CZ Ing. Monika Pospíšilová. Na jejich domácí zápasy je můžete přijít podpořit do haly areálu ZŠ Jiráskovo náměstí. Rozpis zápasů naleznete na www.kvs-hk.wz.cz nebo www.cvf.cz.

Auto Rané péči Sluníčko

Mezi činnostmi, kterými se zabývá Oblastní charita Hradec Králové je i Středisko rané péče Sluníčko (Karla IV. 1222, Hradec Králové, 500 02). Svou aktivitu v Hradci Králové zahájila 1. 1. 2014 a jejím cílem je pomáhat rodinám dítěte se zdravotním postižením nebo s ohroženým vývojem. Zdravotním postižením je myšleno zejména tělesné, mentální nebo kombinované postižení včetně autismu a zrakového postižení. Ohrožení na vývoji může být způsobeno nízkou porodní hmotností, nedonošením, komplikovaným nebo předčasným porodem. Skutečnost, že se v rodině narodí dítě se zdravotním postižením, se může zpočátku jevit jako zdrcující a neřešitelná. Oporou jsou bezpochyby nejbližší příbuzní. Jejich sounáležitost s danou situací je pro rodinu velkou psychickou pomocí. Správným krokem k hledání řešení je také kontaktování odborníků. Služba je poskytována zdarma rodinám dítěte do 7 let v celém Královéhradeckém kraji. Klienti mohou využít odborné konzultace přímo v prostorách střediska nebo v místě svého bydliště. Dále

jsou pořádány semináře, přednášky a neformální akce pro rodiny s dětmi. Cílem je především pracovat na zlepšení psychosomatického vývoje dítěte, umět správně vybrat vhodné stimulační, rehabilitační a kompenzační pomůcky, informovat o dalších návazných službách a institucích. Důležité jsou i znalosti o právech a nárocích, např. sociální dávky.

Přibližně 75 % návštěv je uskutečňováno v prostředí známém pro dítě, tj. doma, a proto se laboratoř AXIS-CZ HK rozhodla pro přispění sponzorským darem na nákup auta pro výjezdy do terénu. Při slavnostním předávání jsme byli seznámeni s novými prostory střediska. Místnosti jsou vybaveny nejen účelně, ale i barevně, aby se zde děti cítily dobře. Mimo hraček se zde nachází i spousta stimulačních a didaktických pomůcek včetně temné místnosti pro cvičení se zrakově postiženými dětmi.

V případě, že klient není z Královéhradeckého kraje, dítě je starší 7 let nebo má zařízení plnou kapacitu, může alespoň poradit, kde hledat pomoc.

Tímto bychom rádi popřáli Středisku rané péče Sluníčko, aby jejich práce přinášela užitek a radost a aby s naším malým přispěním mohla pomáhat i ve vzdálenějších místech Královéhradeckého kraje.

Petra Šrůtková, DiS.
AXIS-CZ HK, s.r.o.



 **MEDILA**
LABORATOŘE

Pardubice, Štrossova 239, 530 03 Pardubice - areál „Veteriny“
www.medila.cz; tel. 800 737 304; e-mail: medila@medila.cz

Hradec Králové, II. poliklinika, Slezské předměstí, Bratři Štefanů 895
www.medila.cz; tel. 800 737 305; e-mail: medila@medila.cz

 **AXIS - CZ**
Hradec Králové, s.r.o.

AXIS - CZ Hradec Králové, s.r.o.
Poliklinika III, Třída Edvarda Beneše 1549, Hradec Králové, PSČ 500 12
www.axis-cz.cz; e-mail: info@axis-cz.cz
tel. 800 611 611; +420 495 260 374; +420 606 636 023; +420 495 260 373

BULLETIN - PŘÍLOHA

Mimokostní účinky vitamínu D: vztah k neuropsychiatrickým onemocněním

V oblasti praktické i laboratorní medicíny se dá v posledních několika letech hovořit o boomu vitamínu D. Důvodem je především skutečnost, že vitamín D přestal být považován pouze za působeck ovlivňující metabolismus vápníku. Dosud je dobře známo, že vitamín D umožňuje vstřebávání vápníku ve střevě tím, že podporuje tvorbu proteinu vázajícího vápník (calcium binding protein). Tzv. mimokostní účinky vitamínu D jsou předmětem dnes již obrovské řady studií, které dokládají jeho roli v imunomodulaci, vliv na vývoj a činnost mozku a nervové soustavy [1]. Řada prací, např. [2-5] dokládá skutečnost, že nedostatek vitamínu D potencuje chronická onemocnění včetně diabetu, nádorových onemocnění a depresí. Zvýšený výskyt neuropsychiatrických onemocnění je spojen s méně aktivním životním stylem bez pohybu na slunci a s expozicí narůstajícímu počtu chemických látek. Mezi nejzákladnější faktory spojené s rizikem neuropsychiatrických onemocnění řadíme kouření/tabák, alkohol, znečištění vzduchu, pesticidy, endokrinní disruptory, chemikálie, těžké kovy, nasycené mastné kyseliny a obezitu (velmi častou již v dětském věku) [6].

Vitamín D

Pod pojmem vitamín D máme na mysli celkem 35 metabolitů tohoto steroidu, z nichž pouze jediný – kalcitriol je aktivní. Proto pro ujasnění pojmů je nutné rozlišovat jednotlivé formy vitamínu D.

Vitamín D₃ (cholecalciferol) vzniká v podkoží ze 7 – dehydrocholesterolu po ozáření beta složkou UV slunečního záření (nejlevnější přirozený zdroj vitamínu D). Pouze malé množství vitamínu D pochází z potravy. Zdrojem vitamínu D₂ (ergocalciferol) je rostlinná strava (oleje, houby). Je však 4x méně účinný než vitamín D₃. Vitamíny D₂ a D₃ jsou v játrech hydroxylovány v poloze 25 na 25 OH (D) = kalcidiol. Kalcidiol je sice inaktivní, ale v organismu je stálý po dobu 5 až 7 týdnů, a proto je využíván k měření zásobenosti v organismu vitamínem D. V proximálním tubulu ledvin následně dochází k hydroxylaci kalcidiolu na 1,25 (OH)₂D kalcitriol. Měřit hladinu kalcitriolu u běžného pacienta (kromě měření na dialyzačních jednotkách urologii a ve speciálních případech) nemá smysl, protože tento metabolit je stabilní

pouze několik minut. Kalcitriol má vlastní transportní bílkovinu (VDBP) a váže se na receptory vitamínu D (VDR). O kalcitriolu můžeme hovořit jako o neuroaktivním steroidním hormonu, protože po vazbě na VDR má jednak genomové účinky a jednak účinky negenomové, což je hlavní charakteristika neurosteroidů. Jako neurosteroid ovlivňuje L-typ kalciových kanálů a má vliv na mozkové funkce [7].

Vitamín D a mozek

Kromě známého vlivu vitamínu D na kalcium/fosátovou homeostázu má kalcitriol také neuroprotektivní efekt (svou antioxidantní aktivitou), ovlivňuje neuronální kalciovou regulaci, funguje jako neurotransmitter, má účinky neurotrofní a imunomodulační [1]. Vysvětlení spočívá mimo jiné ve skutečnosti, že VDR a enzym 1 α -hydroxyláza se nacházejí kromě již zmíněného proximálního tubulu ledvin též v ostatních tkáních, a to například v neuronech a v buňkách gliových [8]. Pro neuroprotektivní a neurotrofní aktivitu kalcitriolu svědčí teorie odvozené na základě animálních pokusů, že vitamín D může stimulovat ochranu a růst nervových buněk. Proto také vitamín D může zpomalit progresi neurodegenerativních onemocnění.

