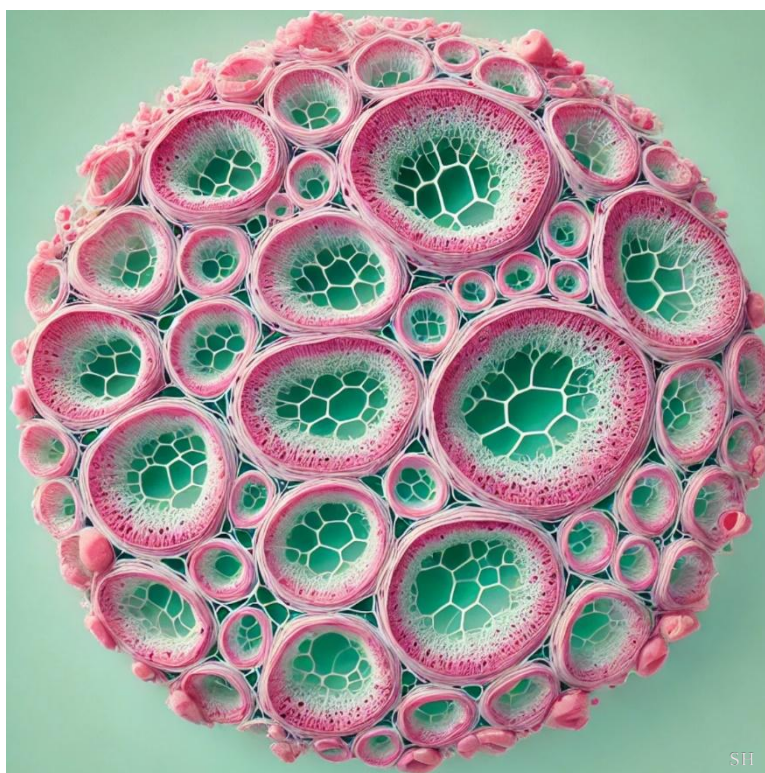


doc. RNDr. Ľuboš Danišovič, PhD.

BIOMEDICÍNSKY VÝSKUM VI.

ZBORNÍK VEDECKÝCH PRÁC



Bratislava 2024

Biomedicínsky výskum VI.

Editor: doc. RNDr. Ľuboš Danišovič, PhD.

Vydal: © CEBM Slovakia spol. s r. o., Bratislava, 2024

Recenzenti: prof. RDNr. Ivan Varga, PhD.
doc. MUDr. Martin Boháč, PhD., MPH, MHA, FEBOPRAS

Publikácia neprešla jazykovou korektúrou a za odbornú stránku zodpovedajú autori.

Všetky práva vyhradené. Toto dielo ani žiadnu jeho časť nemožno reprodukovať, ukladať do informačných systémov alebo inak rozširovať bez písomného súhlasu majiteľa autorských práv.

ISBN: 978 – 80 – 973119 – 3 – 3

EAN: 9788097311933

OBSAH

Paracetamol toxicity treatment.....	3
Komunikačná zručnosť lekára, ako súčasť starostlivosti o onkologického pacienta v terminálnom štádiu.....	9
Úloha PARP inhibítorov v liečbe karcinómu ovária.....	16
Assessment of CX3CR1 Polymorphisms rs3732378 and rs3732379 in Developmental Dysplasia of the Hip: A Preliminary Study.....	26
Využitie AI v diagnostike a terapii COVID-19	31
Zmeny reaktivity segmentov a. renalis potkana vyvolané dlhodobou expozíciou tetrachlórmetánu.....	36
Reaktívne formy kyslíka	45
Antitrombotiká používané v terapii akútneho koronárneho syndrómu u staršieho diabetika..	55
Syndróm karpálneho tunela – najčastejšia úžinová neuropatia.....	60

Paracetamol toxicity treatment

Viera KRISTOVÁ¹, Róbert VOJTKO¹, Anna Marie PAETZOLD¹, Ján LÍŠKA², Miriam PETROVÁ¹

¹Institute of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Comenius University, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava; ²Institute of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Comenius University, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava

Summary

This overview presents the pharmacologic properties of paracetamol, its metabolism, and the mechanisms leading to its toxicity in the liver. Characterized are the clinical manifestations of intoxication with the drug as well as the laboratory tests and diagnostic methods used for evaluation. Description of therapeutic procedures includes the treatment with its antidote N-acetylcysteine. Finally, it deals with prognostic markers and complications of overdose with paracetamol.

Keywords: paracetamol intoxication, therapeutic interventions, antidote, N-acetylcysteine

Introduction

In the United States, Paracetamol is named acetaminophen, and it belongs to the group of non-opioid analgesics known for its antipyretic and analgesic effects [1]. It is administered to reduce fever and pain in adults, pregnant women, and pediatric patients. As an over-the-counter medication, it is one of the most widely used drugs in the world. Despite the popularity of paracetamol usage, many patients are not fully aware of the high risk of paracetamol toxicity, especially in case of overdose.

Paracetamol exerts its primary action by reversible inhibition of central cyclooxygenase enzyme, particularly the isoenzyme cyclooxygenase-3 (COX-3) and its mechanism of action still is not fully understood. Cyclooxygenase (COX) plays a crucial role in synthesizing prostaglandins (PGs) as the key mediators in regulating inflammatory processes within the body. PGs act on the hypothalamus to increase the body temperature during fever. Unlike non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) such as ibuprofen or acetylsalicylic acid, paracetamol does not significantly inhibit peripheral COX-2. Hence it exhibits minimal anti-inflammatory effects [2]. Compared to NSAIDs, it has a favorable gastrointestinal safety profile and is preferred for patients who require long-term pain management.

Paracetamol can be administered via oral, rectal, or intravenous route. After peroral administration, it is absorbed from the gastrointestinal tract with a 70-90% bioavailability. The absorption rate depends strongly on the rate of gastric emptying, which can be delayed by food and some drugs like diamorphine or accelerated by metoclopramide. When administered rectally, paracetamol is efficiently absorbed [3].

Metabolism of paracetamol

The metabolism of paracetamol mainly takes place in the liver where it is primarily converted into sulfate and glucuronide conjugates. After taking a therapeutic dose, most of the paracetamol is metabolized to pharmacologically inactive (non-toxic) conjugates. The sulfate and glucuronide conjugates, produced by the liver, are transported via the bloodstream to the kidneys and excreted in the urine. About 5-10% of the drug is transformed via cytochrome P450-mediated pathways into a highly toxic metabolite known as N-acetyl-p-benzoquinone

imine (NAPQI). Glutathione, a critical antioxidant in the liver, normally detoxifies NAPQI rapidly by binding to its sulfhydryl group, forming a non-toxic conjugate excreted in the urine (Fig.1). In case of an overdose, this metabolite depletes glutathione which is present in oxidized form and not able to reduce it. Accumulation of NAPQI within the hepatocytes results in oxidative stress, mitochondrial dysfunction and consequently liver cell necrosis. In addition, the kidneys and intestine play a significant role in biotransformation but to a lesser extent. Kidneys metabolize paracetamol to NAPQI similarly, and release cysteine conjugate into the bile and blood for further elimination in the urine [4].

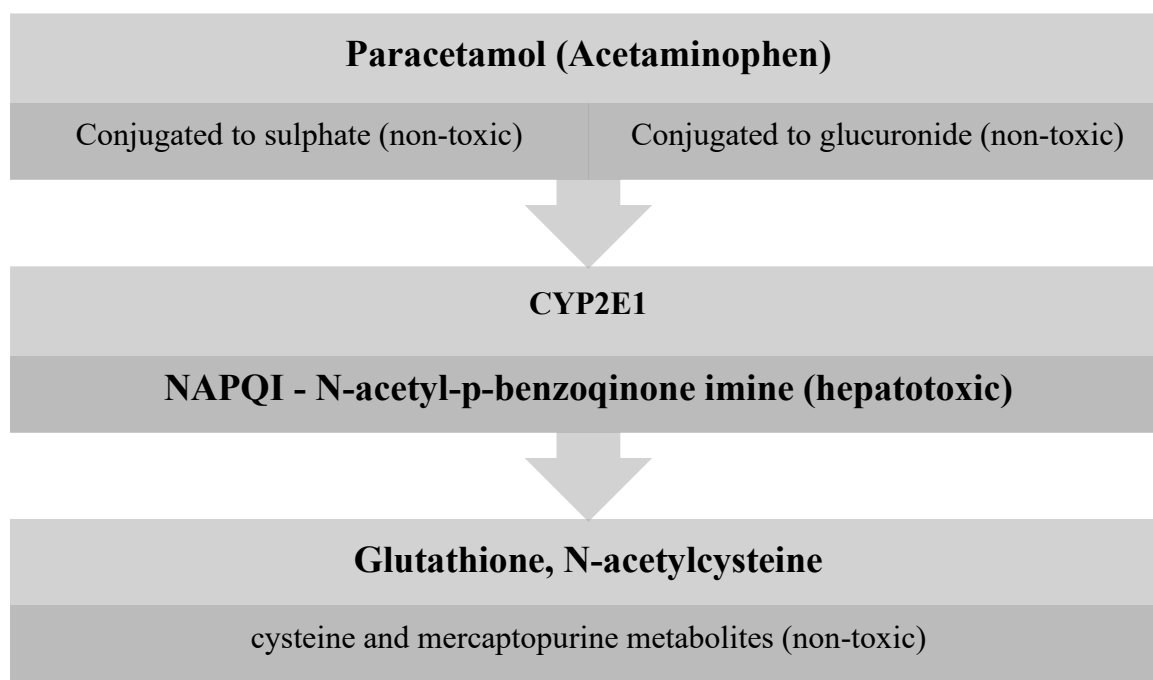


Fig.1. Metabolism of paracetamol through conjugation and CYP450. Its harmless and toxic metabolites.

Therapeutic use

Paracetamol is considered a relatively safe drug when used in recommended doses while respecting particular contraindications. Contraindications belong to known allergies to the drug, and patients with kidney or liver disorders should take paracetamol with caution. Drinking alcohol and taking paracetamol at the same time increases the stress on the liver and increases the risk of liver damage.

According to the international guidelines paracetamol is used as the first line treatment for pain and fever in children and newborns [5]. Compared to NSAIDs it can be used in children of all age groups. It can be used in certain circumstances when NSAIDs are not suitable.

The dosage of paracetamol varies depending on the age and weight of the patient. The standard oral dose for adults is between 500-1000 mg repeated every 4-6 hours. The maximal dose of 4000 mg/day must not be exceeded [6]. If patients weigh less than 50 kg or take paracetamol for more than 10 days, it is recommended to consult the maximum dose and therapy with a physician or pharmacist. Children may use 10-15 mg per kilogram of body weight for a maximum of 5 doses/24 hours [5]. The dose must be determined individually in special populations like liver disease patients, and the laboratory values should be exactly

monitored. A combination of drug dosage forms with substances like caffeine, codeine, or phenylephrine increases the effectiveness of paracetamol [7].

Intoxication with paracetamol

Mechanism of toxicity - Whereas paracetamol is available without prescription and belongs to the frequently used drug, overdose is quite common in many countries. As a consequence, intoxication with paracetamol is the second most common reason why individuals present with the need for liver transplants in the US [8].

The toxic dose of paracetamol is a minimum of 7.5 g/day or a dose that exceeds 140 mg/kg body weight. It is important to consider the use of fixed-dose combinations that contain paracetamol regarding the therapeutic approach during intoxication.

Most paracetamol is metabolized by conjugation with glucuronide or sulfate, forming harmless and excreted metabolites in the urine. The smaller portion is metabolized with liver enzymes, particularly by the CYP1E2 enzyme, producing the toxic metabolite NAPQI [9]. Glutathione normally detoxifies NAPQI, but when its stores are reduced, higher levels of NAPQI bind to cellular proteins, causing oxidative stress by forming superoxide anions. Impaired mitochondrial respiration results in a failure of ATP synthesis and a release of sequestered calcium, further contributing to cellular dysfunction and injury. When sufficient liver cells are damaged clinical symptoms of toxicity can appear.

Clinical signs and symptoms - Clinically, the process of intoxication can be divided into four phases:

Phase 1: The patient can be asymptomatic or has mild nausea and vomiting, pallor, loss of appetite, and diaphoresis. The duration is approximately 0-24 hours.

Phase 2: Called as latent phase, lasting 24 hours after ingestion up to 72 hours. Hypotonia, right upper quadrant abdominal pain, nausea, and vomiting can be observed.

Phase 3: Characterized by signs of liver failure: coagulopathy and hepatic encephalopathy. Clinically, mild cognitive deficits, somnolence, tremor, apathy, dysarthria, sopor, and even hepatic coma. Additionally, metabolic acidosis and renal failure may occur. This stage lasts from 72-96 hours, and it has a lethal course if not treated correctly.

Phase 4: Characterized by recovery, assuming the patient survives phase 3. It lasts 3-4 weeks. Most patients are suffering from permanent liver damage [9, 10].

Diagnosis of paracetamol intoxication

Diagnosis of paracetamol intoxication requires a detailed patient history, occurrence of the typical clinical signs, and laboratory values. When obtaining the anamnesis of the patient, it is important to determine the time when paracetamol was taken as well as its dose. Important is data about the reason for paracetamol intake and about the simultaneous use of other drugs. Risk factors, like consumption of alcohol or other substances with the potential to damage the liver, need to be searched for. The liver function tests, including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyltransferase (GGT), bilirubin, albumin and prothrombin time (PT) with international normalized ratio (INR) provide information about the extent and progression of the intoxication. Elevated levels of ALT and AST are particularly indicative of liver damage. Clinical signs of hyperbilirubinemia, such as dark urine, pale stool, a yellowish change in skin color, pruritus, and fatigue, can be observed.

Furthermore, renal function tests like serum creatinine levels, blood urea nitrogen (BUN), estimated glomerular filtration rate (GFR), creatinine clearance, and cystatin C should be conducted, and urinary output should be monitored to exclude potential kidney damage [9,

10]. Imaging techniques such as ultrasound and CT can be used to determine the liver damage (size of the liver, extent of hepatocellular necrosis).

Treatment and management of intoxication

The priority is to secure the stability of the patient's airway, breathing, and circulation. Continuous monitoring of the vital functions (heart rate, blood pressure, oxygen saturation and respiratory rate) is essential to detect and manage any changes in the patient's conditions immediately.

One hour after ingesting paracetamol, activated charcoal can be administered to reduce absorption from the gastrointestinal tract. It is most effective when given early and can significantly decrease the amount of paracetamol that enters the bloodstream. The efficacy of activated charcoal significantly decreases after 60 minutes post-ingestion, making timely intervention crucial [9]. Laboratory tests and determining the serum concentration of paracetamol are necessary for special intervention, such as N-acetylcysteine (NAC) therapy.

Therapy with NAC

NAC (derivate of aminoacid cysteine) was originally developed as an expectorant with a mucolytic effect due to its ability to break disulfide bridges in mucus, thus decreasing its viscosity [11]. NAC is, at the same time, the standard antidote in paracetamol overdose, prevents severe liver damage by restoring the glutathione levels within the hepatocytes, promotes the metabolism of paracetamol to non-toxic metabolites, and neutralizes reactive oxygen species.

NAC acts by two mechanisms: 1. NAC supplies cysteine, a precursor of glutathione, effectively restoring glutathione reserves that consequently decrease the amount of the toxic metabolite NAPQI. 2. NAC binds to NAPQI, and as a result, fewer free radicals are produced. Subsequently, less damage to the hepatocytes occurs (Fig.2). NAC is most effective when administered within 8 hours after the hepatotoxic dose of paracetamol [9].

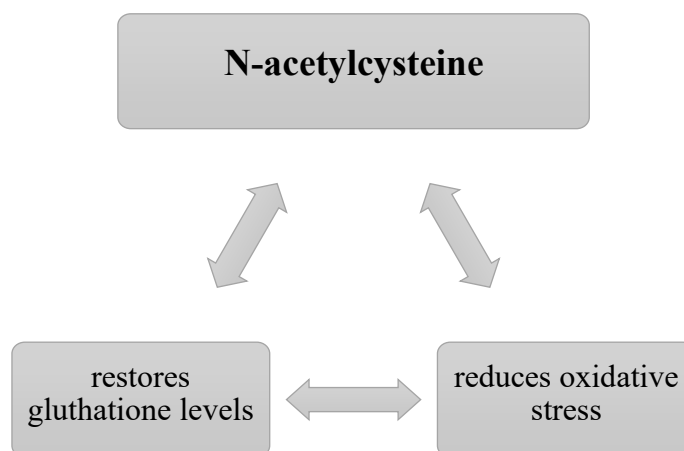


Fig.2. N-acetylcysteine – mechanism of hepatoprotective effect in paracetamol overdose.

Dosage of NAC

NAC can be administered intravenously and orally depending on the severity of the intoxication with paracetamol, the clinical symptoms, and the hemodynamic stability of the patient. However, the preferred route of administration in most countries is nowadays usually

intravenous. NAC is administered i.v. especially when the oral intake of NAC is not safe enough. The main indications are high paracetamol levels, altered mental status, vomiting, liver and renal dysfunction, pregnancy, or multiorgan failure. Advantages of i.v. administration includes closer dose monitoring, a more rapid onset of action, and the ability to continue treatment despite gastrointestinal symptoms. The standard i.v. regimen of NAC involves a loading dose of 150 mg/kg in the first hour, followed by a second dose of 50 mg/kg in the next 4 hours, and a third dose of 100 mg/kg over 16 hours. This ensures a sustained therapeutic effect, allowing continuous detoxification and hepatoprotection [12].

The initial loading dose recommended by the FDA for p.o. NAC therapy is calculated according to body weight (140 mg/kg, followed by 70 mg/kg every 4 hours). The total treatment regimen usually involves 17 doses. The regimen is designed to ensure adequate replenishment of glutathione stores within the liver over an extended period of time and increase the detoxification of the toxic NAPQI. The best outcomes were observed when NAC was administered as soon as possible [10].