Vitamín D hraje důležitou roli ve vývoji mozku. Jeho nedostatek byl prokázán u řady neurodegenerativních onemocnění, jakými jsou autismus, deprese, roztroušená skleróza, Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba apod. [9]. Nedávné přehledné zpracování studií přineslo důkaz o neurobiologickém mechanismu působení vitamínu D a o tom, že prenatální nedostatek vitamínu D vede k poruchám autistického spektra [10].

John J. Cannell první upozornil na možnost redukce nebezpečí autismu vitamínem D [11]. Od té doby byla zřejmena celá řada studií, z nichž většina poukazuje na negativní korelaci mezi hladinami vitamínu D a nebezpečím autismu, ale objevují se též studie, které tuto teorii nepotvrzují, ačkoliv systematický přehled a metaanalýzy korelaci mezi nedostatkem vitamínu D a autismem potvrzují [12]. Vysvětlením pro tuto diskrepanci může být fakt, že studie neberou v úvahu VDR a VDBP, které hladinu volného kalcidiolu značně ovlivňují.

Potenciální neurobiologické mechanismy vedoucí k prenatálnímu nedostatku vitamínu D a k autismu shrnuje review [13].

Vitamín D u zdravých dětí a u dětí s autismem

Nedávno provedená studie hladin vitamínu D na Endokrinologickém ústavu (EÚ) u 45 autistických chlapců (5-7 let) a u stejného počtu chlapců ve stejném věku a srovnané podle data odběru vedla k nedobrému zjištění. V obou skupinách byly nalezeny hladiny vitamínu D nízké, které ve více než v 60 % nedosahovaly ani dolní hranice referenčního rozmezí (75 – 250 nmol/l) sérového kalcidiolu.

Obdobná studie v roce 2016 u 419 zdravých dětí ve věku 7 až 9 let byla provedena ve Státním zdravotním ústavu. Výsledek je velmi podobný výsledku z EÚ.

Pro přesná čísla viz obrázek č. 1.

Obě zmíněné studie jsou varující a svědčí pro skutečnost, že dětem chybí dostatek pobytu na slunci. Děti a mladiství se v současné době věnují spíše hrám na počítači než sportu/hrám na zdravém vzduchu a na slunci.

Doporučené hladiny vitamínu D

Ohledně doporučené koncentrace kalcidiolu v séru panují bohužel stále rozpaky. Výrobci kitů pro stanovení kalcidiolu metodou ECLIA používají referenční rozmezí 75 – 250 nmol/L stejně jako Endokrinologický ústav, Státní zdravotní ústav, profesor Palička (Interní medicína pro praxi 2011;13) a další. Dolní hranice tohoto rozmezí je doporučována v řadě evropských států, ale též v USA [14] na základě řady metaanalýz. V USA se podle posledních zpráv z Rady pro vitamín D (Cannell, Newsletter, 2017) doporučuje dolní hranice 125 nmol/l a v případě dlouhodobých infekcí, autismu, chronických onemocnění u dětí je doporučeno dokonce dosažení koncentrace 175 nmol/l. Důvodem je nastartování imunitních procesů, protože, jak jsme již zmínili, vitamín D má imunomodulační účinky. V některých evropských státech se pro odstranění depresivní složky neuropsychiatrických onemocnění (např. Parkinsonova choroba) využívají masivní dávky vitamínu D [15].

Chvála cholesterolu

Neustálé informace o škodlivosti cholesterolu by mohly vést některé osoby

k přesvědčení, že cholesterol je jed, který je v těle zbytečný. Není tomu tak. Jedná se o steroid, který je stavebním kamenem všech steroidních hormonů, žlučových kyselin a také vitamínu D.

Při nedostatku enzymu reduktázy 7-dehydrocholesterolu při vývoji plodu a tedy stejného substrátu nezbytného pro tvorbu vitamínu D (cholecalciferolu) dochází u dětí k malformacím pod souhrnným názvem Smith-Lemli-Opitz syndrom (SLOS). Příčinou je nedostatečná koncentrace cholesterolu (< 1 mg/dL). Při léčbě tohoto onemocnění se používají masivní dávky cholesterolu (tak aby se dosáhlo hladiny 150 až 250 mg/dl). Malformace již samozřejmě nelze vyléčit, ale dosáhne se odstranění autistických příznaků u takto postižených dětí.

Souhrnně je na obrázku č. 2 znázorněna jak tvorba vitamínu D, tak vznik SLOS.

Závěrem lze konstatovat:

V létě u zdravých dětí i dospělých jedinců není potřeba suplementace vitamínem D, jestliže se pohybují dostatečnou dobu na slunci.

V zimě je nutné kontrolovat hladinu vitamínu D (kalcidiolu) tak, aby neklesla pod 75 nmol/l. Jakmile je hladina nižší, je nutná suplementace některým z přípravků se snadno vstřebatelným vitamínem D a je třeba zvýšit konzumaci ryb tak, aby byla podpořena imunita.

U těhotných a kojících žen, zejména v období říjen-duben je suplementace nezbytná! Mezinárodní konsensus doporučuje plošnou suplementaci těhotných dávkou 500-600 IU denně, u kojících navíc ještě péči o dodávku 1000 mg vápníku denně (Munns 2016).

Předávkování vitamínem D (= cholecalciferolem) při dodržení doporučených dávek, které určí lékař (mohou být i vysoké) a pokud nejde o pacienty se sarkoidózou, granulomatózními chorobami či hyperkalcemií není možné!

Použitá literatura:

- DeLuca, G.C., et al., Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2013. 39(5): p. 458-84.
- McGrath, J., et al., Vitamin D: the neglected neurosteroid? *Trends Neurosci*, 2001. 24(10): p. 570-2.
- Yuan, C., et al., Prediagnostic Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Pancreatic Cancer Survival. *J Clin Oncol*, 2016. 34(24): p. 2899-905.
- Mitri, J. and A.G. Pittas, Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014. 43(1): p. 205-32.
- Spedding, S., Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients*, 2014. 6(4): p. 1501-18.
- Fujiwara, T., et al., Chemicals, Nutrition, and Autism Spectrum Disorder: A Mini-Review. *Front Neurosci*, 2016. 10: p. 174.

- Cui, X., et al., Vitamin D and the brain: key questions for future research. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015. 148: p. 305-9.
- Eyles, D.W., et al., Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*, 2005. 29(1): p. 21-30.
- Eyles, D.W., T.H. Burne, and J.J. McGrath, Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol*, 2013. 34(1): p. 47-64.
- Ali, A., X. Cui, and D. Eyles, Developmental vitamin D deficiency and autism: Putative pathogenic mechanisms. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016.
- Cannell, J.J., Autism and vitamin D. *Med Hypotheses*, 2008. 70(4): p. 750-9.
- Wang, T., et al., Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2016. 25(4): p. 341-50.
- Craig, F., et al., A review of executive function deficits in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016. 12: p. 1191-202.

- Papadimitriou, D.T., The Big Vitamin D Mistake. *J Prev Med Public Health*, 2017. 50(4): p. 278-281.
- Rimmelzwaan, L.M., et al., Systematic Review of the Relationship between Vitamin D and Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*, 2016. 6(1): p. 29-37.

RNDr. Marie Bičíková¹

Mgr. Ludmila Máčková, Ph.D.¹

MUDr. Božena Kalvachová, CSc.¹

Mgr. Lenka Sochorová²

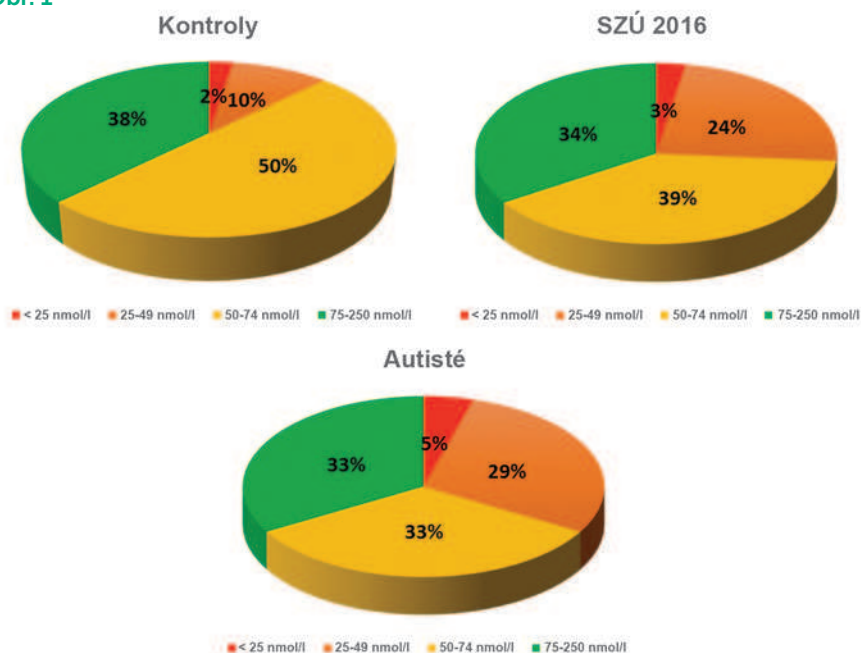
Prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.¹

¹ Endokrinologický ústav, Praha

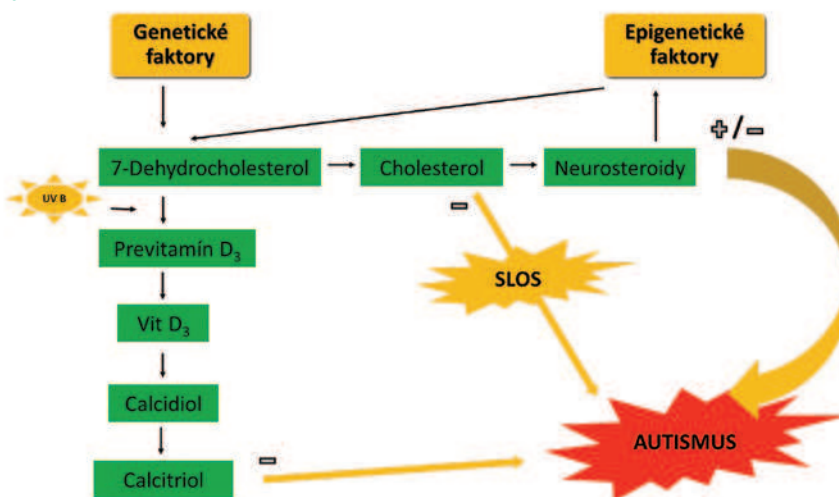
² Státní zdravotní ústav, Praha

Podpořeno Ministerstvem školství a tělovýchovy (Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání, Excelentní výzkum - Projekt ENDO.CZ)

Obr. 1



Obr. 2



BULLETIN

Informace pro lékaře a zdravotníky



naše další fungování v pracovním provozu a právě tato doba je ideální. Přeji vám co nejkrásnější prožití letních dovolených plných pohody a slunečných dnů.

Zdeňka Čupelová
vedoucí laboratorního
provozu MeDiLa, Hradec Králové

Náročné období jara se chýlí ke konci a před námi je slunečné léto. Léto máme všichni spojeno s dovolenými a radostnými chvílemi strávenými v teple. Alespoň jednou ročně je potřeba vypnout a znovu získat energii pro

Témata obsahu

Témata vydání

Biochemické markery zánětu a sepsy

Onemocnění tuberkulózou stále aktuální

Laktózový test

PŘÍLOHA – Novinky v diagnostice karcinomu prostaty

Elektronickou verzi naleznete na
www.axis-cz.cz
www.medila.cz

... vše pro ordinaci
www.axesishop.cz
www.medilaeshop.cz

Biochemické markery zánětu a sepsy

Definice sepsy

V roce 2017 uplyne 25 let od nejvíce citované definice sepsy, kterou publikovaly jako konsensus dvě významné společnosti: American College of Chest Physicians a Society of Critical Care Medicine (Bone R. C. et al., Chest, 1992;101:1644-1655). Podstatnou a dosud stále používanou částí této definice byla charakteristika SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome, Syndrom systémové zánětlivé odpovědi), jehož přítomnost ukazovala pozitivitu nejméně dvou známek z následujících kritérií:

- tělesná teplota $<36^{\circ}\text{C}$ nebo $>38^{\circ}\text{C}$,
- tepová frekvence $>90/\text{min}$,
- dechová frekvence $>20/\text{min}$ nebo $\text{PaCO}_2 < 4.3 \text{ kPa}$,
- leukocyty v krvi $<4 \cdot 10^9/\text{l}$ nebo $>12 \cdot 10^9/\text{l}$ nebo více než 10 % nezralých neutrofilů (tyčků).

Sepse byla definována jako situace, kdy je kombinace SIRS a současně prokázané nebo předpokládané infekce.

Důležitou částí definice sepsy je „předpokládaná infekce“, protože ne vždy se daří infekci prokázat, a to ani pomocí hemokultur nebo pomocí molekulárně biologických postupů.

Dalším významným milníkem byla redefinice sepsy v roce 2001 (publikováno o 2 roky později), kterou připravily dvě výše zmíněné společnosti a dále European Society of Intensive Care Medicine, American Thoracic Society a Surgical Infection Society (Levy M. M. et al., Intensive Care Med (2003) 29:530–538). Tato definice specificky uvádí dva nejvíce používané biomarkery zánětu a sepsy – CRP a prokalcitonin, společně s dalšími diagnostickými kritérii sepsy včetně parametrů pro posouzení orgánové dysfunkce).

Zásadní změnu přinesl panel expertů Sepsis-3 v roce 2016, kdy byla seps definována jako život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená dysregulovanou odpovědí hostitele na infekci (Singer et al., JAMA 2016;315(8):801-

810). Důraz je v této definici kladen na skórovací systém SOFA (Sepsis-related organ failure assessment score), kdy akutní změna SOFA o 2 a více bodů, která je důsledkem infekce, znamená přítomnost orgánové dysfunkce. Skóre SOFA vychází z běžně dostupných ukazatelů (oxygenační index, trombocyty, bilirubin, střední arteriální tlak, kreatinin, Glasgow coma scale) a monitoruje se opakovaně v průběhu pobytu pacienta na jednotkách intenzivní péče. Seps je tedy definována jako život ohrožující stav, který se objevuje při takové odpovědi organismu na infekci, která poškozuje jeho vlastní tkáně a orgány. Panel Sepsis-3 nedoporučil používat pojem těžká seps, ale pracuje s pojmem septický šok: podмножина sepsy, při které související buněčné a metabolické abnormality jsou natolik vyjádřené, že podstatně zvyšují mortalitu. Pro identifikaci septického šoku stačí přítomnost persistující hypotenze vyžadující vazopresory k udržení středního arteriálního tlaku 65 torr a více a koncentrace laktátu nad

2 mmol/l navzdory adekvátní tekutinové resuscitaci. Zajímavou změnou bylo opuštění konceptu SIRS podle definice z roku 1991, který panel Sepsis-3 označil za neužitečný.