Adverse effects of NAC

NAC is generally well tolerated, but some patients may have certain adverse drug reactions (ADRs). ADRs associated with p.o. NAC administration includes nausea, vomiting, and diarrhea. Less frequent hypersensitivity to drugs like rash, pruritus, or more serious allergies, including bronchospasm, can occur. I.v. administration carries a risk of anaphylactic reactions (rash, facial flushing, angioedema, bronchospasm, in severe cases hemodynamic instability with hypotension). Rarely, NAC prolongs prothrombin time. However, severe bleeding has not been observed [12].

Other therapeutic options

Hemodialysis: In cases where the serum concentration of paracetamol is extremely high, hemodialysis may be considered as a treatment option (involving kidney failure or severe intoxication with paracetamol). One of the benefits is the rapid elimination of paracetamol and its toxic metabolites from the circulation. In patients with impaired renal function, it can aid in the elimination of accumulated toxins. Hemodialysis clears NAC from the bloodstream.

Hemoperfusion: It is an extracorporeal technique allowing the direct elimination of high concentrations of paracetamol from the circulation. Hemoperfusion is considered in situations similar to those requiring hemodialysis. It is indicated in patients with metabolic acidosis and hepatic or renal failure, making rapid detoxification necessary. Hemoperfusion removes NAC.

Liver transplantation: Represents the last treatment resort for patients suffering from severe paracetamol intoxication that has progressed to fulminant liver failure [13].

Supportive treatment: Involves using analgesics and antiemetics that are not hepatotoxic. Metoclopramide and ondansetron are suitable alternatives in case of nausea and vomiting.

NAC modifications in development: N-acetylcysteine amide (NACA) – NAC with an amide in place of a carboxyl group that increases its lipophilicity, increases efficacy, and avoids some side effects [14]. Another studied approach is using lower doses of i.v. NAC to avoid severe hypersensitivity reactions [15].

Conclusion

Paracetamol, an over-the-counter drug for pain and fever, is widely used in populations including children and pregnant women. Nonetheless, it is highly hepatotoxic in excessive doses and should be used carefully in patients with liver diseases and alcoholics. Taking into

account its easy access and ability to damage the liver in relatively low doses, therapy of intoxication is a priority. Therefore, immediate recognition and treatment are essential for improving the prognosis and minimizing the risk of lasting damage and, eventually, death. Early administration of its antidote, N-acetylcysteine, is life-saving. It can reduce the risk of severe hepatotoxicity and improve treatment outcomes. Once irreversible changes affect the liver, the only therapeutic option is liver transplantation.

List of references

1. Ayoub SS. Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature (Austin)*. 2021; 8(4): 351-371.
2. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99(21): 13926-31.
3. Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin Pharmacokinet*. 1982; 7(2): 93-107.
4. Dahlin DC, Miwa GT, Lu AY, Nelson SD. N-acetyl-p-benzoquinone imine: a cytochrome P-450-mediated oxidation product of acetaminophen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984; 81(5): 1327-31.
5. de Martino M, Chiarugi A. Recent advances in pediatric use of oral paracetamol in fever and pain management. *Pain Ther*. 2015; 4(2): 149-68.
6. Kršiak M. Dosing paracetamol in adults with respect to body weight and pharmacokinetics: determination by computer simulation. *Bolest'* 2011; 14(1): 23-28.
7. Ali Z, Burnett I, Eccles R, North M, Jawad M, Jawad S, Clarke G, Milsom I. Efficacy of a paracetamol and caffeine combination in the treatment of the key symptoms of primary dysmenorrhoea. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(4):841-51.
8. Chilvery S, Yelne A, Khurana A, Saifi MA, Bansod S, Anchi P, Godugu C. Acetaminophen induced hepatotoxicity: An overview of the promising protective effects of natural products and herbal formulations. *Phytomedicine*. 2023; 108: 154510.
9. Rotundo L, Pyrsopoulos N. Liver injury induced by paracetamol and challenges associated with intentional and unintentional use. *World J Hepatol*. 2020; 12(4): 125-136.
10. Benlamkaddem S, Iken I, Houari N, Elbouazzaoui A, Boukatta B, Sbair H, Achour S, Kanjaa N. Paracetamol self-poisoning: when oral N-acetylcysteine saves life? a case report. *Pan Afr Med J*. 2018 Jan 29; 29: 83.
11. Pedre B, Barayeu U, Ezeriņa D, Dick TP. The mechanism of action of N-acetylcysteine (NAC): the emerging role of H₂S and sulfane sulfur species. *Pharmacol Ther*. 2021; 228: 107916.
12. Waring WS. Novel acetylcysteine regimens for treatment of paracetamol overdose. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2012; 3(6): 305-315.
13. Gosselin S, Juurlink DN, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS; Extrip Workgroup. Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014; 52(8): 856-67.
14. Khayyat A, Tobwala S, Hart M, Ercal N. N-acetylcysteine amide, a promising antidote for acetaminophen toxicity. *Toxicol Lett*. 2016; 241: 133-142.
15. Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2: CD003328.

Komunikačná zručnosť lekára, ako súčasť starostlivosti o onkologického pacienta v terminálnom štádiu

Viera BENCOVÁ¹

¹I. Onkologická klinika, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského a OÚSA, Heydukova 10, 812 50 Bratislava

Súhrn

Terminálna starostlivosť sa považuje za najnáročnejšiu starostlivosť o pacienta či už z pohľadu lekárskej starostlivosti, komunikačnej zručnosti alebo prístupu k pacientovi. Nie každý sa dokáže vyrovnáť s emocionálnou záťažou, akú takáto starostlivosť so sebou nesie. Lekár je postavený pred najťažšiu úlohu. Musí pravdivo a citlivo oznámiť pacientovi, že jeho život smeruje do terminálneho štádia, nakoľko sa vyčerpali všetky liečebné možnosti bez pozitívnej reakcie. Cieľom predkladanej práce je poukázať na nutnosť častejšie otvárať rozhovory na profesionálnej úrovni o terminálnej fáze ochorenia – o období zomierania a smrti samotnej – v súvislosti s komplexnou starostlivosťou o pacienta, teda z biologického, psychologického, sociálneho aj duchovného náhľadu.

Kľúčové slová: oxytocín, sliny, depresívny syndróm

Communication skills of a physician, as part of the terminal stage oncological patient care

Summary

Terminal stage care is considered to be the most demanding patient care, whether from the medical care point of view, communication skills, or approach to the patient. Not everyone can cope with the emotional burden that such care entails. The physician is confronted with the most difficult task. He must truthfully and sensitively inform the patient about the fact that his life is heading toward the terminal stage, as all treatment options have been exhausted without reaching a positive effect. The aim of the presented work is to point out the need to open more frequently such professional-level terminal-stage disease conversations – the period of dying and death itself – in connection with complex patient care, including biological, psychological, social, and spiritual aspects.

Keywords: terminal stage, dying, death, stress, empathy, communication skill

Úvod

Nádorové ochorenie je v súčasnosti druhou najčastejšou príčinou úmrtia pacientov v dospelom veku. Lekári pracujúci s onkologickým pacientom sú tak častejšie vystavení priamej konfrontácii so smrťou. Pre žiadneho lekára nie je jednoduché oznámiť svojmu pacientovi, že napriek maximálnemu úsiliu, ktoré vynaložili na zvládnutie ochorenia, je na konci tejto vyčerpávajúcej cesty. Mimoriadne náročné je pre nich vyrovnávanie sa s etickými problémami, ktoré sú spojené s obdobím zomierania a následnej smrti. Bývajú často vystavení tlaku rodiny s prosbami o umelé predlžovanie života pacienta, bez ohľadu na jeho kvalitu života (dystanázia), alebo naopak, o urýchlenie nastávajúcej smrti (eutanázia). Predchádzať takýmto situáciám môže lekár aj prostredníctvom kvalitnej, profesionálnej komunikácie. Komunikačné

zručnosti sa u človeka rozvíjajú celý život, takže to môže dokázať každý, kto má úprimný záujem komunikovať a aktívne počúvať.

Vždy, keď u pacienta začína zlyhávať liečba a jeho choroba smeruje do terminálneho štádia, je lekár postavený pred najťažšiu komunikáciu v jeho živote. Ide o rozhovor týkajúci sa ukončenia liečby, prechodu na paliatívnu starostlivosť, alebo otvorenie rozhovoru o blížiacom sa konci. Terminálna starostlivosť je veľmi náročná nielen z pohľadu lekárskej starostlivosti, ale aj z pohľadu prístupu k pacientovi a komunikačnej zručnosti lekára. Nastávajúci koniec je hlbokým vstupom do vedomia pacienta. Zo začiatku veľmi často odmieta hovoriť o svojich myšlienkach a pocitoch. Uzatvára sa do seba so svojim strachom z toho, čo ho čaká a ako to bude prebiehať. Málokedy sám od seba otvára rozhovor na túto tému.. V prípade, že je lekár komunikačne zručný a dokáže viesť s pacientom rozhovor o blížiacom sa konci života, môže ho s veľkou dávkou empatie citlivo previesť týmto ťažkým obdobím. Pomôže mu pripraviť sa na to, čo môže alebo nemôže očakávať. V žiadnom prípade nekritizuje, ani neodsudzuje negatívne sprievodné znaky terminálneho štádia, ako sú hnev, plač, strach alebo agresivita.

Nedostatok pomoci a pochopenia zo strany lekárov a ošetrojúceho personálu v terminálnom štádiu choroby vedie často k zhoršeniu kvality života pacienta. Aby k tomu dochádzalo v čo najmenšom rozsahu, je dôležité, ostať pacientovi k dispozícii po všetkých stránkach, psychickej, fyzickej aj sociálnej. Pomoc lekárov by nemala byť zameraná len na problémy týkajúce sa zdravotného stavu, ale mala by byť rovnakým dielom nasmerovaná aj na zvládanie smútku a existenciálnych aspektov pacienta [1].

Prístup k pacientovi v terminálnom štádiu

Obdobie zomierania, ako aj samotná smrť je fenomén, ktorému musí každá doprevádzajúca osoba rozumieť a musí ho akceptovať. V prípadoch, kedy tomu tak nie je, sa môže stať, že ľudská dimenzia starostlivosti o zomierajúceho bude narušená. V mnohých prípadoch trpí ošetrojúci personál a lekári thanatofóbiou. Boja sa hovoriť o smrti, svojich pacientov doprevádzajú veľmi okrajovo, trápia sa danou situáciou a nastávajúcu smrť prežívajú veľmi emotívne. Vytesnenie smrti nemá vplyv na kvalitu poskytovanej lekárskej starostlivosti, ale takáto starostlivosť je sprevádzaná neosobným prístupom. Osobný prístup k pacientovi v terminálnom štádiu, nemôže v žiadnom prípade absentovať [2].

Podľa E. Kübler-Ross prechádza zomierajúci človek 5 fázami vysporiadanie sa so smrťou a individuálny a osobný prístup ošetrojúceho personálu, v každej z 5 fáz, je nenahraditeľný. Ako prvý prichádza šok a človek má tendenciu danú skutočnosť popierať. V okamihu, kedy prijme danú skutočnosť ako fakt, častokrát sa dostaví neovládateľný hnev na všetko okolo neho. Hnevá sa na seba, svoju rodinu a život vníma ako nespravodlivý. V tejto fáze vysporiadavania sa so smrťou sa môže stať, že sa odkloní od Boha a prestáva veriť. Tretia fáza je fázou upokojenia a vyjednávania, ktorej typickým príznakom je upínanie sa pacienta k novým „záračným“ metódam terapie, aby oddialil nevyhnutné. Po uvedomení si reality prichádza fáza depresie a človek prepadá hlbokému smútku, strachu a bezmocnosti. Na konci tejto fázy sa niektorí ľudia začínajú vnútorne lúčiť so svojim životom. Poslednou, 5. fázou, je fáza odovzdanosti a zmierenia sa so smrťou. Pacient prestáva bojovať a nastáva obdobie rezignácie a odovzdanosti. Opakovaná konfrontácia so smrťou môže časom zmeniť počiatočný odmietavý postoj lekárov a sestier na ústretovejší a častokrát ľutujú, že na danú situáciu neboli intenzívnejšie pripravovaní už počas ich štúdia [3].

Príprava na rozhovor s pacientom, keď pôvodné ciele nie sú dosiahnuteľné a času ostáva málo

Obdobie zomierania je pre všetkých zúčastnených krízovým obdobím, v ktorom prevláda strach a neistota. Príprava na rozhovor s pacientom o zlyhávajúcej liečbe a oznámenie, že jeho život smeruje do terminálneho štádia, patria medzi tie najťažšie úlohy. Hlavne, ak pacient prešiel dlhým obdobím zaťažujúcej liečby, ktorá na svojom konci nepriniesla očakávaný výsledok. Lekár musí pacientovi vysvetliť, čo znamená TERMINÁLNA FÁZA jeho ochorenia a napriek tomu, že nevie odhadnúť dĺžku ostávajúceho času, musí mu veľmi citlivo a zároveň pravdivo oznámiť jeho reálne možnosti. Mal by byť pripravený odpovedať na všetky jeho otázky. Ešte stále sa v praxi stretávame s tým, že mnoho lekárov sa vyhýba týmto rozhovorom, nakoľko sú pre nich veľmi náročné a vyčerpávajúce. 85% lekárov však udáva ako príčinu, nedostatok súkromia na vedenie tak ťažkého rozhovoru. Pri snahe pacienta o nadviazanie rozhovoru o ostávajúcom čase sa tvária, že dané otázky nepočuli. Takýto prístup častokrát vedie ku strate vzájomnej dôvery medzi pacientom a lekárom, čoho následkom môže byť problém v plánovaní ďalšej starostlivosti o pacienta (1). V prípadoch, kedy by komunikácia s pacientom alebo jeho rodinou zlyhávala, môže lekár využiť služby mediátora. Jedná sa o nestrannú, emocionálne a osobne nezainteresovanú osobu, ktorá má profesionálny náhľad na ťažkú životnú situáciu pacienta. Pomáha otvárať rozhovory, ktoré sú rovnako ťažké pre lekára, pacienta, ako aj jeho blízku rodinu. Môžu byť zamerané na zlyhávanie liečby alebo otázky týkajúce sa posledných prání zomierajúceho. Medzi najdôležitejšie témy na rozhovor pre zomierajúceho však patria témy týkajúce sa času – dĺžky života, smútku, viny, potlačenia seba samého a strachu [4].

Otázky týkajúce sa času: „Kedy zomriem?“, „Koľko mi ešte ostáva času?“, patria medzi tie najdôležitejšie a najčastejšie kladené otázky. Reflektujú pacientovu túžbu po živote. Takýmto spôsobom sa snaží získať kontrolu nad nastávajúcou situáciou, ktorá je vo väčšine prípadov sprevádzaná veľkým strachom. Nevie, či má dostatočný priestor na rozlúčenie a odpútanie sa od života. Má obavy, že nestihne dokončiť pre neho dôležité veci, odpustiť, napraviť chyby ktorých sa dopustil alebo povedať to, čo by malo byť povedané tomu, komu to patrí. Napriek tomu, že predpokladáme, že pacient bude všetko riešiť hlavne so svojimi blízkymi príbuznými, opak býva pravdou. Danú situáciu chce riešiť hlavne so svojim lekárom. V prípade polozenia otázky týkajúcej sa ostávajúceho času je potrebné, aby lekár kvalitnou a efektívnou komunikáciou, pri ktorej využíva aj haptiku, zistil prečo sa na to pýta. Nemusí poznať odpoveď na každú položenú otázku, ale prejavením empatie a vytvorením priestoru pre vyslovenie jeho túžob a obáv, posilní pocit dôvery a zároveň prináša pacientovi úľavu a zmiernenie strachu z blížiaceho sa konca. Po vylúčení bolesti alebo zhoršujúceho sa zdravotného stavu pacienta môže lekár otvoriť rozhovor vetou:

„Na Vašu otázku, týkajúcu sa ostávajúceho času, Vám bohužiaľ neviem odpovedať, nakoľko ani ja a ani nikto z nás nevidí do budúcnosti. Môžeme sa však spoločnými silami pokúsiť využiť ostávajúci čas na to, čo je pre Vás dôležité. Čo by ste potrebovali zariadiť? Môžem Vám nejako pomôcť?“

Otázky týkajúce sa smútku: Ďalší priestor pre otváranie rozhovoru so zomierajúcim pacientom nám poskytuje smútok, ktorý sa začína objavovať v etape lúčenia sa so životom. Veľmi často sa stáva, že práve v tomto období začne človek bilancovať svoj život. Čo všetko nestihol alebo nevyužil vo svojom živote a o čo všetko ho choroba, ktorá mu predčasne ukončuje život, pripravila. Smútok vyplývajúci z danej situácie môžeme pomôcť pacientovi spracovať prostredníctvom rozhovoru o jeho živote, prípadne sprostredkovaním stretnutia, po ktorom pacient túži alebo umožnením uskutočnenia telefonátu, dorúčením dopisu atď..

Kladením otázok týkajúcich sa pacientovho života môžeme lepšie spoznať jeho životný príbeh a zároveň mu tým dávame najavo, že sme pripravení počúvať a že máme na neho čas.

„Čo je pre Vás to najlepšie a čo je to najhoršie čo Vás vo Vašom živote stretlo?“

„Čo považujete za centrálnu tému Vášho života? Ako sa to prejavovalo?“

„Čo by Vám pomohlo vyrovnať sa so zlými životnými rozhodnutiami?“

„Je niečo čo potrebujete ešte uzatvoriť? Viem Vám v tom nejako pomôcť?“

„Potrebujete podporu – materiálnu, psychickú, finančnú atď., aby ste dokázali uzatvoriť svoju životnú etapu v pokoji?“ [5].