Imunopatogeneze sepse

Imunopatogeneze sepse je složitým komplexem dějů, kde klíčovou roli na počátku hrají tzv. PAMPs (pathogen-associated molecular patterns, například lipopolysacharid bakterií) a DAMPs (damage- nebo danger-associated molecular patterns, například heat shock proteiny, hyaluronová kyselina). Následující imunitní odpověď je hlubokým zásahem do buněčného metabolismu, kdy se uplatňují děje jako je apoptóza, zánět, buněčná proliferace, pyroptóza, nekroptóza, mitofagie a další. Pro PAMPs a DAMPs existuje řada membránových i nitrobuněčných receptorů, které aktivují vrozenou (inátní) imunitní odpověď a na jejímž konci mohou být měřené molekuly biomarkerů zánětu (Wiersinga WJ et al. Virulence. 2014 Jan 1;5(1):36-44). Zatímco na počátku patologického procesu je aktivace některých receptorů (sCD14ST, tj. solubilní CD14 subtyp, presepsin, STREM-1 neboli soluble triggering receptor expressed on myeloid cells), časově navazuje produkce cytokinů (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8) a na konci této dráhy je například CRP. Komplexnost procesů ukážeme na jednom příkladu: PAMPs/DAMPs poškodí mitochondrie, v poškozené mitochondrii vážne normální přenos elektronů, aktivují se kyslíkové radikály, aktivuje se inflammasom, vzniká systémový zánět s významnou produkcí prozánětlivých cytokinů a porucha metabolismu, projevující se inzulinovou rezistencí. Aby nedošlo k amplifikaci zánětlivého procesu a souvisejících poruch metabolismu, je poškozená mitochondrie „uklizená“ autofagií/mitofagií.

Biomarkery sepse

Podle definice je biomarkerem jakýkoli záznam charakterizující vitální projev. Panel Sepsis-3 klade důraz na používání systému SOFA, ale podobně lze zvažovat další laboratorní biomarkery pro orgánové poškození: troponiny, natriuretické peptidy, nové biomarkery akutního poškození ledvin, biomarkery systémové odpovědi, hemopoetického systému a další. Jedním ze zajímavých příspěvků je článek širokého autorského kolektivu s názvem Sepsis: a roadmap for future research (Cohen J. et al. Lancet Infect Dis. 2015 May;15(5):581-614).

C-reaktivní protein

CRP je nejvíce používaným biomarkerem zánětu, ale také nejméně specifickým. Zvyšuje se nejen při bakteriální infekci, ale v rámci SIRS (pooperační stavy), u viróz, nádorových onemocnění

a u dalších stavů. Při diagnostice je vhodnější sledování trendů, které mají lepší výpovědní hodnotu. Dynamika nárůstu hodnot je vysoká, ale odpověď na infekci a SIRS je poměrně pozdní. CRP rozhodně neodliší SIRS a sepsi, další limitaci představuje hepatální selhání a částečně i vliv dialýzy. Výhodou je možnost využívání systémů POCT (point-of-care testing), ovšem za předpokladu, že si lékař zvolí kvalitní přístroj (ne všechny produkty na trhu v ČR jsou vhodné).

Prokalcitonin

PCT byl označován za diagnostický biomarker sepse. Produkce PCT se zvyšuje v řadě tkání v rámci odpovědi na infekci, jde o extrathyreoidální syntézu prokalcitoninu, který není dále konvertován na hormon kalcitonin. Také PCT není ideálním biomarkerem sepse, zvyšuje se v rámci SIRS podobně jako CRP, ale na rozdíl od CRP je prokalcitonin u části pacientů schopen odlišit SIRS a sepsi. V literatuře také není uváděna jednotná cut-off hodnota pro diagnostiku sepse, pohybuje se obvykle mezi 0,5 a 2,0 $\mu\text{g/l}$. PCT má nicméně lepší výpovědní hodnotu než CRP, lze ho použít pro podporu rozhodování o zahájení a ukončení antibiotické terapie a je uspokojivým prediktorem mortality v intenzivní péči. Dynamika nárůstu hodnot je vysoká. Není ovlivněn dialýzou, ale limitaci jeho použití představuje aplikace antithymocytárního globulinu u pacientů po transplantaci, kdy dochází k extrémním nárůstům koncentrace PCT v krvi, aniž by šlo o infekci. Možnost stanovení v rámci POCT není dostupná.

Leukocyty

Leukocyty jsou tradičním ukazatelem zánětu, ale jsou zcela nespecifické. Jsou sice součástí tradičního posouzení přítomnosti SIRS, ale mají malou dynamiku hodnot, nepřispívají k odlišení SIRS a sepse. Přestože je stanovení možné pouze v laboroři, získání dalších parametrů bílé i červené krevní řady a trombocytů je potřebné prakticky u každého pacienta v těžším stavu.

Presepsin

Solubilní CD14 subtyp, presepsin, je novým kandidátním biomarkerem sepse. Výhodou je, že stojí na počátku imunitní reakce, protože při vazbě lipopolysacharidů bakterií na toll-like receptory je CD14 součástí membránového vazebného komplexu. Má dostatečně vysokou dynamiku hodnot, je více specifický než CRP, přispívá k odlišení SIRS a sepse. Je více ovlivněn dialýzou než samotným poklesem glomerulární filtrace, což se vysvětluje aktivací monocytů/neutrofilů při styku s povrchy dialyzačních technologií. Výhodou je možnost stanovení v režimu POCT.

Interleukin 6

IL6 je opět časnější biomarker zánětu a sepse, není specifický pro sepsi, výhodou je časný a dynamický nárůst koncentrací. Je v podstatě vždy vázán na laboratorní technologie a využití u hospitalizovaných pacientů.

Jak použít prokalcitonin, CRP a presepsin

Základním principem využití biomarkerů zánětu a sepse je jejich dynamické sledování v čase. Vícenásobné odběry vedou samozřejmě k nárůstu indukované péče (CRP 149 – 274 bodů, presepsin 533 bodů, prokalcitonin 787 bodů, IL6 (resp. cytokin) 1038 bodů). Vždy je potřeba si uvědomit, že všechny biomarkery zánětu a sepse mají nízkou pozitivní prediktivní hodnotu, tedy pozitivní výsledek přítomnosti infekce/sepse nepotvrzuje, je pouze varovným signálem. Naproti tomu negativní prediktivní hodnota musí být u biomarkerů sepse vysoká a negativní (nízký) výsledek přítomnosti infekce/sepse zpochybňuje. Použití prokalcitoninu je možné při rozhodování o zahájení nebo ukončení terapie antibiotiky. Studie PRORATA prokázala snížení expozice antibiotikům o 23 % v případě, že byl prokalcitonin použit pro rozhodování, aniž by se zhoršila prognóza nemocných (Bouadma L. et al. Lancet, 2010;375: 463-474). Problematika použití biomarkerů zánětu a sepse je stále živá. Testují se nové biomarkery, hledají se nové cesty využití biomarkerů existujících. Nelze očekávat, že by byl nalezen ideální biomarker sepse. Co ale lze očekávat, je získání racionálních podkladů pro využívání až již budoucích, nebo současných biomarkerů.