Otázky týkajúce sa strachu: Vedením rozhovoru so zomierajúcim človekom na témy, ktoré mu vyhovujú, pomáhame potlačiť smútok a zároveň zvládať strach, ktorý je neoddeliteľnou súčasťou obdobia zomierania a smrti. Rozvinutiu strachu najviac prospieva samota a nevedomosť. Napriek tomu, že samotnou smrťou sa všetko končí, zomierajúci sa najviac boja práve obdobia zomierania a nie smrti samotnej. Strach zo smrti je častokrát podmienený obavami z utrpenia. V minulosti pomáhala zomierajúcim preklenúť tieto obavy viera v Boha. Verili, že utrpenie, ktorému budú vystavení počas svojho pozemského života, bude odmenené v živote po smrti. V období, keď viera v posmrtný život začala slabnúť, začalo strácať svoj význam aj utrpenie a ľudia sa začali viac báť. Ak chceme pochopiť správanie pacientov spojené s blížiacim sa koncom, nesmieme zabúdať na základné faktory, ktoré vysvetľujú ich správanie. Prvým faktorom je, že smrť je od dávnej minulosti až po súčasnosť vnímaná ako niečo odpudzujúce a násilné. Je spájaná s krikom, bolesťou a krvou. Druhým faktorom je, že nevedomie človeka nevie diferencovať rozdiel medzi prianím a skutočnosťou. Evolúcia ľudstva priniesla so sebou aj ponímanie smrti. Začali sa vytrácať rituály z odprevádzania človeka, ktoré sa udržiavali v domácom prostredí. Neschopnosť ľudí vyrovnávať sa so smrťou je podmienená aj častejšími úmrtiami v nemocnici [6].

J. Witkovský rozdelil strach sprevádzaného (zomierajúceho) na strach z telesného utrpenia, poníženia, straty osobnej dôstojnosti a osamelosti. Ako to bude prebiehať a ako to zvládnu môže ovplyvniť lekár, ktorý vie otvárať rozhovory na tieto témy a je ochotný odpovedať pacientovi na jeho otázky. Jasné informácie a presné pomenovanie toho, čoho sa vlastne bojíme, nám pomáhajú zmenšiť priestor pre rozvinutie strachu. Na druhej strane, ako s protipólom strachu doprevádzaného, sa môžeme stretnúť aj so strachom doprevádzajúcich (najbližšia rodina, sociálny pracovník, ošetrojúci personál atď.). Takýto typ strachu popísal Johann-Christoph Student. Smrť je v našej spoločnosti vytesnená na úplný okraj a tým, že o nej nechceme hovoriť a nechceme si pripustiť jej existenciu, nevieme ani ako k nej pristupovať. Táto skutočnosť vyvoláva u doprevádzajúcich strach z neistoty. Nevedomosť má za následok aj vznik strachu z utrpenia. Na zmiernenie takéhoto strachu je veľmi dôležité citlivo vysvetliť doprevádzajúcim (rodine), že dnešná medicína má veľa možností ako bolesť zvládnuť. Ďalší typ strachu, s ktorým sa môžeme stretnúť u doprevádzajúcich, je strach zo straty. Smrť milovanej osoby znamená pre človeka bolestné odlúčenie, ktorého sa veľmi obávame a nevieme si predstaviť ako to zvládneme. Ako posledný typ strachu doprevádzajúcich uvádza Student et al., strach zo zlyhania. Častokrát to býva hlavným dôvodom neschopnosti rodinných príslušníkov doprevádzať milovanú osobu v terminálnom štádiu. Zmiernenie takéhoto strachu je veľmi dôležité a dokázať to môžu iba s podporou lekára a ošetrojúceho personálu. Uistenie zo strany lekára, že budú stáť pri nich a v najťažších chvíľach ich môžu vystriedať, im pomôže zvládnuť doprevádzanie rovnako, ako aj samotné lúčenie [7].

Oznamovanie závažných správ

Rozhovor, ktorý sa chystá lekár so svojim pacientom absolvovať, musí byť vždy plánovaný a štruktúrovaný. Je dôležité pripraviť sa na náročnosť, ktorá vyplýva z narušenej

psychiky pacienta. Častokrát nerozumie tomu, čo sa mu lekár snaží vysvetliť. Pre zmiernenie napätia je veľmi vhodné, aby lekár oslovil pacienta menom a zadefinoval cieľ rozhovoru s patričným prejavom empatie a porozumenia.

Napriek tomu, že oznámime pacientovi tak závažnú správu, akou je progresia ochorenia a ukončenie liečby, nesmieme mu zabudnúť ponúknuť stratégiu ďalšej starostlivosti. Tá bude zameraná hlavne na zvládanie bolesti a problémov spojených s ochorením a na zachovanie čo najvyššej kvality jeho života. Pri vedení takéhoto rozhovoru sa na začiatku nikdy nesmieme zabudnúť opýtať pacienta, do akej miery chce byť informovaný a či vôbec. Napriek tomu, že si myslíme, že informovanie je správne, musíme rešpektovať pacientovo právo rozhodnúť sa. Nie každý je pripravený vedieť to, čo ho čaká. V opačnom prípade mu môžeme spôsobiť silnú psychickú bolesť. Neočakávajme šablónu na správny postup. Každý jeden pacient je individuálna osobnosť, a preto k nemu musíme pristupovať obzvlášť citlivo. Pomôcť nám v tom môže aj empatické správanie, aktívne počúvanie a využívanie nielen verbálnej, ale aj neverbálnej komunikácie. Inými slovami povedané, počúvanie svojho pacienta očami, ušami a srdcom. Neverbálna komunikácia je inštinktívna a z väčšej časti prebieha nevedome. Prostredníctvom mimiky a gestikulácie vyjadrujeme svoju náladu a aktuálne prežívanie danej situácie bez ohľadu na to, či si to prajeme. V prípade, ak vie lekár čítať neverbálne prejavy svojho pacienta, dokáže odhaliť aj to, čo sa snaží slovami zakryť. Pri aktívnom počúvaní nezabúdajme pracovať s tichom. Do určitej miery ponecháme komunikáciu na pacientovi, aby mal možnosť sa prejaviť, pýtať sa a povedať, čo ho trápi.

Vo všeobecnosti sa hovorí, že počúvanie patrí medzi najľahšie činnosti pri starostlivosti o pacienta. Stačí mať čas, sadnúť si a dávať najavo, že počúvame. Opak je však pravdou. Aktívne počúvanie patrí medzi veľmi náročnú aktívnu činnosť. Ide o sociálnu zručnosť, pri ktorej musíme vedieť potláčať vlastné ego. Nekritizujeme, nepoučame a hlavne neodsudzujeme. Prejavujeme pacientovi náš záujem, úctu a porozumenie. Napriek tomu, že umeniu aktívneho počúvania sa dá priučiť osvojením si techník, ak nevychádzajú z našich vnútorných hodnôt, nebudeme vedieť pacientovi pomôcť zvládať danú situáciu [8].

Komunikácia s pacientom v terminálnom štádiu, aby bola efektívna a úspešná, musí byť v prvom rade jednoduchá, stručná, zrozumiteľná a vhodne načasovaná. Nesmieme zabúdať ani na prispôsobovanie sa. Štýl rozhovoru musíme meniť podľa reakcií pacienta na danú situáciu. V prípade, že badáme u neho nadmerný nepokoj a rozrušenie, musíme mu vytvoriť priestor na čiastočné upokojenie. Komunikácia pri lôžku zomierajúceho by mala vychádzať hlavne z poskytnutia seba samého, ako človeka a nie ako experta – lekára. Keď otvorene hovorí o smrti a období zomierania s ohľadom na pacientovu pripravenosť, môže mu pomôcť prijať nastávajúcu smrť dôstojne a vyrovnané. Dôležité je nebáť sa pacienta držať za ruku a mlčať ak nechce alebo nemá silu hovoriť. Fyzický kontakt prostredníctvom pohladenia alebo podržania za ruku, prináša zomierajúcemu najväčšiu úľavu. Potrebuje cítiť, že nie je sám [9].

Zmysluplnosť tomuto rozhovoru dávajú aj správne kladené otázky. Mapujúcimi otázkami lekár povzbudzuje pacienta, aby viac a podrobnejšie opísal svoje problémy. Čoho sa bojí a čo ho trápi. Analytickými otázkami vie odhaliť, či na otázky o konci života očakáva pravdivé a vecné odpovede alebo nimi iba naznačuje, čo práve prežíva. Ak v niektorých prípadoch pacient hovorí nezrozumiteľne alebo na lekárove otázky vôbec nereaguje, kladením objasňujúcich otázok môže od pacienta získať základné vysvetlenie danej situácie [1].

Spirituálna rovina terminálnej starostlivosti

Uvedomenie a vyrovňavanie sa s vlastnou smrteľnosťou, bez akejkol'vek pochybnosti patrí medzi najťažšie úlohy, ktoré nám život prinesie. Tabuizáciou smrti sme dosiahli to, že ľudia nevedia ako k smrti pristupovať, nevedia ako smútiť, čo má v konečnom dôsledku

obrovský vplyv na ich psychiku. Medzi dôležité nástroje pre stabilizáciu psychického stavu pacienta v terminálnom štádiu ochorenia, nesporne patrí aj uspokojovanie jeho spirituálnych potrieb. Ak sa má človek vyrovnáť so svojou smrteľnosťou, musí v prvom rade smrti rozumieť. Paradoxom ale je, že smrť je fenomén, ktorému nikto nemôže úplne rozumieť, nakoľko každý, kto o nej rozpráva, nebol samotnou smrťou nikdy priamo konfrontovaný. S touto úlohou vie zomierajúcemu človeku veľmi výrazne pomôcť náboženstvo, ktoré dokáže dať smrti zmysel.

Veľa pacientov na konci života prejavuje záujem hovoriť na tému večného života. Majú potrebu odpúšťať a túžia po tom, aby aj im bolo odpustené. Pre tieto rozhovory potrebujú nájsť partnera, ktorého častokrát hľadajú medzi lekármi, zdravotníckym personálom alebo rodinou. Práve z tohto dôvodu je veľmi potrebné, aby každý, kto sa stará o pacienta v terminálnom štádiu ochorenia, bol vyrovnaný z vlastnou smrteľnosťou. Okrem prejavu empatie, by mal vedieť prejavovať aj duchovnú podporu a spolupatričnosť. V opačnom prípade nebude vedieť poskytnúť pacientovi kvalitnú pomoc. V takýchto okamihoch je veľmi vhodné zapojiť do komunikácie s pacientom aj duchovného. Spirituálna komunikácia má nepopierateľne pozitívny vplyv na zvládanie tak ťažkej situácie, akou je obdobie zomierania. Spiritualita a duchovné tradície dávajú do určitej miery zmysel samotnej smrti, a môžu v konečnom dôsledku vplývať na zabezpečenie dôstojnej starostlivosti o človeka v závere jeho života so všetkým, čo k tomu patrí. Nikdy, v žiadnom prípade, však nesmú byť pacientovi vnucované [10].

Záver

Zomieranie a smrť – dve otvorené témy, dva tabuizované pojmy, ktoré sú tak často skloňované, no napriek tomu potláčané. Tvoria neodškriepiteľne jednu z dôležitých úsekov nášho života, no vo väčšine prípadov sa tvárim, že neexistujú, nakoľko myšlienky na smrť sú pre nás ťažko zvládnuteľné. Fyzické a psychické utrpenie pacienta, rovnako ako aj jeho rodiny, ktoré spôsobuje nádorové ochorenie, pretrvávajú dlhodobo a v niektorých prípadoch aj počas celého života. Práve z dôvodu dlhodobo narušenej psychiky pacienta, nemôže lekár pri starostlivosti o pacienta v terminálnom štádiu zaujať postoj nezúčastnenej osoby. To, ako bude obdobie zomierania prebiehať, a či smrť bude dôstojná, záleží iba na nás. 85% ľudí zomiera v nemocniciach. Je teda hlavne v rukách lekárov a ošetrojúceho personálu, či obdobie zomierania prebehne ako sociálny akt alebo ako obdobie osamelosti a izolácie. Vyrovnanie sa s vlastnou smrteľnosťou nám napomôže byť takou oporou pre zomierajúceho, akú od nás očakáva. Zároveň nám môže napomôcť zabrániť rozvinutiu syndrómu vyhorenia.

Bez toho, aby sme otvárali odborné diskusie na tému zomierania a smrti nemôžeme očakávať, že starostlivosť o pacientov v terminálnom štádiu bude lepšia a kvalitnejšia. Pomôcť nám v tom môže tiež inovovanie vzdelávania s dôrazom na špeciálnu komunikáciu a tanatológiu. Iba tak môžeme odstrániť rutinný prístup a nedostatočnú komunikáciu s pacientom a jeho rodinou v terminálnom štádiu.

Použitá literatúra

1. Andrášiová, M., Bednárík, A. Budem k vám úprimný. Ako v rozhovoroch s ťažko chorými pacientmi spájať otvorenosť, citlivosť a nádej. Bratislava: Slovenská onkopsychologická spoločnosť, OZ, 2015. 286 s. ISBN 978-80-971960-0-4
2. Haškovcová, H. Thanatologie. Nauka o umírání a smrti. Praha: Galén, 2007, 244 s. ISBN 978-80-7262-4
3. Hatoková, M. a kol. Sprevádzanie chorých a zomierajúcich. Dobrovoľníctvo v nemocniciach a paliatívnych zariadeniach. Bratislava: Don Bosco, 2009. 215 s. ISBN 978-80-8074-095-5
4. Sochor, M., Zavadová, I., Sláma, O. Paliatívni péče v onkologii. Praha: Mladá fronta a. s., 2019. 446 s. ISBN 978-80-2044-223-9.
5. Kisvertová, H. Péče v závěru života. Praha: Maxdorf, 2018. 149 s. ISBN 978-80-7345-496-8.

6. Student, J. Ch., Mühlum, A., Student, U. Sociální práce v hospici a paliativní péče. H&H, 2007. 162 s. ISBN 80-7319-059-1.
7. Janáčková, L., Weiss, P. Komunikace ve zdravotnické péči. Praha: Portál, 2008. 134 s. ISBN 978-80-7367-477-9.
8. Kübler-Ross, E. O smrti a umírání. Co by se lidé měli naučit od umírajících. Praha: Portál, 2015. 316 s. ISBN 978-80-262-0911-9
9. Bencová, V. Biopsychosociálne aspekty onkológie. Bratislava: Univerzita Komenského, 2024. 125 s. ISBN 978-80-223-5784-5
10. Vojtíšek, Z., Dušek, P., Motl J. Spiritualita v pomáhajících profesích. Praha: Portál, 2012. 231 s. ISBN 978-80-262-0088-8.

Úloha PARP inhibítorov v liečbe karcinómu ovária

Lýdia HELPIANSKÁ¹

¹I. Onkologická klinika, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského a OÚSA, Heydukova 10, 812 50 Bratislava

Súhrn

PARP inhibítory sú veľmi sľubné v liečbe karcinómov ovárií. Pre indikáciu PARP inhibítorov ako udržiavaciu liečbu u pacientok s karcinómom ovária je dôležité poznať BRCA status a dôležitý parameter je platina-senzitivita. V roku 2014 boli celosvetovo schválené PARP inhibítory, ako udržiavacia liečba v rôznych líniiach liečby karcinómov ovárií. V poslednom desaťročí bola schválená indikácia pre tri PARP inhibítory (olaparib, niraparib a rucaparib) ako udržiavacia liečba rekurentného karcinómu ovária. Olaparib, prvý PARP inhibítor, získal schválenie pre udržiavaciu liečbu pacientok s novo diagnostikovaným pokročilým karcinómom ovárií s BRCA mutáciami. Predstavuje nový liečebný štandard.

Kľúčové slová: karcinóm ovária, PARP inhibítory, olaparib, niraparib, rucaparib, BRCA mutácie

The role of PARP inhibitors in the treatment of ovarian cancer

Summary

PARP inhibitors are very promising in the treatment of ovarian cancer. For the indication of PARP inhibitors as maintenance treatment in patients with ovarian cancer, it is important to know the BRCA status and an important parameter is platinum-sensitivity. In 2014, PARP inhibitors were approved worldwide as maintenance treatment in various lines of ovarian cancer treatment. In the last decade, the indication for three PARP inhibitors (olaparib, niraparib and rucaparib) has been approved as maintenance treatment for recurrent ovarian cancer. Olaparib, the first PARP inhibitor, has been approved as maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with BRCA mutations. It represents a new therapeutic standard.

Keywords: ovarian cancer, PARP inhibitors, olaparib, niraparib, rucaparib, BRCA mutations

Úvod

Liečba karcinómu ovária prešla za posledné obdobie výraznými zmenami. Nové liečebné stratégie obsahujú molekulárnu cieľovú liečbu, ktorá je zameraná na špecifické podtypy karcinómu ovária ako aj na mikroprostredie nádoru. Pôsobí viac selektívne a má nižšiu toxicitu ako konvenčná chemoterapia. Pokroky v cielej liečbe nádorových ochorení v posledných rokoch získali značnú dynamiku, aj keď režimy chemoterapie stále zostávajú zlatým štandardom [1]. Budúcnosťou pre pacientky s karcinómom ovária je jednoznačne personalizovaná liečba (tailored medicine), čo je liečba na mieru. Použitie správneho lieku pre správnu pacientku; prispôbenie liečby individuálnym vlastnostiam nádoru. Možnosti personalizovanej liečby sa postupne rozširujú, jednak s novými poznatkami v oblasti biológie nádoru, jednak so zavedením nových diagnostických postupov a nových liekov. Liečba viacerých pacientov zdanlivo s rovnakým nádorom sa tak môže výrazne líšiť. V priebehu niekoľkých posledných rokov bol u selektívnej skupiny pacientok s karcinómom ovária zaznamenaný vývoj molekulárnych klinických štúdií [2]. Pozornosť sa zamerala hlavne na

udržiavaciu liečebnú stratégiu. Pre karcinóm ovária sú doposiaľ schválené dve skupiny cielenej liečby. Do prvej skupiny patrí bevacizumab, humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá inhibuje vaskulárny endotelový rastový faktor A (VEGF-A). Bevacizumab v kombinácii s paklitaxelom a karboplatinou a následná udržiavacia liečba s bevacizumabom predlžuje prežívanie bez progresie u pacientok s novo diagnostikovaným pokročilým epitelovým nádorom vaječníkov. Na celkové prežívanie nemá žiadny vplyv [3, 4]. Do druhej skupiny patria PARP inhibítory. Liečebné možnosti epitelového karcinómu ovária sú rozšírené, vďaka cielej liečbe.