Závěry

Biomarkery zánětu a sepse nelze v současné době považovat za diagnostické, ale za podpůrné ukazatele. Není možné jejich univerzální použití, nejsou univerzální cut-off hodnoty. Je potřebné používat více biomarkerů a jejich koncentrace monitorovat v čase. Na počátku imunitní odpovědi jsou PAMPs a DAMPs, které spouštějí odpověď od receptorů přes interleukiny a chemokiny až k prokalcitoninu a reaktantům akutní fáze. Nová definice sepse klade důraz také na biomarkery orgánových funkcí, které jsou dobře známe z intenzivní péče. Zůstává tedy základním pravidlem, že je nutné individuálně posuzovat pacienta pomocí klinických a laboratorních ukazatelů a jejich spektrum rozšiřovat tím více, čím těžší je stav pacienta nebo je horší jeho prognóza.

**Prof. MUDr. Antonín Jabor, CSc.,
MUDr. Janka Franeková, Ph.D.**

**Pracoviště laboratorních metod,
IKEM Praha**

Onemocnění tuberkulózou stále aktuální

Tuberkulóza (TB) patří k nejzávažnějším infekčním a zároveň i sociálním onemocněním na světě. *Mycobacterium tuberculosis* spolu s *M. leprae* a AIDS, způsobené jedním infekčním agens, patří ke třem World Health Organisation (WHO) nejsledovanějším patogenům. Onemocnění TB postihuje populaci celého světa. Více než třetina světové populace je TB infikována. Je hlášeno 9,6 mil. nových případů TB ročně a až 1,5 mil. lidí ročně umírá. 480 tis. případů bylo MDR-TB (multidrug-resistant), tedy rezistentních na isoniazid a rifampin (INH+RIF). Z těchto závažných epidemiologických důvodů je tuberkulóza WHO označena jako globální ohrožení a podléhá povinnému hlášení ohledně výskytu. V České republice (ČR) je situace v počtu hlášených případů TB příznivá s nízkou incidencí kolem 5/100 tisíc obyvatel. Povinná plošná BCG (*Bacillus Calmette–Guérin*) vakcinace prováděná od roku 1953 až do 1. listopadu 2010 jistě přispěla k této příznivé situaci. Počty hlášených onemocnění TB v ČR v letech 2012 až 2016 jsou uvedeny v tabulce. V roce 2015 bylo z celkového počtu onemocnění TB 110 osob narozených mimo ČR, v roce 2016 již 150 osob. Nelze však podceňovat stále trvající rizika násobená polohou ČR v Evropě, jako je import TB cizinci, včetně MDR formy a i extenzivně rezistentní (XDR). Tito cizinci jsou často i HIV pozitivní. Navíc v současné době sílí příliv cizinců. Cizinci představují dnes již 30 % nemocných TB. Pocházejí ze zemí s vysokou incidencí TB. Jedná se především o cizince ze zemí bývalého Sovětského svazu, Ukrajiny a dalších. Pro občany ČR představují skrytou hrozbu. TB se však nevyhýbá ani občanům ČR, jako jsou alkoholici, bezdomovci, squatteré, vězni, drogově závislí, HIV pozitivní, pacienti s polytraumaty, imunosuprimovaní, s biologickou léčbou, dialyzovaní, pracovníci ve zdravotnictví. Pro rychlé zvládnutí léčby TB je důležitá včasná diagnóza, prevence šíření nemoci, efektivní léčba a zabránění vzniku lékové rezistence. Metody musí být rychlé, to splňují urychlené metabolické metody a zejména metody molekulárně biologické. Aby byla zachována validita výsledků těchto metod, je nutné dodržovat specifické požadavky na odběr a transport vzorků 1). Laboratorní diagnostika TB v ČR2) se provádí v 56 laboratořích, které musí splnit kritéria EHK - externího hodnocení kvality. V ČR se v laboratořích běžně používá systém BACTEC MGIT. Ve většině laboratořích se používají molekulárně - biologické metody k urychlení a zahájení léčby. Například ekonomicky příznivá a v Evropě používaná metoda Anyplex plus MTB/NTM/MDR detection umožňuje detekci *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) a netuberkulózních mykobakterií z veškerého materiálu vyjma krve po

dekontaminaci. V případě positivity MTBC následné stanovení rezistence vůči INH+RIF. V urgentních případech (vězni, ARO, JIP) se používá finančně schůdný systém GeneXpert MTB/RIF, který je nejrychlejší a nejbezpečnější, používaný na celém světě. Výsledek je znám za 2 hodiny a z 1 vzorku je určeno MTBC a citlivost nebo rezistence na RIF. Tento test jsme zavedli jako jediný z prvních v ČR 3). GeneXpert MTB/RIF je plně automatizovaný molekulární systém pro detekci přímo z veškerého biologického materiálu, vyjma krve. Probíhá v jednorázové plastové kazetě, která obsahuje všechny potřebné re-agencie. Zahrnuje zpracování vzorku, PCR a analýzu PCR fragmentu. Jediný manuální krok je přidání lyzačního pufru do vzorku. Výsledek je automaticky generován. Není potřeba specifické infrastruktury pracoviště. Systém je zcela uzavřený pro zabránění kontaminace a zkřížené kontaminace, zajištěná bezpečnost laboratorní práce. Všechny vzorky testované molekulárně biologickými metodami musí být paralelně testovány klasickou metodou mikroskopie a kultivace na Löwenstein-Jensen médiích (L-J), případně i v systému BACTEC MGIT 960. QuantiFERON TB Gold-in-Tube (QFN) krevní test se používá místo tuberkulinového testu. U onemocnění neznámé etiologie nesmíme nikdy zapomenout na možnost výskytu TB plicní i mimoplicní, případně i mykobakterií. Materiál plicního původu byl vyšetřován od pacientů pro subjektivní potíže jako horečka, kašel a úbytek na váze, dále kontakty a rizikové skupiny lidí. Materiál mimoplicního původu byl vyšetřován od pacientů pro nespecifické projevy:

- nezdůvodněná únava a slabost u pacientů chodících na dialýzu,
- léčené nehojící se abscesy na různých místech těla,
- často nečekaná lokalizace (podkoenní jamka, hnis z abscesu na krku, abscesy v sakrální a vertebrální oblasti), na které nezabírala žádná antibiotika.

Tabulka: Incidence TB v ČR v letech 2012 - 2016

rok	TB dýchacího ústrojí	TB jiná	TB celkem	incidence na 100 000 obyvatel
2012	552	59	611	5,8
2013	455	47	502	4,8
2014	461	53	514	4,9
2015	451	67	518	4,9
2016	446	69	515	4,9

Vyšetření na TB bylo posledním pokusem určit infekční agens, které by se dalo léčit. I když incidence TB v ČR má v posledních letech setrvale nízké hodnoty, kolem 5, nesmíme se tímto nechat ukolébat a vždy myslet na možnost výskytu TB, nejen plicní, ale zejména mimoplicní formy. Zde pomáhá rychlá laboratorní diagnostika TB v systému GeneXpert MTB/RIF. Test je nenahraditelný u statimových vyšetření, ve všech případech suspektní TB, před zahájením biologické léčby, k ověření latentní či aktivní TB u pacientů s QFN pos. V současné době je test doporučován u transplantace pevných orgánů, jak u dárců tak u příjemců, u dialyzovaných pacientů a u pacientů s CHOPN. WHO doporučuje EU 4) tento test jako standardní při stanovení MTBC ze všech vzorků, vyjma krve, zejména mimoplicních.

1) Doporučené standardní metody v mikrobiologii mykobakteriálních infekcí (1998)

2) Základní mikrobiologická diagnostika mykobakteriálních onemocnění, NSVP (2014)

3) Abstrakt posteru M. Müllerová: „Our first results with the GeneXpert MTB/RIF system“ byl publikován v IJTLD (2015).