PARP inhibítory

Bioadhesion Moderná protinádorová liečba je cieleá na nádorové bunky cez fatálne poškodenie DNA. V porovnaní s normálnymi bunkami nádorové bunky majú schopnosť proliferovať, majú zvýšené poškodenie DNA a zvýšenú reguláciu DNA opravy. Zvýšená aktivácia opravných mechanizmov u nádorových buniek spôsobuje zlú liečebnú odpoveď a rezistenciu nádoru na liečbu. Poly (ADP-ribózo) polymeráza (PARP) je enzymatický komplex objavený približne pred 50 rokmi [5]. Je to rodina proteínov zapojených do mnohých bunkových procesov, ako je oprava DNA, genómová stabilita a programovaná bunková smrť. Zo 17 členov PARP rodiny sú známe len podtypy: PARP-1, PARP-2 a PARP-3. Prvý, najviac charakterizovaný a najznámejší člen rodiny PARP je PARP-1. PARP má kľúčový význam pri oprave jednovláknového zlomu DNA, zúčastňuje sa opravy poškodenej DNA mechanizmom bazálnej excízie – BER (base excision repair), priamo sa viaže na miesto poškodenej DNA a nepriamo sa zúčastňuje aj opravy dvojvláknového zlomu DNA. Základ pre vývoj PARP inhibítorov v liečbe nádorov ovárií s prítomnými deficientnými tumor supresorovými génmi BRCA1, BRCA2 je založený na koncepte syntetickej letality. Syntetická letalita je vzťah dvoch génov. Mutácia jedného génu sama o sebe nie je letálna, mutácia postihujúca obidva gény súčasne spôsobuje smrť bunky. Tumor supresorové gény BRCA1, BRCA2 sa podieľajú na oprave DNA, hlavne dvojvláknových zlomov. U nádorov so zárodočnými mutáciami BRCA1 a BRCA2 nie je tento opravný mechanizmus DNA. Z uvedeného vyplýva, že BRCA1, BRCA2 deficientné bunky sú výrazne senzitivné na PARP inhibítory. Približne 50-60% sporadických, seróznych karcinómov ovária s vysokým stupňom malignity má stratu funkcie proteínov, ktoré sa podieľajú na oprave DNA mechanizmom homológnej rekombinácie. Fenotypicky sa tieto nádory správajú ako nádory so zárodočnými mutáciami BRCA1, BRCA2, hoci tieto mutácie nemajú. Tento fenomén sa nazýva BRCAness, ktorý je charakterizovaný deficientnou homológnou rekombináciou. Indikácie na podanie PARP inhibítorov sú: nádory so zárodočnými mutáciami tumor supresorových génov BRCA1, BRCA2; BRCAness sporadické, serózne karcinómy ovárií s vysokým stupňom malignity bez zárodočných mutácií BRCA1, BRCA2 po ukončení 1-líniovej chemoterapie na báze platiny s dosiahnutou liečebnou odpoveďou a rekurentný karcinóm ovárií. Dôležitým parametrom je senzitivita na platinu. Všeobecne sú PARP dobre tolerované, percentuálny podiel pacientok, u ktorých je prerušená liečba pre toxicitu, je relatívne nízky. Problémom je rezistencia na PARP inhibítory. Sú nezodpovedané otázky či dlhodobé užívanie PARP inhibítorov môže mať vplyv na liekovú rezistenciu. Nie sú dostatočné vedomosti o dlhobodej PARP inhibícii. V roku 2014 boli celosvetovo schválené PARP inhibítory ako udržiavacia liečba v rôznych líniiach liečby karcinómov ovárií. Znamená to revolúciu v liečbe žien s karcinómom ovárií. V súčasnosti FDA schválila tri PARP inhibítory indikované ako udržiavacia liečba pacientok s karcinómom ovária. Sú to olaparib (Lynparza), niraparib (Zejula) a veliparib (Rubraca).

Olaparib (Lynparza)

Olaparib je prvý perorálny PARP inhibítor, ktorý bol zavedený do klinickej praxe. Prehľad kľúčových klinických štúdií s olaparibom u karcinómu ovária je uvedený v tab. 1 [6 - 12]. Pacientky liečené PARP inhibítorom s novo diagnostikovaným pokročilým ovariálnym karcinómom boli v klinickej štúdii SOLO-1 sledované 7 rokov. Ide o najdlhšie sledovanie pacientok liečených PARP inhibítormi v tejto indikácii. Po 7 rokoch žilo 67% pacientok liečených olaparibom a 46,5% pacientok v ramene s placebom. Zaznamenalo sa predĺžené celkové prežívanie i napriek tomu, že 44,3% pacientok v skupine s placebom dostávalo následne PARP inhibítor. Prínos udržiavacej liečby s olaparibom pretrváva aj nad rámec jej dvoj-ročného trvania. Pri 7-ročnom sledovaní boli nežiadúce účinky po olaparibe zhodné s nežiadúcimi účinkami ako pri primárnej a sekundárnej analýze. Prevažne boli mierneho stupňa, častejšie v ramene s olaparibom. Závažné nežiadúce účinky sa vyskytli u 21,2% pacientok liečených olaparibom a u 13,8 % pacientok s placebom. Najčastejšie boli: anémia – 7,3% a neutropénia 1,5% (olaparib) verzus anémia a neutropénia 0% (placebo). Výskyt MDS/AML (myelodysplastický syndróm/akútna myeloblastová leukémia) bol nízky a výskyt nových primárnych malignít bol medzi liečebnými skupinami vyrovnaný. Pre nežiadúce účinky bola liečba prerušená, alebo bola znížená dávka u 11,9% pacientok liečených olaparibom a u 3,1% pacientok liečených placebom. Udržiavacia liečba s olaparibom u pacientok s pokročilým karcinómom ovária s BRCA mutáciami, ktoré dosiahli liečebnú odpoveď na primárnu liečbu (primárna operácia, chemoterapia paklitaxel, karboplatina) predstavuje novú štandardnú 1-líniovú liečbu [13].

Tabuľka 1. Olaparib – kľúčové klinické štúdie

Štúdia	Liečebné ramená	Pac (n)	Populácia	Výsledky, záver	
Štúdia 42 Fázy II⁶	Olaparib 2x400mg, p.o. (cps)	193	Platina-senzitívny, rekurentný, high grade serózný karcinóm ovária, tuby uteriny a primárny peritoneálny tumor s BRCA1, 2 mutáciami. Pacientky dostali ≥3 línie CHT, prítomná merateľná choroba	Objektívna odpoveď Celá populácia: 34% Platina senzitívny: 18% Platina rezistentný: 24% Platina refraktérny: 14% Platinový status neznámi: 2%	Medián trvania odpovede (mesiace) 7,9 8,2 8,0 6,4 6,3
Štúdia 19 Fázy II⁷	Olaparib 2x400mg, p.o. (cps) Placebo Randomizácia 1:1	265	Platina-senzitívny, rekurentný, high grade serózný karcinóm ovária, tuby uteriny a primárny peritoneálny tumor bez ohľadu na BRCA status. Pacientky dostali najmenej 2 línie CHT platinou	Medián, mesiace PFS Celá populácia: 8,4 vs 4,8 BRCAm+: 11,2 vs 4,3 BRCAwt: Čas do 1. následnej terapie Celá populácia: 13,3 vs 6,7 BRCAm+: 15,9 vs 6,2 Čas do 2. následnej terapie Celá populácia: 19,1 vs 14,8 BRCAm+: 21,4 vs 15,3 BRCAwt: 12,9 vs 6,9	Medián, mesiace Celkové prežívanie 29,8 vs 27,8 34,9 vs 30,2 24,5 vs 26,6
Štúdia Fázy II⁸	Paklitaxel, karboplatina + Olaparib 2x200mg deň 1-10 každého cyklu, potom	173	Platina-senzitívny, rekurentný, high grade serózný karcinóm ovária bez BRCA mutácií	Chemoterapia a Olaparib signifikantne predlžuje PFS v porovnaní s chemoterapiou, PFS (medián, mesiace): 12,2 vs 9,6 mesiacov	

	Olaparib 2x400mg Paklitaxel, karboplatina				
SOLO-2 Fázy III⁹	Olaparib 2x300mg p. o. (tbl) Placebo Randomizácia 2:1	295	Platina-senzitívny, rekurentný, high grade serózny karcinóm ovária, tuby uteriny a primárny peritoneálny tumor s BRCA mutáciami. Pacientky dostali ≥2 línie CHT	Medián, mesiace PFS 19,1 vs 5,5 Olaparib signifikantne predlžuje PFS Čas do 1. následnej terapie 27,4 vs 7,2	Medián, mesiace Celkové prežívanie 51,7 vs 38,8
SOLO-3 Fázy III¹⁰	Olaparib 2x300mg p. o. (tbl) CHT – monoterapia Paklitaxel Topotekan Gemcitabín	266	Pokročilý platina- senzitívny, rekurentný, karcinóm ovária s BRCA mutáciami. 2-3 línie CHT vs ≥4 línie CHT	Celková liečebná odpoveď: 72% vs 51% Prvá randomizovaná štúdia, porovnáva olaparib vs CHT bez platiny. Potvrdzuje lepšiu celkovú odpoveď a PFS po olaparibe	
SOLO-1 Fázy III¹¹	Olaparib 2x300mg p. o. (tbl) Placebo Randomizácia 2:1	451	High grade serózny a endometroidný karcinóm ovária, FIGO III-IV s BRCA mutáciami. Dosiahnutá kompletná alebo parciálna remisia po 1-líniovej CHT s platinou	Hodnotenie po 3. rokoch PFS (medián, mesiace): nedosiahnutá vs 13,8 Hodnotenie po 5. rokoch PFS (medián, mesiace): 56 vs 13,8 Celkové prežívanie: údaje nezrelé Hodnotenie po 7. rokoch Klinický výrazne zlepšenie celkového prežívania: 67% vs 46,5%	
PAOL A-1 Fázy III¹²	CHT s platinou + bevacizumab + udržiavacia liečba s bevacizumabom + Olaparib 2x300mg p.o. (tabl.)	573	High grade serózny karcinóm ovária, pacientky dosiahli liečebnú odpoveď na CHT s platinou a s bevacizumabom	PFS (medián, mesiace) Primárna operácia Bez makroskopickej choroby: 39,3 vs 22,1 Prítomná makroskopická choroba: 24,0 vs 24,2 IDS Bez makroskopickej choroby: 22,1 vs 17,7 Prítomná makroskopická choroba: 21,4 vs 16,7	
	CHT s platinou + bevacizumab + udržiavacia liečba s bevacizumabom	269	CHT: chemoterapia		

Podľa SPC indikácie u pacientok s karcinóm ovária je olaparib indikovaný v monoterapii alebo v kombinácii s bevacizumabom. Indikácia olaparibu v monoterapii je: udržiavacia liečba pokročilého (FIGO štádiá III a IV) epitelového karcinómu ovárií, tuby uteriny alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, s mutáciou BRCA1/2 (germinatívnu a/alebo somatickou) u dospelých pacientok, ktorých ochorenie odpovedalo (úplne alebo čiastočne) na ukončenú chemoterapiu prvej línie na báze platiny. Ďalšou indikáciou je udržiavacia liečba rekurentného epitelového karcinómu ovárií, tuby uteriny alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, citlivého na platinu u dospelých pacientok, ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na chemoterapiu na

báze platiny. Olaparib v kombinácii s bevacizumabom indikovaný ako: udržiavacia liečba pokročilého (FIGO štádia III a IV) epitelového karcinómu ovárií, tuby uteriny alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, u dospelých pacientok, ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na ukončenú chemoterapiu prvej línie na báze platiny v kombinácii s bevacizumabom, a ktorých nádor sa spája s pozitívnym nálezom deficiencie homológnej rekombinácie (homologous recombination deficiency, HRD) definovaným buď mutáciou BRCA1/2 a/alebo genómovou nestabilitou. Ministerstvo zdravotníctva SR od 1.7.2021 zaradilo olaparib (Lynparza 150 mg tabl.) do zoznamu kategorizovaných liekov.

Niraparib (Zejula)

Niraparib je účinný a selektívny inhibítor PARP-1 a PARP-2. Prehľad kľúčových klinických štúdií s niraparibom u karcinómu ovária je uvedený v tab. 2. Jeho protinádorová aktivita u karcinómu ovária bola prvýkrát potvrdená v klinickej štúdii fázy I. Do štúdie bolo zaradených 42 pacientok s rekurentným karcinómom ovária (14). Maximálna tolerovaná dávka niraparibu bola 300 mg jedenkrát denne. Celková liečebná odpoveď bola 40% u pacientok s BRCA1, BRCA2 mutáciami, s mediánom trvania odpovede 12,9 mesiaca. Pri platina-senzitívnom rekurentnom karcinóme ovária s pozitívnymi BRCA mutáciami bola liečebná odpoveď 67%. Na základe získaných výsledkov boli realizované ďalšie klinické štúdie fázy II-III. Účinok niraparibu ako udržiavacej liečby bol porovnávaný s placebom v dvojito zaslepenej, randomizovanej klinickej štúdii fázy III – NOVA (15, 16). Ďalšia klinická štúdia fázy II – QUADRA (17) na súbore pacientok s platina-senzitívnym rekurentným karcinómom ovária hodnotila taktiež udržiavaciu liečbu s niraparibom v dávke 300 mg. Klinická štúdia PRIMA je dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia fázy III, ktorá hodnotí význam niraparibu ako udržiavacej liečby u pacientok s karcinómom ovária po ukončení 1. líniovej chemoterapie na báze platiny (18,19). Finálne výsledky boli sumarizované v apríli 2024.

Tabuľka 2. Klinické štúdie s niraparibom

Štúdia	Liečebné ramená	Pac (n)	Populácia	Výsledky, záver
NOVA Fázy III^{15,16}	Niraparib 300mg p.o. Placebo	553	Platina-senzitívny, rekurentný, high-grade serózný karcinóm ovária, tuby uteriny a primárny peritoneálny tumor s BRCA mutáciami a bez BRCA mutácií	PFS (medián, mesiace) gBRCA mutácie: 21 vs 5,5 BRCAwt HRD: 12,9 vs 3,8 Bez BRCA mutácií: 9,3 vs 3,9 Signifikantne dlhší PFS po niraparibe v porovnaní s placebom Medián sledovania viac ako 75 mesiacov Celkové prežívanie (medián, mesiace) gBRCA mutácie: 40,9 vs 38,1 Bez BRCA mutácií: 31,0 vs 34,8
QUADRA Fázy II¹⁷	Niraparib 300mg p.o. Redukcia dávky na 200 alebo 100 mg	463	Platina-senzitívny, rezistentný a refraktérny high-grade serózný karcinóm ovária, tuby uteriny a primárny peritoneálny tumor s HRD (deficit homológnej rekombinácie) V minulosti ≥ 3 režimy chemoterapie	Objektívna odpoveď: 27,5% BRCA mutácie: 38,9% BRCAwt: 21,2% Klinický benefit: 68,6% Liečebná odpoveď – medián (mesiace): 9,2 Celkové prežívanie (medián, mesiace): 17,2 vs 12

PRIMA Fázy III^{18,19}	Niraparib 300mg p.o. Od novembra 2017 individualizované dávkovanie (200 mg pre pacientov s východiskovou telesnou hmotnosťou <77 kg alebo počtom krvných doštičiek <150x10 ⁹ /l; 300 mg pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥77 kg a ≥150x10 ⁹ /l) Placebo	733	High-grade serózný karcinóm ovária, tuby uteriny a primárny peritoneálny tumor s HRD, FIGO III-IV s reziduom po operácii alebo inoperabilný karcinóm. Po 1-líniovej CHT dosiahnutá KR alebo PR	PFS (medián, mesiace) Celá populácia.: 13,8 vs 8,2 Po 24 mesiacoch 84 vs 77 HRD: 21,9 vs 10,4 Po 24 mesiacoch 91 vs 85 Signifikantne dlhší PFS po niraparibe v porovnaní s placebom Medián sledovania (mesiace): 73,9 Po 5. rokoch PFS – lepšie v ramene s niraparibom v porovnaní s placebom Celá populácia 22 % vs 12 % Pacientky s deficientnou homológnou rekombináciou 35 % vs 16 % Toxicita: výskyt myelodysplastických syndrómov/akútnej myeloidnej leukémie bol <2,5 % (2,3 % vs 1,6 %).
---	---	-----	---	---

Rucaparib (Rubraca)

Rucaparib je účinný PARP inhibitor. Bol schválený FDA v decembri 2016 a agentúrou EMA v máji 2018 ako monoterapia pre liečbu pacientok s high grade seróznym karcinómom ovária s prítomnými BRCA mutáciami, u ktorých došlo k recidíve najmenej po dvoch líniiach chemoterapie. Prehľad kľúčových klinických štúdií s rucaparibom u karcinómu ovária je uvedený v tab. 3. Účinnosť rucaparibu potvrdila súhrnná analýza dvoch multicentrických jednoramenných klinických štúdií, štúdia 10 a štúdia ARIEL 2 (20-22). Štúdia 10 je fázy I/II klinická štúdia, ktorá mala tri časti, v ktorej bol testovaný perorálny rucaparib, bola stanovená odporučená dávka 600 mg dvakrát denne. Celková liečebná odpoveď bola 59,5% s mediánom trvania odpovede 7,8 mesiaca u 42 pacientok s high grade seróznym karcinómom ovária, ktorý je citlivý na platínu. Prítomné sú germinatívne BRCA mutácie. V druhej časti bol rucaparib testovaný u pacientok s high grade seróznym karcinómom ovária, ktorý je citlivý na platínu s prítomnými BRCA mutáciami. Pacientky dostali 2-4 línie predchádzajúcej chemoterapie. Nakoniec, tretia časť sa zaoberá farmakokinetikou a bezpečnosťou vyššej perorálnej dávky rucaparibu u pacientov s akýmkoľvek relapsujúcim solídny nádorom spojeným s germinatívnymi a somatickými BRCA mutáciami (20). Klinická multicentrická, dvojdielna otvorená štúdia fázy II – Ariel 2 skúmala efektivitu rucaparibu u pacientok s rekurentným high grade seróznym alebo endometrioidným ovariálnym karcinómom po jednej alebo viacerých líniiach chemoterapie (časť 1) a troch až štyroch 4 líniiach predchádzajúcej chemoterapie (časť 2).

Klinická štúdia fázy III – ARIEL3 (23) hodnotila účinnosť rucaparibu ako udržiavaciu liečbu po chemoterapii na báze platiny u žien s platina-senzitívnym high grade seróznym, rekurentným a endometrioidným karcinómom ovária, tuby uteriny a primárnym peritoneálnym karcinómom. Z toxicity bola najčastejšia gastrointestinálna toxicita, únava a myelosupresia. Bežné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou s rucaparibom boli zvládnutelné najčastejšie znížením dávky. Na základe týchto údajov rozšírila FDA v apríli 2018 indikáciu rucaparibu ako udržiavaciu liečbu rekurentného epitelového karcinómu ovárií, tuby uteriny a primárneho peritoneálneho nádoru po dosiahnutí kompletnej alebo parciálnej remisie po chemoterapii na báze platiny.

ARIEL 4 je pokračujúca klinická štúdia fázy III, ktorá je navrhnutá na porovnanie účinnosti a bezpečnosti rucaparibu so štandardnou chemoterapiou u pacientok s karcinómom

ovária a mutáciami BRCA, ktoré dostali najmenej dve predchádzajúce línie chemoterapie. Pacienti budú randomizovaní v pomere 2: 1, rucaparib 600 mg dvakrát denne alebo paklitaxel týždenne, ak interval bez progresie ochorenia (PFI) je 1–12 mesiacov alebo chemoterapia na báze platiny, keď PFI je viac ako 12 mesiacov (24). Athena, klinická štúdia fázy III hodnotí rucaparib ako udržiavaciu liečbu po ukončení 1-líniovej chemoterapie (25). V tab. 4 sú uvedené indikácie PARP inhibítorov u karcinómu ovária, ktoré schválila FDA, EMA.

Tabuľka 3. Klinické štúdie s rucaparibom

Štúdia	Liečebné ramená	Pac (n)	Populácia	Výsledky, záver
ARIEL2 časť 1 Fázy II ^{21,22}	Rucaparib 2x600mg p.o.	192	Palatina-senzitívny, rekurentný, high-grade serózný karcinóm ovária, tuby uteriny a primárny peritoneálny tumor s BRCA mutáciami, BRCAwt, HRD, stratou heterozyzozyty (LOH)	PFS (medián, mesiace) BRCA mutácie: 12,8 BRCAwt LOH (vysoký): 5,7 BRCAwt LOH (vysoký): 5,2 Dlhší PFS po rucaparibe
ARIEL3 Fázy III ²³	Rucaparib 2x600mg p.o. Placebo	564	Palatina-senzitívny, rekurentný, high-grade serózný karcinóm ovária, tuby uteriny a primárny peritoneálny tumor s BRCA mutáciami, HRD	PFS (medián, mesiace) BRCA mutácie: 16,6 vs 5,4 HRD: 13,6 vs 5,4 ITTP: 10,8 vs 5,4 Sifnikantne dlhší PFS po rucaparibe v porovnaní s placebom
ATHENA Fázy III ²⁵	Rucaparib 2x600mg p.o. Placebo	427	High-grade karcinóm ovária, FIGO III-IV, chirurgická cytoredukcia, R0 resekcia, odpoveď na 1-líniovú chemoterapiu na báze platiny, HRD (BRCA mutácie, BRCAwt, stratou heterozyzozyty (LOH))	PFS (medián, mesiace) HRD: 28,7 vs 11,3 HRD negat.: 12,1 vs 9,1 Rucaparib je efektívny ako udržiavacia liečba po 1-líniovej chemoterapii

Tabuľka 4. FDA-EMA schválila indikácie PARP inhibítorov u karcinómu ovária

	Olaparib	Niraparib	Rucaparib
Dávka	Kapsule: 400 mg 2x denne Tabletky: 300 mg 2x denne	Kapsule: 300 mg 2x denne	Tabletky: 600mg 2x denne
Klinické štúdie	Štúdia 19 Štúdia 42 Štúdia SOLO-2	Štúdia NOVA	Štúdia 10 Štúdia ARIEL2 Štúdia Ariel 3
FDA schválené indikácie	2014: rekurentný karcinóm ovária s gBRCA mutáciami, > 3 predchádzajúce línie chemoterapie (Kapsulová formulácia) 2017: udržiavacia liečba u pacientok s rekurentným epitelovým karcinómom ovária, tuby uteriny a	2017: udržiavacia terapia dospelých pacientok s rekurentným epitelovým karcinómom ovária, tuby uteriny a primárnym	2016: monoterapia u pacientok s platina-senzitívnym, rekurentným alebo progredujúcim epitelovým karcinómom ovária, tuby uteriny a primárnym peritoneálnym nádorom s BRCA mutáciami (germinatívne, somatické), ktoré boli liečené dvoma alebo viacerými predchádzajúcimi líniami

	primárnym peritoneálnym nádorom, ktoré dosiahli kompletnú alebo parciálnu remisiu po chemoterapii s platinou (Tabletková formulácia)	peritoneálnym nádorom, ktoré dosiahli kompletnú alebo parciálnu remisiu po chemoterapii s platinou.	chemoterapie na báze platiny a ktoré nie sú schopné tolerovať ďalšiu chemoterapiu na báze platiny 2018: udržiavacia terapia dospelých pacientok s rekurentným epitelovým karcinómom ovária, tuby uteriny a primárnym peritoneálnym nádorom, ktoré dosiahli kompletnú alebo parciálnu remisiu po chemoterapii s platinou.
EMA schválené indikácie	2014: udržiavacia terapia pre pacientky s BRCA mutáciami s platina-senzitívnym relapsom epitelovým karcinómom ovária, tuby uteriny a primárnym peritoneálnym nádorom, ktoré dosiahli kompletnú alebo parciálnu remisiu po chemoterapii s platinou 2018: udržiavacia terapia pre pacientky s platina-senzitívnym relapsom epitelovým karcinómom ovária, tuby uteriny a primárnym peritoneálnym nádorom, ktoré dosiahli kompletnú alebo parciálnu remisiu po chemoterapii s platinou bez ohľadu na BRCA status (Tabletková formulácia)	2017: udržiavacia terapia pre pacientky s platina-senzitívnym relapsom epitelovým karcinómom ovária, tuby uteriny a primárnym peritoneálnym nádorom, ktoré dosiahli kompletnú alebo parciálnu remisiu po chemoterapii s platinou	

Záver

Záverom treba povedať, že PARP inhibítory sú veľmi sľubné v liečbe karcinómov ovárií. Pre indikáciu PARP inhibítorov ako udržiavaciu liečbu u pacientok s karcinómom ovária je dôležité poznať BRCA status a dôležitý parameter je platina-senzitívnosť. V roku 2014 boli celosvetovo schválené PARP inhibítory, ako udržiavacia liečba v rôznych líniah liečby karcinómov ovárií, znamená to revolúciu v liečbe žien s karcinómom ovárií. V poslednom desaťročí bola schválená indikácia pre tri PARPi (olaparib, niraparib a rucaparib) ako udržiavacia liečba rekurentného karcinómu ovária. Koncom roku 2020, na základe záverov klinických štúdií fázy III – SOLO-1, PRIMA a PAOLA-1, bola schválená udržiavacia liečba s PARP inhibítorom u novo diagnostikovaného karcinómu ovária s prítomnými BRCA mutáciami. Začína sa nová éra v liečbe karcinómu ovária. Olaparib prvý PARP inhibítor, ktorý získal schválenie ako udržiavacia liečba u pacientok s novo diagnostikovaným pokročilým karcinómom ovárií s BRCA mutáciami, predstavuje nový liečebný štandard. Všeobecne sú PARP inhibítory dobre tolerované; percentuálny podiel pacientok, u ktorých je prerušená liečba PARPi pre toxicitu je relatívne nízky. Problém je rezistencia na PARP inhibítory. Existujú PARP inhibítory ďalšej generácie a mnoho nádejných biologických liekov, ktoré inhibujú

viaceré ciele nádorovej bunky a inhibujú rast nádoru (napr. imunoterapia – checkpoint inhibítory, látky pôsobiace na FR α a iné). Budúcnosť sú nové klinické štúdie fázy III, ktoré dajú odpoveď na otázky o špecifickom postavení a využití týchto nových liekov v liečbe karcinómov ovárií. PARP inhibítory majú jasný benefit u pacientok s karcinómom ovária s BRCA mutáciami.

Literatúra

1. Rose M, Burgess JT, O'Byrne K, et.al. PARP inhibitors: Clinical relevance, mechanisms of action and tumor resistance. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:564601.
2. Banerjee S, Kaye SB. New strategies in the treatment of ovarian cancer: Current clinical perspectives and future potential. *Clin Cancer Res.* 2013;19(5):961–968.
3. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26): 2473- 2483.
4. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26): 2484-2496.
5. Banerjee S, Kaye SB. New Strategies in the Treatment of Ovarian Cancer: Current Clinical Perspectives and Future Potential *Clin Cancer Res* 2013;19:961–968.
6. Domchek S.M., Aghajanian C., Shapira-Formmer R.: Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. *Gynecol Oncol.* 2016 140(2): 199-203.
7. Ledermann J., Harter P., Gourley C., et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(15):1382–1392.
8. Oza A.M., Cibula D., Oaknin A., et al. Olaparib plus paclitaxel plus carboplatin (P/C) followed by olaparib maintenance treatment in patients (pts) with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer (PSRSOC):a randomized, open- label phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2012;30 (suppl; abstr 5001).
9. Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F., et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a doubleblind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017;18(9):1274–1284.
10. Penson R.T. , Valencia V.V., Cibula D., et al. Olaparib versus nonplatinum chemotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation (SOLO3): A randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38(11):1164-1174.
11. Moore K., Colombo N., Scambia G., et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (26):2495-2505.
12. Ray-Coquard I., Pautier P., Pignata S., et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381(25):2416-2428.
13. DiSilvestro P., Banerjee S., Colombo N., et al. Overall survival with maintenance olaparib at a 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: The SOLO1/GOG 3004 trial. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41(3): 609–617.
14. Sandhu SK, Schelman WR, Wilding G, et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2013;14(9):882–892.
15. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375(22):2154–2164.
16. Ursula Matulonis U, Herrstedt J, Oza M, et al. Final overall survival and long-term safety in the ENGOT-OV16/NOVA phase III trial of niraparib in patients with recurrent ovarian cancer (LBA 6). Abstracts. *Gynecol. Oncol.* 2023;176:2-53.
17. Moore KN, Secord AA, Geller MA, et al. QUADRA: a phase 2, open-label, single-arm study to evaluate niraparib in patients (pts) with relapsed ovarian cancer (ROC) who have received ≥ 3 prior chemotherapy regimens. *J Clin Oncol.*, 2018;36:5514.

18. Gonzalez A, Mirza MR, Vergote I, et al. A prospective evaluation of tolerability of niraparib dosing based upon baseline body weight (wt) and platelet (blplt) count: blinded pooled interim safety data from the PRIMA study. *Ann Oncol* 2018;29(suppl 8).
19. Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri, B, et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Ann Oncol* 2024;35(11): 981-992.
20. Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, et al. A phase I-II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2- E. Franzese et al. *Cancer Treatment Reviews* 73 (2019) 1–9 8 mutated ovarian carcinoma or other solid tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23:4095–106.
21. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(1):75–87.
22. Oza AM, Tinker AV, Oaknin A, et al. Antitumor activity and safety of the PARP inhibitor rucaparib in patients with highgrade ovarian carcinoma and a germline or somatic BRCA1 or BRCA2 mutation: integrated analysis of data from Study 10 and ARIEL2. *Gynecol Oncol* 2017;147(2):267–275.
23. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10106):1949–1961.
24. Franzesea E, Centonzea S, Dianaa A, et al. PARP inhibitors in ovarian cancer. *Cancer Treat Rev.* 2019;73:1-9.
25. Bradley J, Monk MD, Parkinson CH, et al. A randomized, phase III trial to evaluate rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer (ATHENA–MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol*, 2022; 40 (34): 3953-3963

Assessment of CX3CR1 Polymorphisms rs3732378 and rs3732379 in Developmental Dysplasia of the Hip: A Preliminary Study

Štefan HARSÁNYI¹, Ľubica MILOŠOVIČOVÁ¹, Lucia SCHWARZOVÁ¹, Boris Šteňo², Andrea PASTORÁKOVÁ¹

¹Institute of Medical Biology, Genetics, and Clinical Genetics, Faculty of Medicine, Comenius University, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovakia

²2nd Department of Orthopedics and Traumatology, Faculty of Medicine, Comenius University and University Hospital Bratislava, Antolská 11, 851 07 Bratislava, Slovakia

Summary

Developmental dysplasia of the hip (DDH) is a multifactorial skeletal disorder influenced by genetic and environmental factors. The CX3CR1 gene, which encodes a receptor involved in immune regulation and bone metabolism, has been implicated in various inflammatory and degenerative conditions. However, its role in DDH remains unclear. We investigated the association between DDH and two CX3CR1 polymorphisms, rs3732378 (C>T) and rs3732379 (G>A), in a Caucasian population. The study included 15 DDH patients (12 females, three males) and 15 controls (9 females, six males). Genotyping was performed using TaqMan SNP assays, and statistical analyses assessed genotype and allele distributions and Hardy-Weinberg equilibrium (HWE). No significant association was found between rs3732378 and DDH ($p = 0.461$), nor between rs3732379 and DDH ($p = 0.524$). Allele frequencies for both polymorphisms were comparable between groups, and no deviations from HWE were observed. At this stage, with the current sample size, we found no evidence of an association between CX3CR1 polymorphisms and DDH susceptibility.

Keywords: developmental dysplasia of the hip, DDH, SNP, genotyping, CX3CR1

Hodnotenie polymorfizmov rs3732378 a rs3732379 v géne CX3CR1 pri vývinovej dysplázii bedrového kĺbu: Predbežná štúdia

Súhrn

Vývojová dysplázia bedrového kĺbu (DDH) je multifaktoriálne skeletálne ochorenie ovplyvnené genetickými a environmentálnymi faktormi. Gén CX3CR1, ktorý kóduje receptor zapojený do imunitnej regulácie a metabolismu kostí, bol spojený s rôznymi zápalovými a degeneratívnymi ochoreniami. Jeho úloha pri DDH však zostáva nejasná. V tejto štúdii sme skúmali asociáciu medzi DDH a dvoma polymorfizmami génu CX3CR1, rs3732378 (C>T) a rs3732379 (G>A), v kaukazskej populácii. Do štúdie bolo zaradených 15 pacientov s DDH (12 žien, 3 muži) a 15 kontrolných osôb (9 žien, 6 mužov). Genotypizácia bola vykonaná pomocou TaqMan SNP assay a štatistické analýzy hodnotili distribúciu genotypov a alel, ako aj rovnováhu podľa Hardyho-Weinbergovho princípu (HWE). Nenašli sme žiadnu významnú asociáciu medzi rs3732378 a DDH ($p = 0.461$), ani medzi rs3732379 a DDH ($p = 0.524$). Frekvencie alel v oboch polymorfizmoch boli medzi skupinami porovnateľné a neboli pozorované žiadne odchýlky od HWE. V tomto štádiu, pri aktuálnej veľkosti vzorky, sme nezistili žiadny dôkaz o súvislosti medzi polymorfizmami CX3CR1 a náchylnosťou na DDH.

Kľúčové slová: vývojová dysplázia bedrového kĺbu, DDH, SNP, genotypizácia, CX3CR1

Introduction

Developmental dysplasia of the hip (DDH) is one of the most common skeletal disorders, with an estimated incidence of three to six cases per 1,000 live births in European countries [1]. It encompasses a broad spectrum of anatomical abnormalities in the hip joint, including incomplete acetabular formation, joint capsule laxity, secondary proximal femur deformities, and, in severe cases, irreducible hip dislocation [2]. If left untreated, affected individuals may experience pain, muscular weakness, growth disturbances, and early-onset osteoarthritis [3].

DDH is recognized as a pathological condition with a polygenic basis, though environmental and mechanical factors also play significant roles in its multifactorial etiology. The most common risk factors include breech presentation, family history, female sex, swaddling, high birth weight, oligohydramnios, and primiparity [4,5]. Neonatal hip instability (NHI) and generalized ligamentous hyperlaxity are frequently observed in infants and often resolve spontaneously within the first eight weeks or by six months of age, respectively.

SNP rs3732378 (C>T) is located in the CX3CR1 (C-X3-C motif chemokine receptor 1) gene, which encodes a receptor involved in immune regulation and inflammatory processes. The CX3CR1 protein is associated with cell adhesion and migration, particularly in the immune system, and has been implicated in bone and cartilage metabolism [6]. Previous studies have explored the role of CX3CR1 polymorphisms in various inflammatory and degenerative diseases, but their potential involvement in DDH remains unclear.

SNP rs3732379 (G>A), another polymorphism in the CX3CR1 gene, has been investigated in relation to inflammatory responses and connective tissue remodeling. This variant may influence the function of the CX3CR1 receptor, potentially affecting processes relevant to joint and skeletal development [7]. While the role of rs3732379 in skeletal disorders is not well established, it has been associated with immune-mediated conditions and bone homeostasis.

The primary aim of this study was to examine the association between DDH occurrence in the Caucasian population and the SNPs rs3732378 and rs3732379 in the CX3CR1 gene. These findings represent preliminary results, as this is an ongoing study with more patients and controls being included and more genes examined.