4) Handbook on TB laboratory diagnostic methods in the European Union (2016)

RNDr. Maria Müllerová, CSc.,
CITYLAB, spol. s r.o., Praha

Laktóзовý test

Aktuální poznámky k vyšetřování diagnostické glykemie (i v rámci zátěžových testů oGTT)

Laktózová intolerance, nesnášenlivost laktózy (mléčného cukru), je rozšířena po celém světě. Disacharid laktóza je přítomen pouze v mléce savců. Mateřské lidské mléko obsahuje 7,2 g/100 ml laktózy, kravské mléko obsahuje 4,7 g/100 ml. Pro správné využití laktózy je potřeba hydrolyzy enzymem laktázou, který se nachází ve sliznici tenkého střeva. Během dětství je laktóza vynikající zdroj energie v době rychlého růstu a během vývoje (Fojík P. et al: Laktózová intolerance, Practicus 3/2013).

K odhalení laktózové intolerance je možné využít zátěžový test. Vzhledem k tomu, že se jedná o zátěžový test, tedy invazivní vyšetření, je nutná indikace lékaře a seznámení pacienta s provedením testu a jeho riziky a vyjádření jeho informovaného souhlasu s testem resp. u dětí souhlas zákonného zástupce. Vyšetření je vhodné tam, kde pacient má po požití mléka plynatost, zácpu nebo průjem a bolesti břicha.

Laktózový toleranční test

Podáním standardní dávky laktózy a následným stanovením glukózy v krvi se zjišťuje tolerance organismu na laktózu. Laktóza je štěpena střevním enzymem laktázou na glukózu a galaktózu. Oba monosacharidy se vstřebávají a schop-

nost štěpit laktózu se tak projeví vzestupem glukózy v krvi. Při porušené toleranci laktózy je křivka krevní glukózy plochá.

Indikační oblasti

1. vyloučení/verifikace intolerance mléka a mléčných výrobků
2. osteoporóza (postmenopauzální, vyšší věk, při diabetu)
3. diferenciální diagnostika neinfekčních průjmů
4. doplňkové vyšetření při projevech dietního deficitu kalcia, kalciové malabsorpce

Příprava pacienta

Nemocný naposledy lehce večeří (do 20:00 hodin) a od té doby je nalačno. Test se zahajuje ráno mezi 6:00 až 8:00 hodinou.

Provedení funkčního testu

Provede se odběr žilní krve na stanovení diagnostické glukózy. Dospělým se poté podá 50 g laktózy rozpuštěné v 300 ml vody, dětem 50 g laktózy v 300 ml vody na 1 čtvereční metr tělesného povrchu. Roztok je nutné vypít během 10 minut. Nemocný dodržuje po vypití tělesný klid a nekouří. Odebírají se vzorky krve ve 30., 60., 90. a 120. minutě po vypití roztoku. Pro vyšetření se využívá stanovení glykemie ze žilní

krve odebrané do zkumavek s citrátem s pH kolem 5,5 k zabránění glykolýzy. **Klinické údaje, interpretace**

Za malabsorpci laktózy se považuje, jestliže v průběhu testu (obvykle ve 30. nebo 60. minutě) nedojde k vzestupu hladiny krevní glukózy o více než 1,1 mmol/l. Vzhled kompletní křivky (včetně hodnot v 90. a 120. minutě) umožňuje přesnější posouzení poruchy. U osteoporózy s malabsorpcí laktózy může od 60. minuty hladina krevní glukózy klesat pod výchozí hodnotu. Poznámky: 1 litr mléka obsahuje asi 50 g laktózy.

Možné komplikace a rizika: Užívání antibiotik 2 – 3 měsíce před testem může ovlivnit výsledek testu. Test je dobře snášen, ojediněle se může objevit zvracení, nevolnost, průjem. Po ukončení testu se pacient nají, napije a odchází domů. Alternativy výkonu: Dechový test s laktózou – pouze na specializovaných pracovištích

V laboratořích Medila je možné zajistit provedení laktózového tolerančního testu vždy s indikací lékaře na základě objednání na stanovený termín vyšetření. V případě nepojištěných klientů je možné provedení testu v režimu úhrady vyšetření mimo zdravotní pojištění, ale vždy s indikací lékaře.

**MUDr. Jana Doležalová,
MeDiLa spol. s r.o., Pardubice**

Aktuality

Jarní lékařský seminář 25. 4. 2017

Ve čtvrtek 25. 4. 2017 proběhl tradiční lékařský seminář v Hradci Králové. Nově akce probíhala v hotelu Černigov. Účastníci si vyslechli přednášky odborníků z IKEM a IPVZ. Seminář probíhal v přátelském duchu a jsme rádi za početnou lékařskou účast. Těší nás rovněž příznivé hodnocení odborného programu, které účastníci vyjádřili prostřednictvím dotazníků.

Ceník vyšetření 2017

V prvním čtvrtletí letošního roku došlo k aktualizaci ceníků laboratoří. K úpravě jsme přistoupili vzhledem ke změnám v Seznamu zdravotních výkonů s bodovými hodnotami, vyplývajících z úhradové vyhlášky pro rok 2017. Ceníky naleznete na webových stránkách laboratoří. Na stránkách našich laboratoří je k dispozici interaktivní ceník s možností tisku vybraných metod s finální cenou.

Změna v žádance

Vzhledem k rozšiřování portfolia našich vyšetření jsme provedli úpravy žádanek vložením nových laboratorních vyšetření. Za povšimnutí stojí novinka na žádance laboratoře AXIS-CZ, kde byly barevně odlišeny metody dle zkumavek, do kterých je třeba materiál odebrat.

Při značení metod bylo vycházeno z odborných doporučení ČSKB.

Auditní maratón 2017

V lednu letošního roku obhájila laboratoř MEDILA akreditaci dle ISO 15489 před Českým institutem pro akreditaci - ČIA. Došlo i k rozšíření počtu akreditovaných metod.

Laboratoř AXIS-CZ je momentálně v přípravě na audit před Národním autorizačním střediskem pro klinické laboratoře – NASKL, působícím při České lékařské společnosti JEP. Certifikáty o absolvování auditů naleznete na stránkách našich laboratoří.

Glykovaný hemoglobin

Laboratoř AXIS-CZ se v dubnu zúčastnila pilotní studie EHK měření glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} ve vzorcích plné krve.

MEDILA - Partner pro zdravý pohyb

Již třetí sezónu aktivně podporuje laboratoř MEDILA sportovce, především milovníky běžeckých závodů. Pro tento účel spolupracuje se společností SportVisio z.s., která pořádá seriál běžeckých závodů ve Východních Čechách. Přímou v místě závodů poskytuje laboratorní tým, vybavený speciální technikou a ve vlastním stánku možnost bezplatného vyšetření cholesterolu a glykemie. Tato činnost se stala vyhledávanou součástí doprovodného programu závodů. Těšíme se na setkání na některém ze závodů. Více informací na www.sportvisio.cz.

Martin Klein

Ing. Mgr. Simona Karmazínová



Pardubice, Štrossova 239, 530 03 Pardubice - areál „Veteriny“
www.medila.cz; tel. 800 737 304; e-mail: medila@medila.cz

Hradec Králové, II. poliklinika, Slezské předměstí, Bratří Štefanů 895
www.medila.cz; tel. 800 737 305; e-mail: medila@medila.cz

AXIS - CZ Hradec Králové, s.r.o.
Poliklinika III, Třída Edvarda Beneše 1549, Hradec Králové, PSČ 500 12
www.axis-cz.cz; e-mail: info@axis-cz.cz
tel. 800 611 611; +420 495 260 374; +420 606 636 023; +420 495 260 373

BULLETIN - PŘÍLOHA

Novinka v rutinní diagnostice karcinomu prostaty

– index zdravé prostaty PHI

Riziko karcinomu prostaty stoupá s věkem. U mladších mužů (pod 45 let) se vyskytuje jen jeden případ na 100 000 mužů, ale u mužů ve věku nad 80 let je to již 735 případů na 100 000 mužů. Tedy rakovina prostaty je v pokročilejším věku naprosto běžná a např. většina mužů v 90ti letech bude nádor s největší pravděpodobností mít, ačkoliv o něm neví. Je to způsobeno biologickým chováním karcinomu prostaty, který roste ve většině případů velmi pomalu. Nejpoužívanějším biomarkerem v časně diagnostice karcinomu prostaty je hladina celkového prostatického specifického antigenu (PSA). Po zavedení vyšetření PSA do klinické praxe po roce 1979 došlo ke strmému vzestupu případů karcinomu prostaty (CaP) za současného zásadního poklesu pozdních, metastatických stadií. Ukázalo se, že klasické celoplošné screeningové využití celkového PSA vedlo sice k časnějšímu zachytu karcinomů, ale bez odpovídajícího dopadu na snížení úmrtnosti. Většina urologických společností se proto staví k plošnému vyhledávání CaP pomocí PSA rezervovaně. Dnes je tedy všeobecně uznávaným postupem tzv. časná detekce a v indikaci stanovení hladin PSA namísto plošného screeningu všech mužů, tzv. „Shared decision making“, tedy jakási diskuze s informovaným pacientem především ve věkové kategorii 55-69 let a kteří mají předpoklad dožití nejméně dalších 10 let.

Hodnocení hladiny celkového PSA má velmi nízkou specifitu. Existuje vysoký počet falešně pozitivních výsledků u pacientů s benigním onemocněním prostaty. To vede k tzv. overdiagnosis, tedy ke zbytečnému vyšetřování (včetně biopsie prostaty) i u pacientů bez nádoru. Možnostmi jak zvýšit specifitu PSA, je využití výpočtů dynamické hodnoty PSA v čase (velocity) nebo vztahené k objemu prostaty (density) a také využití na věk adjustovaných referenčních hodnot. Tyto korekce ale nevedly k zásadnímu zpřesnění hodnocení pomocí PSA. Běžně se v šedé zóně PSA (4-10) využívá hodnocení % volného (free) PSA z celkového (total) PSA (F/T), kde čím vyšší hodnota v % je, tím je menší pravděpodobnost CaP.

Procento freePSA zlepšilo specifitu, ale stále docházelo ke zbytečným biopsiím. Proto bylo zavedeno stanovení další isoformy volného PSA tzv. [-2]proPSA, které se zvyšuje výhradně u karcinomů prostaty. Stanovení [-2]proPSA je zatím v praxi využíváno téměř výhradně ve formě PHI (prostate health index), což je výpočet podle vzorce: $PHI = \frac{[-2]proPSA}{freePSA} \times \sqrt{tPSA}$, kde výsledkem je bezrozměrná hodnota korelující s pravděpodobností výskytu karcinomu. V praxi se používá také český název PHI – index zdravé prostaty. Toto vyšetření bylo od letošního ledna 2017 nově zařazeno do seznamu hrazených výkonů zdravotních pojišťoven na návrh našeho pracoviště (výkon č. 81718) s hodnotou 717 bodů. Stanovení uvedla fy Beckman Coulter na trh v České republice už v roce 2010 pro imunochemické analyzátoři Access a Dxl. Všechna tři stanovení je nutno provést na stejném analyzátoru.

Primárně byl index PHI určen pro přesnější diagnostiku karcinomu prostaty s cílem snížit počet nadbytečných biopsií ev. rebiopsií, u pacientů, jejichž PSA se pohybuje v „šedé“ zóně 4-10 ng/ml. U takových pacientů by na základě nízké hodnoty PHI bylo možné biopsii ev. oddálit nebo od ní úplně upustit. Naproti tomu vysoké hodnoty PHI u pacientů po falešně negativní biopsii by měly uspišit rebiopsii. Postupně ale bylo prokázáno, že význam stanovení PHI je mnohem větší. Hodnota PHI totiž koreluje s Gleason score diagnostikovaného tumoru a podle nejnovějších dat dokonce i s jeho velikostí a je tedy parametrem hodnotícím agresivitu nalezeného tumoru. To samozřejmě poskytuje jedinečnou možnost predikovat agresivitu a rozsah potenciálního nádoru prostaty a už od začátku vést podle toho strategii diagnostického a léčebného procesu. Optimálním algoritmem, který se osvědčil v praxi ve FN Plzeň je zejména kombinace hodnot PHI s novými možnostmi zobrazovacích technik. Největším přínosem v oblasti neinvazivních zobrazovacích technik je bezesporu čím dál tím lepší dostupnost 3T magnetické rezonance prostaty. Ale nově se využívá také PET-CT a v plzeňské FN dokonce PET-MRI.

Karcinom prostaty je často velmi pomalu rostoucí, a takový nízkorizikový nádor nemusí pacienta vůbec ohrozit. A jednou z největších výzev v léčbě karcinomu prostaty je odlišit pacienty, kteří potřebují aktivní, radikální léčbu od těch ostatních. Odhaduje se totiž, že až polovina pacientů má právě tzv. nízkorizikový CaP (nesignifikanční, indolentní), jehož léčba přináší sice kompletní odstranění nádoru, ale také vysoké riziko závažných a dlouhodobých nežádoucích účinků a také nemalou ekonomickou zátěž pro společnost. Z toho důvodu se stále častěji uplatňují i tzv. konzervativní postupy, které mají za cíl pečlivé sledování pacienta s diagnózou CaP a zahájení léčby až v případě aktivity onemocnění a PHI zde může velmi významně pomoci. Tedy pozorné vyčkávání (watchful waiting-WW) a aktivní sledování (active surveillance-AS).

Smyslem WW je pouze sledování vývoje onemocnění a zahájení léčby až při vzniku příznaků. Aktivní sledování (AS) je konzervativní postup u CaP a představuje cílené rozhodnutí pacienta s nízkorizikovým CaP se neléčit, ale pouze pečlivě sledovat a léčbu zahájit při přesně definovaných známkách zhoršení onemocnění. Smyslem režimu AS je tedy oddálit nežádoucí účinky radikální léčby (zátěž operačního výkonu, porucha erekce, únik moči). Vstupní kritéria většinou odpovídají parametrům CaP nízkého rizika a doporučuje se, aby byli pacienti sledováni podle některého ze zavedených protokolů. Tedy pravidelné kontroly PSA (nejčastěji každé tři měsíce), vyšetření prostaty pohmatem a po prvním roce od diagnózy provedení další biopsie prostaty k posouzení event. změny agresivity nádoru nebo počtu postižených vzorků. Kritéria k ukončení režimu AS a zahájení aktivní léčby jsou různá, v poslední době se jedná hlavně o posun do oblasti středně nebo velmi rizikového CaP dle výsledků opakované biopsie. Z uvedeného vyplývá, že právě posouzení agresivity pomocí sledování PHI by bylo velmi výhodné.