Materials and methods

The study consisted of 15 subjects diagnosed with DDH, including 12 females (80%) and three males (20%). The control group comprised 15 individuals, with nine females (60%) and six males (40%). All subjects were examined at the II. Orthopedic Clinic of the Medical Faculty of Comenius University in Bratislava. To ensure that most of the study group had an osteogenic etiology, subjects were selected based on isolated occurrences of DDH.

Medical histories were collected for both study participants and controls. Control group individuals were chosen based on personal and family history, ensuring that no cases of DDH or similar familial skeletal defects were present. Additionally, ultrasound (USG) examinations conducted at a young age confirmed that no individuals in the control group exhibited DDH symptoms. Participants originated from various regions of Slovakia. The study was conducted in accordance with the 2013 Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee. All participants provided informed consent.

Genotyping

A total of 30 samples (15 cases and 15 controls) were analyzed for the selected polymorphisms. DNA was isolated from peripheral blood using the GeneJET Genomic DNA

Purification Kit (Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, USA), following the manufacturer's protocol. The SNPs CX3CR1-rs3732378 (C>T) and CX3CR1-rs3732379 (G>A) were genotyped using their respective TaqMan SNP Genotyping Assays on a QuantStudio 3 Real-Time PCR system (Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, USA). The analyses were conducted at the Institute of Medical Biology, Genetics, and Clinical Genetics, Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava, Slovakia.

Statistical Analysis

Pearson's chi-square test was used to compare allele and genotype distributions between the DDH group and controls. Genotype distributions for CX3CR1-rs3732378 and CX3CR1-rs3732379 were compared to expected distributions reported for the Caucasian population. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 26 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0, Armonk, NY, USA). Results were considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results

In the study, out of 15 subjects in the DDH group, 3 (20%) were male and 12 (80%) were female. The affection of the left hip joint occurred in 12 (80%) cases, right hip affection in 2 (13.3%) cases, and one (6.7%) case was bilateral. Five (33.3%) subjects had a family history of DDH. A comparison of allelic frequencies between our study and international databases is presented in Table 1. Our observed allelic frequencies are consistent with the values for the Caucasian population.

Table 1. Comparison of allelic frequencies between our study and international databases.

Gene	RefSNP	Alleles	Allele Frequencies			
			Our study (Caucasian)	HapMap (CEU)	1000 Genome (EUR)	Applied Biosystems (Caucasian)
<i>CX3CR1</i>	rs3732378	A/G	0.21/0.79	0.17/0.83	0.17/0.83	0.17/0.87
<i>CX3CR1</i>	rs3732379	C/T	0.28/0.72	0.26/0.74	0.29/0.71	0.28/0.72

In Table 2, we present the distribution of genotypes and alleles regarding rs3732378 in CX3CR1. Our analysis revealed no statistically significant association between this polymorphism and the distribution of genotypes in the DDH group compared to the control group ($p = 0.461$). The observed allele frequencies were consistent with Hardy-Weinberg equilibrium, further supporting the lack of deviation in genetic distribution between groups.

Table 2. The distribution of alleles and genotypes associated with rs3732378 in the CX3CR1.

CX3CR1 - rs3732378		Subjects			Controls			χ^2
Sex		Male	Female	All	Male	Female	All	p-Value
Allele Σ								
Allele	G	4	21	25	11	11	22	0.461
	A	2	3	5	1	7	8	
Genotype Σ								
Genotype	GG	1	9	10	5	2	7	
	GA	2	3	5	1	7	8	
	AA	-	-	-	-	-	-	

Similarly, Table 3 illustrates the genotype distribution for rs3732379 in CX3CR1. In this case, no statistically significant association was observed despite minor variations in allele frequencies between the affected and control groups ($p = 0.524$). The chi-square test results suggest that the distribution of genotypes follows the expected patterns under equilibrium conditions, indicating no strong evidence of a relationship between this variant and DDH in our current cohort.

Table 3. The distribution of alleles and genotypes associated with rs3732379 in the CX3CR1.

CX3CR1 - rs3732379		Subjects			Controls			χ^2
Sex		Male	Female	All	Male	Female	All	p-Value
Allele Σ								
Allele	C	4	19	23	11	9		-
	T	2	5	7	1	9		
Genotype Σ								
Genotype	CC	2	7	9	5	1	6	0.524
	CT	-	5	5	1	7	8	
	TT	1	-	1	-	1	1	

Given the current sample size, we did not find evidence to support a significant association between these polymorphisms and the development of DDH at this stage of the study. Further research with a larger cohort will be necessary to confirm or refute these findings and explore potential subtle genetic influences that may become apparent with greater statistical power.

Discussion

In this study, we investigated the association between CX3CR1 polymorphisms rs3732378 (C>T) and rs3732379 (G>A) and susceptibility to developmental dysplasia of the hip (DDH) in a Caucasian population. Our findings revealed no significant differences in genotype or allele distribution between DDH patients and controls ($p = 0.461$ and $p = 0.524$, respectively), suggesting that these CX3CR1 variants may not play a major role in DDH susceptibility. These results are in line with Qiao et al. (2017), who found no significant association between CX3CR1 variants and DDH. However, in contrast, Li et al. (2017) reported a significant relationship, suggesting possible genetic involvement in joint instability [7,8].

Interestingly, a murine model study by Feldman et al. (2017) examined the role of CX3CR1 in acetabular development and gait abnormalities. Their findings indicated that CX3CR1 knockout (KO) mice exhibited larger acetabular diameters and increased femur-acetabulum space compared to wild-type mice, resembling features of hip instability. Additionally, KO mice demonstrated gait impairments commonly associated with early-onset osteoarthritis. These results suggest that CX3CR1 may play a role in hip joint development, though the extent of its influence in humans remains uncertain [9].

Similarly, a study by Atalay & Kök (2022) investigated CX3CR1 polymorphisms in canine hip dysplasia (CHD) and found that specific SNP-SNP interactions and haplotypes were significantly associated with CHD in Belgian Malinois and Labrador Retrievers. Although the genetic mechanisms of hip dysplasia may differ across species, these findings suggest a potential role of CX3CR1 in joint stability in some populations or species, which warrants further investigation [10]. Since DDH is a multifactorial disorder, genetic predisposition alone may not be sufficient to trigger disease onset. Studies have shown that other genes, such as

GDF5, IL6, and COL1A1, play a stronger role in extracellular matrix remodeling, cartilage formation, and joint stability, which are essential for proper hip development [11].

Given the small sample size of this preliminary study, statistical power may have been insufficient to detect small genetic effects. Moreover, as our study focused on a single ethnic group, genetic variability across different populations could influence the observed findings.

Acknowledgments

This research was conducted as part of the project funded by the EU NextGenerationEU through the Recovery and Resilience Plan for Slovakia under project No. 09I03-03-V04-00357.

References

1. Loder, R.T.; Shafer, C. The demographics of developmental hip dysplasia in the Midwestern United States (Indiana). *J. Child. Orthop.* 2015, 9, 93–98, doi:10.1007/s11832-015-0636-1.
2. Gkiatas, I.; Boptsi, A.; Tserga, D.; Gelalis, I.; Kosmas, D.; Pakos, E. Developmental dysplasia of the hip: a systematic literature review of the genes related with its occurrence. *EFORT Open Rev.* 2019, 4, 595–601, doi:10.1302/2058-5241.4.190006.
3. Yang, S.; Zusman, N.; Lieberman, E.; Goldstein, R.Y. Developmental Dysplasia of the Hip. *Pediatrics* 2019, 143, e20181147, doi:10.1542/peds.2018-1147.
4. Pollet, V.; Percy, V.; Prior, H.J. Relative Risk and Incidence for Developmental Dysplasia of the Hip. *J. Pediatr.* 2017, 181, 202–207, doi:10.1016/j.jpeds.2016.10.017.
5. Ortiz-Neira, C.L.; Paolucci, E.O.; Donnon, T. A meta-analysis of common risk factors associated with the diagnosis of developmental dysplasia of the hip in newborns. *Eur. J. Radiol.* 2012, 81, e344–e351, doi:10.1016/j.ejrad.2011.11.003. Carter CS. Oxytocin and love: Myths, metaphors and mysteries. *Compr Psychoneuroendocrinol.* 2021 Dec 27;9:100107.
6. Gumus, E.; Temiz, E.; Sarikaya, B.; Yuksekdog, O.; Sipahioglu, S.; Gonel, A. The Association Between BMP-2, UQCC1 and CX3CR1 Polymorphisms and the Risk of Developmental Dysplasia of the Hip. *Indian J Orthop* 2020, 55, 169–175, doi:10.1007/s43465-020-00235-y.
7. Li, L.; Wang, X.; Zhao, Q.; Wang, E.; Wang, L.; Cheng, J.; Zhang, L.; Wang, B. CX3CR1 Polymorphisms Associated with an Increased Risk of Developmental Dysplasia of the Hip in Human. *J Orthop Res* 2017, 35, 377–380, doi:10.1002/jor.23294.
8. Qiao, L.; Dai, J.; Yan, W.; Yao, Y.; Sun, Y.; Chen, D.; Xu, Z.; Shi, D.; Teng, H.; Jiang, Q. Variants Rs3732378 and Rs3732379 of Gene CX3CR1 Are Not Associated with Developmental Dysplasia of the Hip in Han Chinese Population. *Int J Clin Exp Pathol* 2017, 10, 2095–2099.
9. Feldman, G.; Offemaria, A.; Sawan, H.; Parvizi, J.; Freeman, T.A. A Murine Model for Developmental Dysplasia of the Hip: Ablation of CX3CR1 Affects Acetabular Morphology and Gait. *Journal of Translational Medicine* 2017, 15, 233, doi:10.1186/s12967-017-1335-0.
10. ATALAY, S.; KÖK, S. The Effects of Polymorphisms in the CX3CR1 Gene on the Development of Canine Hipdysplasia. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences* 2022, 46, 74–87, doi:10.3906/vet-2105-69.
11. Harsanyi, S.; Zamborsky, R.; Krajciová, L.; Kokavec, M.; Danisovic, L. Genetic Study of IL6, GDF5 and PAPP2 in Association with Developmental Dysplasia of the Hip. *Genes (Basel)* 2021, 12, 986, doi:10.3390/genes12070986.

Využitie AI v diagnostike a terapii COVID-19

Csobonyeiova, M.¹, Musil, P.¹, Ivantyšin, M.²

¹Lekárska Fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Spitalska 24, 813 72 Bratislava;

²APEL s.r.o., Dunajská 25, 811 08 Bratislava

Súhrn

Pandémia COVID-19 priniesla globálnu zdravotnícku krízu, ktorá si vyžiadala nové a efektívne prístupy k diagnostike, terapii a manažmentu pacientov. Umelá inteligencia (AI) sa ukázala ako kľúčový nástroj v boji proti pandémie, pričom významne prispela k automatizovanej analýze medicínskych obrazov, zlepšeniu presnosti molekulárnej diagnostiky, predikcii priebehu ochorenia a vývoju nových terapeutických stratégií. AI umožnila rýchlejšiu a presnejšiu diagnostiku COVID-19 pomocou analýzy röntgenových snímok a CT obrazov, optimalizovala RT-PCR testy a podporila vývoj nových diagnostických metód, ako sú CRISPR a LAMP testy. V oblasti terapie sa AI využívala na stratifikáciu pacientov podľa rizika, predikciu potreby hospitalizácie a mechanickej ventilácie, ako aj na virtuálny skrining liečiv a návrh nových antivirov. AI tiež zohrala významnú úlohu pri epidemiologickom monitorovaní, modelovaní šírenia vírusu a optimalizácii verejnozdravotníckych opatrení. Napriek mnohým prínosom AI čelí viacerým výzvam, ako je potreba kvalitných a reprezentatívnych dát, klinická validácia modelov, etické otázky a regulačné obmedzenia. Vzhľadom na rýchly vývoj AI technológií je pravdepodobné, že umelá inteligencia sa stane neoddeliteľnou súčasťou modernej medicíny, nielen pri zvládaní budúcich pandémieí, ale aj pri zlepšovaní personalizovanej zdravotnej starostlivosti. Tento článok poskytuje prehľad súčasných možností využitia AI v diagnostike a terapii COVID-19, analyzuje jej výhody, limity a potenciál pre budúcnosť medicíny v oblasti infekčných ochorení.

Kľúčové slová: umelá inteligencia, COVID-19, diagnostika, terapia, predikcia ochorenia, molekulárna diagnostika, epidemiológia

Utilization of AI in the Diagnosis and Therapy of COVID-19

Summary

The COVID-19 pandemic has brought a global healthcare crisis that required new and effective approaches to diagnosis, therapy, and patient management. Artificial intelligence (AI) has emerged as a key tool in the fight against the pandemic, significantly contributing to the automated analysis of medical images, improving the accuracy of molecular diagnostics, predicting disease progression, and developing new therapeutic strategies. AI enabled faster and more precise COVID-19 diagnosis through the analysis of X-ray and CT images, optimized RT-PCR tests, and supported the development of novel diagnostic methods such as CRISPR and LAMP tests. In the field of therapy, AI was used for patient risk stratification, prediction of hospitalization and mechanical ventilation needs, as well as virtual drug screening and the design of new antiviral agents. AI also played a significant role in epidemiological monitoring, modeling virus spread, and optimizing public health measures. Despite its many benefits, AI faces several challenges, including the need for high-quality and representative data, clinical validation of models, ethical concerns, and regulatory constraints. Given the rapid advancement of AI technologies, it is likely that artificial intelligence will become an integral part of modern medicine, not only in managing future pandemics but also in improving personalized

healthcare. This article provides an overview of the current applications of AI in the diagnosis and therapy of COVID-19, analyzing its advantages, limitations, and potential for the future of medicine in the context of infectious diseases.

Keywords: artificial intelligence, COVID-19, diagnostics, therapy, disease prediction, molecular diagnostics, epidemiology

Introduction

Pandémia COVID-19, spôsobená vírusom SARS-CoV-2, predstavovala jednu z najväčších globálnych zdravotných kríz modernej doby. Rýchle šírenie vírusu, vysoká miera hospitalizácií a nepredvídateľný klinický priebeh si vyžiadali urgentný rozvoj nových diagnostických a terapeutických prístupov [1]. V tomto kontexte sa umelá inteligencia (AI) ukázala ako kľúčový nástroj pri zvládaní pandémie, a to v širokom spektre aplikácií – od včasnej detekcie infekcie, cez predikciu priebehu ochorenia, až po optimalizáciu liečebných stratégií a vývoj nových liečiv [2].

Vďaka pokročilým algoritmom strojového učenia a spracovania veľkých objemov dát dokázala AI urýchliť diagnostiku pomocou analýzy medicínskych obrazov, zlepšiť presnosť predikčných modelov rizika komplikácií a efektívnejšie rozdeľovať zdravotnícke zdroje. Zároveň pomohla identifikovať nové terapeutické prístupy prostredníctvom virtuálneho skríningu liečiv a modelovania ich účinkov na molekulárnej úrovni.

Cieľom tohto článku je poskytnúť prehľad o súčasných možnostiach využitia umelej inteligencie v diagnostike a terapii COVID-19, analyzovať jej prínosy, limity a potenciál pre budúcnosť medicíny v kontexte zvládania infekčných ochorení.

AI v diagnostike COVID-19

Jednou z hlavných oblastí, kde AI preukázala svoju hodnotu, bola diagnostika COVID-19. Algoritmy hlbokého učenia sa využívali na analýzu zobrazovacích údajov, ako sú röntgenové snímky hrudníka a počítačová tomografia (CT) pľúc, čím umožnili presnejšiu a rýchlejšiu detekciu pneumónie spojenej s COVID-19 [3]. Tieto modely nielenže pomohli odlíšiť COVID-19 od iných respiračných ochorení, ale tiež prispeli k posúdeniu závažnosti infekcie a odhadu potreby hospitalizácie pacienta [4].

Okrem zobrazovacích metód bola AI využívaná aj v molekulárnej diagnostike, kde pomáhala optimalizovať RT-PCR testy, čím zvyšovala ich presnosť a spoľahlivosť. Algoritmy strojového učenia dokázali analyzovať rozsiahle genetické databázy a identifikovať najvhodnejšie primery a sondy pre RT-PCR testy, čím sa minimalizovalo riziko falošne negatívnych alebo falošne pozitívnych výsledkov. AI taktiež umožnila automatizovanú analýzu veľkého množstva PCR údajov v reálnom čase, čo zlepšilo efektivitu testovacích laboratórií a skrátilo čas potrebný na spracovanie vzoriek.

Okrem optimalizácie PCR testovania bola AI využívaná aj pri vývoji a zlepšovaní nových diagnostických metód, ako sú CRISPR-založené testy a izotermálna amplifikácia nukleových kyselín (LAMP). Tieto metódy ponúkajú rýchlejšiu detekciu SARS-CoV-2 bez potreby špecializovaných laboratórnych podmienok, pričom AI pomáha pri analýze amplifikačných kriviek a detekcii signálov v komplikovaných biologických vzorkách.

Ďalšou významnou aplikáciou AI v molekulárnej diagnostike bolo spracovanie a interpretácia sekvenčných údajov, najmä pri identifikácii nových mutácií SARS-CoV-2. Pokročilé AI modely umožnili rýchlu analýzu genómových sekvencií vírusu, čo prispelo k sledovaniu jeho evolúcie, identifikácii nových variantov a hodnoteniu ich potenciálneho vplyvu na účinnosť diagnostických testov, vakcín a liečiv [5]. Vďaka týmto možnostiam zohrávala AI

kľúčovú úlohu nielen pri diagnostike, ale aj pri monitorovaní vývoja pandémie a prispôbovaní verejnozdravotníckych opatrení na základe aktuálnych genetických údajov.

Zaujímavým prístupom bolo využitie AI na analýzu hlasových vzorov a kašľa, kde niektoré modely dokázali identifikovať charakteristické akustické znaky infekcie COVID-19, čo otváralo možnosti pre rýchlu, neinvazívnu diagnostiku pomocou mobilných aplikácií.