Na našem pracovišti máme v současnosti ve sledování od roku 2010 přes 1900 pacientů. Většina z nich je sledována pomocí PHI v pravidelných inter-

valech. To nám umožňuje hodnotit přínos stanovení PHI v různých klinických situacích. Několik z nich jsme vybrali v podobě následujících kazuistik.

KAZUISTIKA 1.

Pan HK 63 let, byl poprvé vyšetřován v roce 2009 pro hematurii při cystolitíaze. Tehdy byla hladina PSA 2,13 a prostata palpačně zvětšená. Při kontrole v r. 2013 došlo k nárůstu PSA na 6,30 ng/mL, F/T 18,8 %, PHI 26 a byl indikován k biopsii, která byla negativní. V dalším sledování se výsledky PSA pohybovaly mezi 4,20 a 7,30 a hodnoty PHI vždy do 30. V roce 2015 byla po nárůstu PSA na hodnoty 9,20 a PHI na 37 indikována magnetická rezonance se závěrem: excesivní BHP s hypermetabolickými uzly, velikost prostaty 130 ml. Byla indikována další biopsie, s nálezem chronického zánětu.

Diskuze:

Při využití současného vyšetřovacího algoritmu by tento pacient se stabilními hodnotami PHI i PSA, s MR diagnostikovanou velkou prostatou a benigním nálezem byl pouze sledován pomocí hodnot PHI. To by umožnilo oddálit biopsii i rebiopsii. Navíc je pravděpodobné, že u tohoto pacienta došlo po první biopsii k rozvoji chronického zánětu, který byl důvodem dalšího zvýšení hodnot PSA i PHI. Právě u chronických zánětů bývá PHI lehce zvýšené, ale neprogreduje tolik v čase a nejčastěji se pohybuje v relativně nízkých stabilních hodnotách kolem 40.

KAZUISTIKA 2.

Pan KO 64 let, měl při pravidelné prohlídce u praktického lékaře PSA 4,75 a byl odeslán na Urologickou kliniku. Vyšetření ukázalo hodnoty PSA 5,47, F/T 8,23 %, PHI 82 a prostatu hladkou nebolestivou, ohraničenou a jen minimálně zvětšenou. Byla indikována biopsie s výsledkem: Ve všech 12 vzorcích je zastižena pouze benigní myoadenomatózní tkáň prostaty. Doporučen kontrolní náběr PSA a palpační vyšetření za 6 měsíců. Ten ukázal nárůst PSA na 6,55, F/T 8,2 %, a PHI 79. Urolog indikoval provedení MRI prostaty. Ta proběhla s výsledkem: známky karcinomu prostaty ve střední části periferní zóny. Indikována tedy byla rebiopsie, ale opět s negativním výsledkem. Po dalších 8 mi měsících byla hodnota PSA 7,56, F/T 8,5 % a PHI 109 a pacientovi byla doporučena další rebiopsie. Ta ve 3 vzorcích z 12 ukázala ložiskovou infiltraci prostatickým acinárním adenokar-

cinomem Gleason skóre 8. Provedené vyšetření PET-MRI ukázalo - vysoce metabolicky aktivní karcinom levé poloviny periferní zóny prostaty vlevo s šířením k nervově-cévnímu svazku, bez známek generalizace. Proto bylo možné pacientovi nabídnout operační řešení radikální prostatektomií, kterou nemocný od začátku preferoval.

Diskuze:

Hodnoty samotného PSA po negativní biopsii rostly jen velmi pomalu v čase a urolog by se mohl spolehnout na negativní výsledek první biopsie. Vysoké hodnoty PHI i nízkého poměru F/T vedly urologa k provedení MRI, která potvrdila podezření z karcinomu a k provedení dalších rebiopsií. I díky tomu se podařilo včas odhalit vysoce agresivní karcinom v době, kdy byl ještě radikálně odstranitelný.

KAZUISTIKA 3.

Pan RK 71 let, přichází pro retenci močovou, zaveden permanentní katétr. Nasazeno alfasympatolytikum a pozván za týden k extrakci katétru. Nabráno PSA= 67,10 ng/mL, F/T 10,3 %, PHI 32. Při kontrole si stěžuje na obtížné močení, slabý proud moči. Palpačním vyšetřením prostaty objemná, hladká, ohraničená, velikosti 90 ml, homogenní. Nemocný si přeje řešení bez cévky. Kontrola PSA po týdnu ukázala pokles na hodnotu 43,00 ng/mL. Urolog vzhledem k stále vysokým hodnotám PSA a probíhajícímu poklesu transuretrální resekci neindikuje. Indikována 3T MR prostaty s výsledkem: objem prostaty 73 ml, intraparenchymatózní neoplasie nelze vyloučit, spíše se však je jedná o BHP s hypermetabolickými uzly.

Na dalších kontrolách bylo PSA v trvalé regresi od ataky retence, PHI v normě, na MR jasný ložiskový proces nepopsán a doporučeno tedy zatím sledování PSA a kontrola po tři měsíce.

Tabulka ke kazuistice 3

marker	PSA	Poměr fPSA/tPSA (F/T)	PHI	stav
Ref. hodnoty	0-4,5ng/mL	20-99 %	0-40	
16. 10. 2012	2,6			kontrola u praktického lékaře
13. 3. 2015	67,1	10,3	31,8	retence močová
19. 3. 2015	43,5			
20. 4. 2015	10,7			indikována MRI
17. 7. 2015	6,7	14,5	24,6	zrušena biopsie
3. 11. 2015	5,5	15,0	28,0	
17. 12. 2015	6,2	15,5	33,1	indikována biopsie
6. 12. 2016	5,7	19,6	37,2	po negativní biopsii
2. 4. 2017	6,3	18,8	26,5	kontrola a indikace k TURP

Další vývoj hodnot PSA viz. tabulka.

Před indikací operačního řešení byla provedena biopsie s nálezem: myoadenomatózní hyperplasie prostaty bez nádorových struktur. Pacient byl indikován k transuretrální resekci prostaty.

Diskuze:

Vývoj hodnot PSA ukazuje prudký nárůst hodnot při retenci a zavedení PK. I přes hodnoty nad 60 ng/mL byl PHI index v hraničních hodnotách a predikoval tedy spíše benigní etiologii. Během následujících tří měsíců došlo ke stabilizaci hladin PSA kolem 6 ng/mL a hodnoty % volného jen kolem 15 %. Palpační vyšetření, USG i MRI ukázalo zvětšenou prostatu, které by odpovídaly hodnoty i PSA. Pacient si přál řešení močových obtíží operační, proto byla tedy indikována biopsie. Všechny hodnoty PHI se pohybovaly do 40, obecně používané jako cut-off a po celou dobu tedy ukázaly na benigní původ obtíží. Chtěli jsme ukázat, že i u takto vysokých hodnot PSA často zůstává PHI stabilní a poskytuje urologovi další cennou informaci pro predikci etiologie pacientova onemocnění.

PHI dnes urologům běžně pomáhá v diferenciální diagnostice u nových pacientů s podezřením na karcinom prostaty, u sledovaných s benigní hyperplasií, při sledování pacienta po negativní biopsii, vyhodnocení rizikovitosti nádoru po pozitivní biopsii a rozhodnutí o volbě nejvhodnější léčby nebo třeba i při klinickém podezření na karcinom u pacientů s nízkým celkovým PSA.

**MUDr. Radka Fuchsová ¹⁾,
Prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc. ¹⁾,
Prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D. ²⁾,
MUDr. Olga Dolejšová ²⁾**

¹⁾ Oddělení imunochemické diagnostiky, FN Plzeň

²⁾ Urologická klinika, FN Plzeň