Ďalšou významnou oblasťou využitia AI bola predikcia šírenia vírusu a epidemiologické monitorovanie [6]. Modely strojového učenia dokázali analyzovať veľké množstvo dát, vrátane geografických informácií, mobility obyvateľstva a zdravotných záznamov, a predpovedať nové ohniská infekcie s vysokou presnosťou. Tieto predikčné modely umožnili vládam a zdravotníckym inštitúciám efektívnejšie riadiť pandemické opatrenia a prispieť k včasnej reakcii na vznikajúce riziká. Okrem toho boli AI algoritmy integrované do mobilných aplikácií na sledovanie kontaktov, čo umožnilo identifikovať rizikové interakcie a znížiť šírenie vírusu v populácii.

AI v terapii COVID-19

V oblasti terapie COVID-19 zohrala AI dôležitú úlohu pri stratifikácii pacientov podľa rizika a optimalizácii liečebných stratégií. Pokročilé modely dokázali analyzovať zdravotné údaje pacientov a predikovať pravdepodobnosť závažného priebehu ochorenia, čo umožnilo lekárom personalizovať liečbu a efektívnejšie alokovať zdravotnícke zdroje [7].

AI bola tiež využívaná na virtuálny skrining liečiv, kde analyzovala tisíce potenciálnych liečiv a hodnotila ich interakcie s vírusovými proteínmi, čím urýchlila proces vývoja nových terapeutík. Tento proces zahŕňal využitie algoritmov hlbokého učenia a molekulárneho modelovania na predikciu väzby malých molekúl na štruktúry vírusových cieľov, ako sú hlavná proteáza SARS-CoV-2 (Mpro), RNA-dependentná RNA polymeráza (RdRp) a spike proteín (S-proteín). Vďaka týmto metódam bolo možné rýchlo identifikovať existujúce schválené lieky, ktoré by mohli byť repurposované na liečbu COVID-19, čím sa výrazne skrátil čas potrebný na zavedenie nových terapeutických možností do klinickej praxe [8].

Okrem repurposingu liečiv AI pomohla pri návrhu úplne nových antivirových na základe štrukturálnych a dynamických analýz interakcií medzi vírusovými proteínmi a hostiteľskými bunkovými receptormi. Algoritmy strojového učenia umožnili simulovať tisíce možných chemických zlúčenín, ktoré by mohli interferovať s vírusovou replikáciou alebo zabrániť väzbe vírusu na ľudské bunky. Tento prístup bol mimoriadne efektívny pri identifikácii inhibítorov vírusovej proteázy a polymerázy, ktoré sa ukázali ako sľubné kandidáty pre klinické testovanie [9].

V oblasti intenzívnej starostlivosti sa AI ukázala ako neoceniteľný nástroj pri monitorovaní vitálnych funkcií pacientov a predikcii ich zhoršenia. Algoritmy strojového učenia dokázali v reálnom čase analyzovať údaje zo zdravotníckych monitorovacích zariadení a upozorňovať na kritické zmeny v stave pacienta, čo umožnilo lekárom rýchlejšie zasiahnuť a zlepšiť šance na prežitie. AI tiež pomáhala pri predikcii potreby mechanickej ventilácie, čo bolo kľúčové pre efektívne plánovanie kapacít jednotiek intenzívnej starostlivosti počas vrcholov pandémie.

Limity a potenciál pre budúcnosť medicíny v kontexte zvládania infekčných ochorení

Aj keď umelá inteligencia preukázala svoju hodnotu pri diagnostike, terapii a epidemiologickom monitorovaní COVID-19, stále existujú významné výzvy a limity, ktoré ovplyvňujú jej široké nasadenie v medicínskej praxi. Medzi hlavné obmedzenia patrí kvalita a dostupnosť údajov, etické a právne aspekty, potreba klinickej validácie AI modelov a obmedzenia súvisiace s ich interpretovateľnosťou a dôveryhodnosťou [10].

Jedným z najväčších problémov je závislosť AI modelov od veľkého množstva vysoko kvalitných a reprezentatívnych zdravotníckych dát. Mnohé modely boli trénované na údajoch, ktoré nie vždy dostatočne reflektovali demografickú a genetickú variabilitu pacientov, čo môže viesť k zníženej presnosti v rôznych populáciách. Okrem toho zdravotnícke systémy v mnohých krajinách stále fungujú na rozdielnych platformách a používanie AI v medicíne si vyžaduje lepšiu interoperabilitu dát, ich šandardizáciu a bezpečné zdieľanie.

Ďalším dôležitým aspektom je etika a ochrana osobných údajov. Implementácia AI v medicíne vyžaduje prísne dodržiavanie predpisov o ochrane súkromia pacientov a zabezpečenie transparentnosti rozhodovacích procesov algoritmov. Pri klinických rozhodnutiach musí byť vždy jasné, na základe akých údajov a vzorcov AI model dospel k daným odporúčaniam, aby bolo možné overiť ich správnosť a eliminovať potenciálne systematické chyby či skryté biasy v údajoch [10].

Klinická validácia AI systémov predstavuje ďalšiu výzvu. Na to, aby boli tieto modely široko prijaté v medicínskej komunite, musia prejsť dôkladným testovaním v rôznych podmienkach a byť podrobené regulačnému schvaľovaniu podobne ako lieky či medicínske prístroje. Súčasné regulačné rámce však často nie sú plne prispôsobené dynamickej povahe AI technológií, čo môže spomaliť ich klinickú implementáciu.

Napriek týmto výzvam má AI obrovský potenciál pre budúcnosť medicíny, najmä v kontexte zvládania infekčných ochorení. V budúcnosti môže umelá inteligencia významne prispieť k rýchlej diagnostike nových patogénov prostredníctvom pokročilých algoritmov spracovania genetických sekvencií a molekulárneho modelovania. AI môže tiež zefektívniť vývoj vakcín a antivirových liekov, že urýchli identifikáciu cieľových antigénov a pomôže optimalizovať imunitné odpovede na nové vírusové varianty.

Okrem vývoja liečiv môže AI zlepšiť stratégiu verejného zdravotníctva tým, že umožní presnejšiu predikciu pandemických vln a efektívnejšie riadenie zdravotníckych zdrojov. V kombinácii s IoT (Internet of Things) a nositeľnými zdravotníckymi zariadeniami bude AI schopná monitorovať zdravotný stav populácie v reálnom čase a včas identifikovať potenciálne ohniská infekčných ochorení.

Ďalším dôležitým trendom je personalizovaná medicína založená na AI, ktorá umožní individuálne prispôsobenie diagnostiky a liečby pacientov na základe ich genetického profilu, životného štýlu a komorbidít. Tento prístup môže významne zlepšiť efektívnosť liečby a znížiť výskyt nežiaducich účinkov liekov.

Vzhľadom na rýchly pokrok v oblasti strojového učenia a biomedicínskej vedy je pravdepodobné, že umelá inteligencia sa stane neoddeliteľnou súčasťou zdravotníctva a bude kľúčovým nástrojom pri prevencii a zvládaní budúcich epidémií. Na dosiahnutie jej plného potenciálu však bude nevyhnutná spolupráca medzi výskumnými inštitúciami, zdravotníckymi organizáciami, regulačnými orgánmi a technologickými firmami s cieľom vybudovať spoľahlivé, etické a efektívne AI riešenia pre medicínu budúcnosti.

Záver

Využitie umelej inteligencie v boji proti COVID-19 ukazuje jej obrovský potenciál pri diagnostike, prognostike a terapii infekčných ochorení. AI umožnila rýchlejšiu detekciu ochorenia, optimalizáciu klinického manažmentu pacientov a urýchlenie výskumu nových liekov. Napriek výzvam, ktoré súvisia s jej implementáciou, je zrejmé, že umelá inteligencia sa v budúcnosti stane neoddeliteľnou súčasťou moderného zdravotníctva a bude hrať kľúčovú úlohu pri zvládaní budúcich pandémieí.

Pod'akovanie

Článok vznikol vďaka podpore projektu CELMED, ITMS2014+ 31301ATT8, spolufinancovaného z Európskeho fondu regionálneho rozvoja a štátneho rozpočtu Slovenskej republiky.

References

1. Gudigar A, Raghavendra U, Nayak S, Ooi CP, Chan WY, Gangavarapu MR, Dharmik C, Samanth J, Kadri NA, Hasikin K, Barua PD, Chakraborty S, Ciaccio EJ, Acharya UR. Role of Artificial Intelligence in COVID-19 Detection. *Sensors (Basel)*. 2021 Dec 1;21(23):8045.
2. Bouchareb Y, Moradi Khaniabadi P, Al Kindi F, Al Duhli H, Shiri I, Zaidi H, Rahmim A. Artificial intelligence-driven assessment of radiological images for COVID-19. *Comput Biol Med*. 2021 Sep;136:104665.
3. Reis HC, Turk V. COVID-DSNet: A novel deep convolutional neural network for detection of coronavirus (SARS-CoV-2) cases from CT and Chest X-Ray images. *Artif Intell Med*. 2022 Dec;134:102427.
4. Suri JS, Agarwal S, Gupta SK, Puvvula A, Biswas M, Saba L, Bit A, Tandel GS, Agarwal M, Patrick A, Faa G, Singh IM, Oberleitner R, Turk M, Chadha PS, Johri AM, Miguel Sanches J, Khanna NN, Viskovic K, Mavrogeni S, Laird JR, Pareek G, Miner M, Sobel DW, Balestrieri A, Sfikakis PP, Tsoulfas G, Protogerou A, Misra DP, Agarwal V, Kitis GD, Ahluwalia P, Teji J, Al-Maini M, Dhanjil SK, Sockalingam M, Saxena A, Nicolaides A, Sharma A, Rathore V, Ajuluchukwu JNA, Fatemi M, Alizad A, Viswanathan V, Krishnan PK, Naidu S. A narrative review on characterization of acute respiratory distress syndrome in COVID-19-infected lungs using artificial intelligence. *Comput Biol Med*. 2021 Mar;130:104210.
5. Keshavarzi Arshadi A, Webb J, Salem M, Cruz E, Calad-Thomson S, Ghadirian N, Collins J, Diez-Cecilia E, Kelly B, Goodarzi H, Yuan JS. Artificial Intelligence for COVID-19 Drug Discovery and Vaccine Development. *Front Artif Intell*. 2020 Aug 18;3:65.
6. Aggarwal P, Mishra NK, Fatimah B, Singh P, Gupta A, Joshi SD. COVID-19 image classification using deep learning: Advances, challenges and opportunities. *Comput Biol Med*. 2022 May;144:105350. doi: 10.1016/j.combiomed.2022.105350.
7. Chang Z, Zhan Z, Zhao Z, You Z, Liu Y, Yan Z, Fu Y, Liang W, Zhao L. Application of artificial intelligence in COVID-19 medical area: a systematic review. *J Thorac Dis*. 2021 Dec;13(12):7034-7053.
8. Zhou Y, Wang F, Tang J, Nussinov R, Cheng F. Artificial intelligence in COVID-19 drug repurposing. *Lancet Digit Health*. 2020 Dec;2(12):e667-e676.
9. Lv C, Guo W, Yin X, Liu L, Huang X, Li S, Zhang L. Innovative applications of artificial intelligence during the COVID-19 pandemic. *Infect Med (Beijing)*. 2024 Feb 21;3(1):100095.
10. Ashique S, Mishra N, Mohanto S, Garg A, Taghizadeh-Hesary F, Gowda BHJ, Chellappan DK. Application of artificial intelligence (AI) to control COVID-19 pandemic: Current status and future prospects. *Heliyon*. 2024 Feb 9;10(4):e25754.

Zmeny reaktivity segmentov a. renalis potkana vyvolané dlhodobou expozíciou tetrachlórmetánu

Róbert VOJTKO¹, Jana MUCHOVÁ², Miriam PETROVÁ¹, Viera KRISTOVÁ¹, Vasil HRICÁK¹, Michal MIKO³

¹Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava

²Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Sasinkova 2, 811 08 Bratislava

³Ústav histológie a embryológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava

Súhrn

Tetrachlórmetán alebo chlorid uhličitý (CCl₄) je technická látka využívaná hlavne ako nepolárne rozpúšťadlo, čistiadlo a chladiaca tekutina. Jej dlhodobé pôsobenie na živé bunky a organizmy vedie k dobre známym poškodeniam a toxickým účinkom postihujúcim najmä pečeň, obličky a centrálny nervový systém. Jeho priame účinky na cievne steny sú oproti tomu preskúmané omnoho menej. Pyknogenol je štandardizovaný extrakt z kôry stredomorskej borovice *Pinus maritima* s antioxidačnými, vazodilatačnými a protizápalovými účinkami. V rámci našej štúdie skúmajúcej možné funkčné zmeny reaktivity izolovaných arteriálnych segmentov a. renalis potkana sme si stanovili dva základné ciele: 1. kvantifikáciu kontrakčných a relaxačných odpovedí testovaných cievnych segmentov oboma základnými súčasnými metodikami: tradičným deskriptívnym hodnotením a analýzou využívajúcou počítačové modelovanie; 2. hodnotenie zmien reaktivity cievnych segmentov vyvolané expozíciou tetrachlórmetánu a liečbou pyknogenolom. Dospelé samce laboratórnych potkanov kmeňa Han-Wistar sme rozdelili do štyroch skupín: kontrolnej (K), skupiny s expozíciou tetrachlórmetánu (C), skupiny s podávaním pyknogenolu a bez expozície tetrachlórmetánom (KP) a skupiny s expozíciou tetrachlórmetánu a liečenej pyknogenolom (CP). Po 10-týždňovom podávaní oboch látok pokusným zvieratám sme testovali kontrakčné odpovede ich izolovaných a perfundovaných arteriálnych segmentov sériou kontrakcií vyvolaných postupne stúpajúcimi bolusovými dávkami noradrenalínu (0,5; 1; 3; 6; 10 µg). Po odoznení tejto série sme vyvolali relaxačnú odpoveď jednou bolusovou dávkou acetylcholínu (20 µg) v stave prekontrakcie segmentu. Deskriptívne hodnotenia kontrakčných odpovedí nepreukázali žiadne významné rozdiely medzi skupinami pri žiadnej použitej dávke noradrenalínu. Pri hodnotení relaxačných odpovedí sme zistili ich výrazné oslabenie v oboch tetrachlórmetánových skupinách v porovnaní s kontrolnou skupinou, pričom liečba pyknogenolom nevedla k ich zlepšeniu. Po vyčíslení modelových parametrov kontrakčných odpovedí digitálnou analýzou sme zistili významný rozdiel v rýchlostnej konštante relaxácie pri dávke 1 µg noradrenalínu v oboch tetrachlórmetánových skupinách v porovnaní s kontrolnou skupinou. Okrem toho, naše výsledky naznačujú pozoruhodné pretínanie sa kriviek cievnej senzitivity kontrolnej skupiny a tetrachlórmetánovej skupiny bez podávania pyknogenolu, čo sme v iných našich modeloch patologickej cievnej reaktivity zatiaľ nepozorovali.

Kľúčové slová: cievna reaktivita, kontrakčné a relaxačné odpovede, počítačové modelovanie, tetrachlórmetán, pyknogenol

Changes in reactivity of rat renal artery segments induced by long-term exposure to carbon tetrachloride

Summary

Carbon tetrachloride (CCl₄) is a technical substance used mainly as a non-polar solvent, cleaning agent and coolant. Its long-term exposure to living cells and organisms leads to well-known damage and toxic effects, affecting mainly the liver, kidneys and central nervous system. Its direct effects on vascular walls are, however, much less studied. Pycnogenol is a standardized extract from Mediterranean pine *Pinus maritima* bark exerting antioxidant, vasodilator and antiinflammatory properties. In our study investigating possible functional changes in the reactivity of isolated arterial segments of the rat renal artery, we set two basic aims: 1. to quantify contractile and relaxant responses of rat renal arterial segments by both basic approaches of current recording of vascular reactivity: classical descriptive evaluation and analysis using computer-based modeling, 2. to evaluate possible changes of segment reactivity induced by treatment with carbon tetrachloride and pycnogenol. Adult male Wistar rats were divided into four groups: control (K), group treated by CCl₄ (C), group treated by pycnogenol (KP) and group treated by both CCl₄ and pycnogenol (CP). After 10 weeks lasting treatment we investigated the contractile responses of isolated and perfused vascular segments by series of contractions induced by successively increasing bolus doses of noradrenaline (0,5; 1; 3; 6; 10 µg). After these series, relaxant responses were induced by single bolus dose of acetylcholine (20 µg) in the state of precontraction. Descriptive evaluation of the contractile responses did not reveal significant differences between groups at any used dose of noradrenaline. We found apparent decline in relaxant responses in the both carbon tetrachloride groups compared to the control group, not recovered by pycnogenol. After quantifying the model parameters of the contractile responses by digital analysis, we found a significant difference in the rate constant of relaxation at a dose of 1 µg of noradrenaline in both carbon tetrachloride groups compared to the control group. In addition, our results indicate a remarkable intersection of the vascular sensitivity curves of the control group and the carbon tetrachloride group not treated by pycnogenol, which we have not yet observed in our other models of pathological vascular reactivity.

Keywords: vascular reactivity, contractile and relaxant responses, computer-based modeling, carbon tetrachloride, pycnogenol

Úvod

Tetrachlórmetán alebo chlorid uhličitý (CCl₄) je viskózna nehorľavá bezfarebná kvapalina sladkastej vône a chuti. Vo svete sa využíva ako nepolárne rozpúšťadlo, hasiace činidlo, chladiaca tekutina, na čistenie odevov a ako prímies pri výrobe niektorých pesticídov a chemikálií. V súčasnosti sa jeho používanie veľmi obmedzilo kvôli jeho toxickým účinkom na živé bunky a nepriaznivému pôsobeniu na ozónovú vrstvu atmosféry. Dlhodobá expozícia tetrachlórmetánu môže viesť k závažným poškodeniam najmä pečene, obličiek a centrálného nervového systému. Pre tieto vlastnosti bol v mnohých krajinách zakázaný.

Veľmi dobre známe sú toxické účinky tetrachlórmetánu na viaceré orgány, hlavne na pečeň a obličky (Manibusan a spol., 2007). Hoci jeho priame účinky na cievne steny sa v literatúre príliš nezdôrazňujú, je pravdepodobné, že tetrachlórmetán prispieva k poškodeniu ciev nešpecificky prostredníctvom systémových toxických efektov. Celý rad z nich sa prejavuje aj v cievnom endoteli pečene a ďalších orgánov, kde sa zvyšuje produkcia a uvoľňovanie proinflamačných a cytotoxických mediátorov, ako sú peroxid vodíka, superoxidový anión,

bioaktívne lipidy, interleukín 1, PAF, TNF- α a ďalšie (Das a spol., 2014). Tiež bolo preukázané, že tetrachlórmetán prispieva k vyvolaniu steatózy renálnych artérií (Unsal a spol., 2020).

Pyknogenol (názov prevzatý od firemného prípravku Pycnogenol®) je štandardizovaný extrakt z kôry stredomorskej borovice *Pinus maritima*, vyskytujúcej sa najviac v južnom Francúzsku. Obsahuje zmes flavonoidov, prevažne prokyanidínov a fenolových častíc, a distribuuje sa ako výživový doplnok, pričom sa vyzdvihujú hlavne jeho antioxidačné účinky. Séria štúdií potvrdila viaceré prospešné účinky pyknogenolu: protizápalové, vazodilatačné, inhibícia angiotenzínkonvertázy, podpora mikrocirkulácie, imunomodulačná aktivita, inhibícia tvorby nádorov (Huynh a Teel, 1999). Pyknogenol účinkuje ako veľmi aktívny vychytávač voľných radikálov, čím pomáha chrániť bunky pred reaktívnymi formami kyslíka a dusíka prispievajúcimi k patogenéze závažných degeneratívnych ochorení, ako sú diabetes mellitus, ateroskleróza alebo rakovina. Štúdie skúmajúce účinky pyknogenolu in vivo naznačujú priaznivé uplatnenie vnútrobunkových antioxidačných mechanizmov (Maritim a spol., 2003).

V našej štúdii sme sa zamerali na očakávané funkčné zmeny reaktivity izolovaných segmentov a. renalis potkana, vyvolané dlhodobou expozíciou experimentálnych zvierat tetrachlórmetánu, a možný vplyv liečby pyknogenolom na tieto zmeny. Využili sme pri tom perfúziu metódu, ktorá patrí medzi tradičné prístupy umožňujúce pozorovať a hodnotiť odpovede izolovaných cievnych segmentov na rôznorodé kontrakčné a relaxačné stimuly za podmienok blízkyh ich fyziologickej funkčnosti in vivo. Možnosti perfúznej metódy dovoľujú využiť cievy pochádzajúce zo zdravých zvierat aj zvierat podrobených rôznym modelom experimentálnych patogenéz a ovplyvňovať reaktivitu izolovaných cievnych segmentov pridávaním vazoaktívnych látok do perfúzneho média.

Na hodnotenie tejto reaktivity sme využili ako tradičné deskriptívne metódy získavajúce číselné výstupy z analógových zápisov kriviek a profilov kontrakčných aj relaxačných odpovedí, tak aj moderné počítačové modelovanie digitálnych záznamov kriviek kontrakčných odpovedí. Počítačové modelovanie prináša v porovnaní s hodnotením tradičných deskriptívnych parametrov metodiku nepochybne omnoho presnejšiu a detailnejšiu a dovoľuje vyčíslieť nepomerne širšiu paletu parametrov reaktivity izolovaných cievnych segmentov.

Materiál a metódy

V našej štúdii sme využili samce albinotických potkanov (*Rattus norvegicus*) kmeňa Han-Wistar s priemernou hmotnosťou približne 300 g na začiatku pokusu. Zvieratá boli chované za štandardných podmienok v klietkach, kŕmené bežnými peletami, vo svetelnom režime 12/12 za neobmedzeného prístupu k vode a potrave. Randomizáciou sme zostavili nasledujúce štyri skupiny zvierat: skupinu bez expozície tetrachlórmetánu a bez farmakologického ovplyvnenia (označenie K), skupinu bez expozície tetrachlórmetánu a s podávaním pyknogenolu (KP), skupinu s expozíciou tetrachlórmetánu a bez podávania pyknogenolu (C) a skupinu s expozíciou tetrachlórmetánu a s podávaním pyknogenolu (CP). Na začiatku štúdie všetky štyri skupiny pozostávali z rovnakého počtu 10 jedincov.

Príslušným skupinám zvierat sme podávali tetrachlórmetán rozpustený v roztoku olivového oleja intraperitoneálnymi injekciami v dávke 50 mg/kg po dobu 10 týždňov. Pyknogenol vo vodnej suspenzii sme príslušným skupinám podávali per os gastrickou sondou takisto v dávke 50 mg/kg po dobu 10 týždňov.

Po humánnom usmrtení zvierat letálnou dávkou tiopentalu sme vypreparovali úseky a. renalis v dĺžke čo najviac sa približujúcej dĺžke pôvodných artérií in situ. Proximálny koniec cievneho segmentu sme fixovali na perfúziu kanylu hodvábnou niťou a voľný koniec upravili na štandardnú dĺžku približne 5-7 mm. Dva vybrané segmenty sme naložili do perfúzneho systému a paralelne perfundovali Tyrodovým roztokom pri konštantnom prietoku 3 ml/min.

Po stabilizácii bazálneho perfúzneho tlaku sme každý segment *a. renalis* podrobili sérii kontrakcií aplikáciou postupne stúpajúcich bolusových dávok noradrenalínu (0,05; 0,1; 0,5; 1; 3; 6 a 10 µg) rozpustených v objeme 0,1 ml Tyrodovho roztoku injekciou priamo do kanyly, tesne nad miesto fixácie izolovanej cievy pri dodržiavaní intervalov približne 5 minút od odoznenia predchádzajúcej kontrakcie. Každú takto vyvolanú kontrakčnú odpoveď sme zaznamenávali 4 minúty a v ďalšom kroku ukladali na pevný disk počítača. Po poslednej aplikácii (dávka 10 µg) a 5-minútovej pauze sme pridali do perfúzneho roztoku noradrenalín v koncentrácii 10-5 mol/l. Takto bola vyvolaná trvalá kontrakcia cievy – prekontrakcia. Následne sme aplikovali bolusovú dávku acetylcholínu 20 µg v bode maximálnej dosiahnutej hodnoty perfúzneho tlaku počas prekontrakcie. Acetylcholín vyvolal relaxáciu cievneho segmentu. Pokles perfúzneho tlaku počas relaxácie zodpovedá funkčnej aktivite endotelu.

Krivky a profily získaných odpovedí sme následne hodnotili deskriptívne z analógového záznamníka a digitálne záznamy kontrakcií segmentov počítačovým modelovaním. Pri deskriptívnom popise kontrakčných odpovedí sme hodnotili ich najvyššie dosiahnuté body – amplitúdy – a pri popise relaxačných odpovedí relatívne poklesy perfúzneho tlaku v segmentoch z východiskovej úrovne v prekontrakcii, vyjadrené v percentách. Z digitálneho hodnotenia sme nakoniec vynechali kontrakčné odpovede po dvoch najnižších bolusových dávkach noradrenalínu (0,05 a 0,1 µg), priebehy ktorých sa ukázali príliš neštandardné a príliš ovplyvnené šumami.

Počas počítačového modelovania sme hlavnú pozornosť zamerali na zisťovanie a hodnotenie charakteristických parametrov kontrakčných odpovedí – cievnej senzitivity, stredného času vazokonstriktnej odpovede a rýchlostnej konštanty relaxácie, ako ich definujú základy systémovej analýzy položené kybernetickými vedami (Dedík a Ďurišová, 2005). Samotnú účinnosť vazokonstriktora a veľkosť ním vyvolanej kontrakčnej odpovede najlepšie vystihuje parameter *S* (senzitivita cievy), ktorý presne zodpovedá parametru *G* ($G=S$) popisovanému vo všeobecnej teórii systémov. V nej sa značka *G* (medzinárodne „gain“) používa na označenie ukazovateľa „zosilnenie dynamického systému“. Definuje ho vzťah

$$G = \frac{\int_0^{\infty} P(t)dt}{D}, \text{ ktorý zosilnenie dynamického systému určuje ako podiel plochy pod krivkou}$$

kontrakčnej odpovede segmentu, vyjadreného integrálom z funkcie opisujúcej priebeh jednotlivých tlakových hodnôt (*P* fyzikálne ako tlak, *t* ako čas) a dávky *D* vazokonstriktného mediátora, ktorý kontrakčnú odpoveď vyvolal. Všetky hodnotené počítačové parametre boli získané spracovaním podľa programu Clinical Trial Data Base, jedna z verzií ktorého je dostupná na <http://www.uef.sav.sk/advanced.htm>.

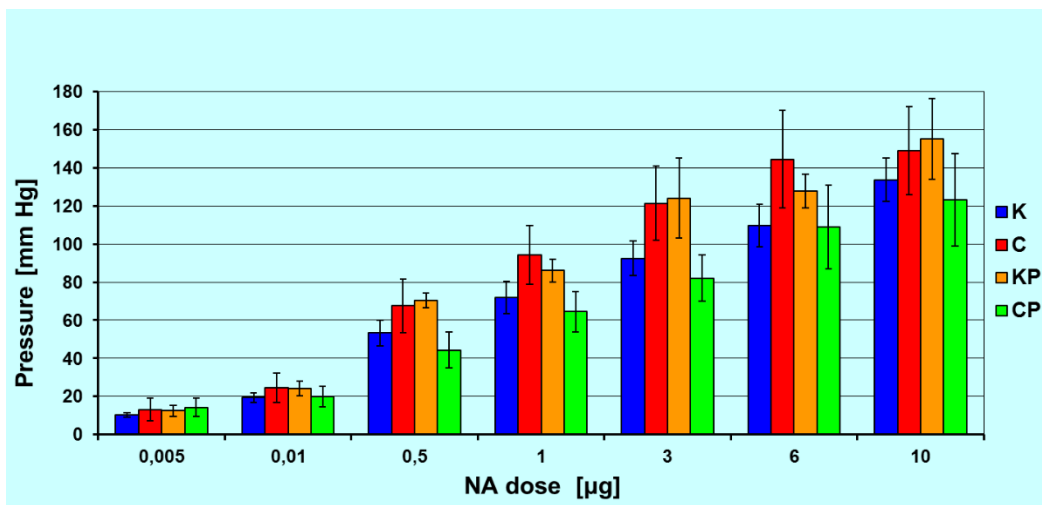
Získané údaje boli vyjadrené ako aritmetický priemer so strednou chybou priemeru (SEM) a znázornené graficky. Štatistickú významnosť rozdielov sme hodnotili obojstranným nepárovým Studentovým *t*-testom v Bonferroniho úprave. Hranicu signifikancie sme určili pri $P < 0,05$.

Výsledky a diskusia

Výsledky zistené v experimentoch na izolovaných *a. renalis* potkana sme hodnotili deskriptívnou metódou a kontrakčné odpovede paralelne aj počítačovým modelovaním.

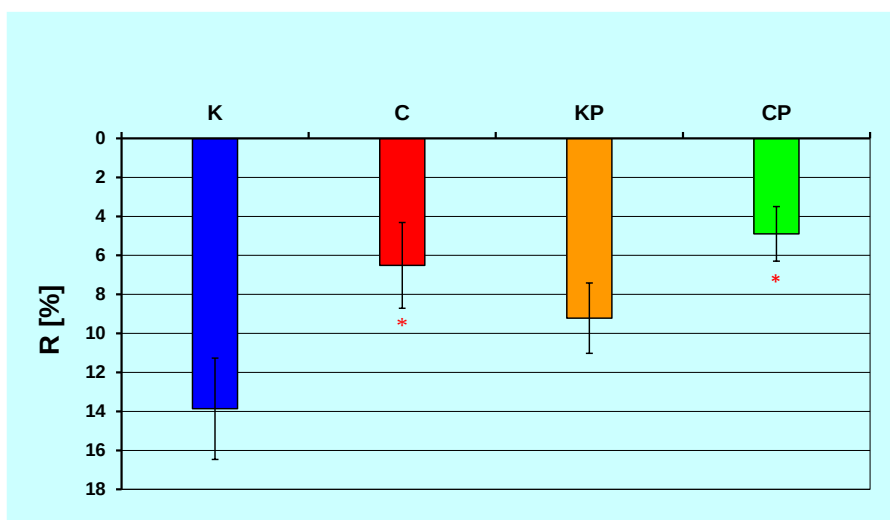
Izolované cievne segmenty odpovedali na bolusové dávky noradrenalínu v rozpätí 0,05-10 µg (0,05; 0,1; 0,5; 1; 3; 6 a 10 µg) kontrakciami závislými od dávky. Pri štatistickom porovnávaní voči kontrolnej a tetrachlórmétánovej skupine sme pri hodnotení maximálnych

hodnôt kontrakčných odpovedí (amplitúd) zistili iba nesignifikantné rozdiely, a to pri všetkých použitých dávkach noradrenalínu (obr. 1). Všetky hodnoty amplitúd sú znázornené v mm Hg.



Obr. 1 Amplitúdy kontrakčných odpovedí segmentov *a. renalis* na noradrenalín. NA – dávka noradrenalínu, K – kontrolná skupina, C – neliečená tetrachlórmetánová skupina, KP – skupina s podávaním pyknogenolu bez expozície tetrachlórmetánu, CP – tetrachlórmetánová skupina liečená sulodexidom. Hodnoty sú uvedené ako aritmetický priemer $\pm$ SEM.

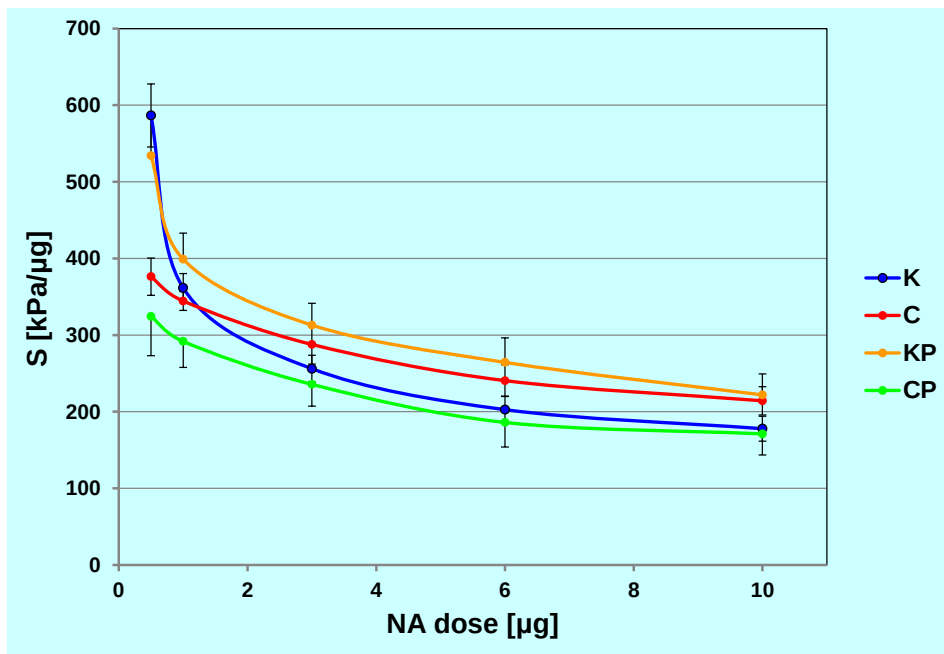
Pri testovaní relaxačných odpovedí prekontrahovaných segmentov *a. renalis* na bolusovú dávku acetylcholínu sme zistili štatisticky významné oslabenie odpovedí oproti kontrolnej skupine v oboch skupinách zvierat exponovaných tetrachlórmetánu – neliečenej aj liečenej pyknogenolom (obr. 2). Relaxácie sú znázornené v percentách maximálneho poklesu perfúzneho tlaku v segmente cievy počas odpovede oproti východiskovej hodnote pri prekontrakcii.



Obr. 2 Relaxačné odpovede prekontrahovaných segmentov *a. renalis* na acetylcholín. R – relaxácia, K – kontrolná skupina, C – neliečená tetrachlórmetánová skupina, KP – skupina s podávaním pyknogenolu bez expozície tetrachlórmetánu, CP – tetrachlórmetánová skupina liečená sulodexidom. Hodnoty sú uvedené ako aritmetický priemer $\pm$ SEM; * $P < 0,05$.

Zistené rozdiely relaxačných odpovedí v zásade zodpovedali očakávaniam; v porovnaní s kontrakčnými odpoveďami sa na relaxačnej schopnosti cievnych segmentov dominantne podieľa endotelová vrstva a tú nepomerne viac ako bunky cievnych hladkých svalov zasahujú toxické účinky tetrachlórmetánu vyvolané už spomenutými cytotoxickými a proinflamačnými mediátormi. Podávanie pyknogenolu naproti tomu nevedlo k očakávanému zmierneniu poruchy relaxačných odpovedí segmentov. Táto liečba v našom usporiadaní experimentu nezvýraznila dilatačné funkcie cievnych preparátov tak, ako v niektorých štúdiách skúmajúcich iné patogenézy postihujúce cievne riečisko, ako napr. diabetické angiopatie (Fitzpatrick a spol., 1998; Klimas a spol., 2010).

Medzi parametrami hodnotenými počítačovým modelovaním vystupuje ako reprezentatívna premenná účinku noradrenalínu na segmenty *a. renalis* **senzitivita** ciev (Đurišová a spol., 2008), ktorú sme určovali pri kontrakčných odpovediach ciev na dávky noradrenalínu 0,5; 1, 3, 6 a 10 μg . Pri všetkých skupinách zvierat senzitivita arteriálnych segmentov z nich pochádzajúcich plynulo klesá so stúpajúcou dávkou noradrenalínu. Pri vzájomnom porovnávaní medzi skupinami sme pri žiadnej použitej dávke noradrenalínu nezistili rozdiely presahujúce stanovenú hranicu signifikancie (obr. 3).



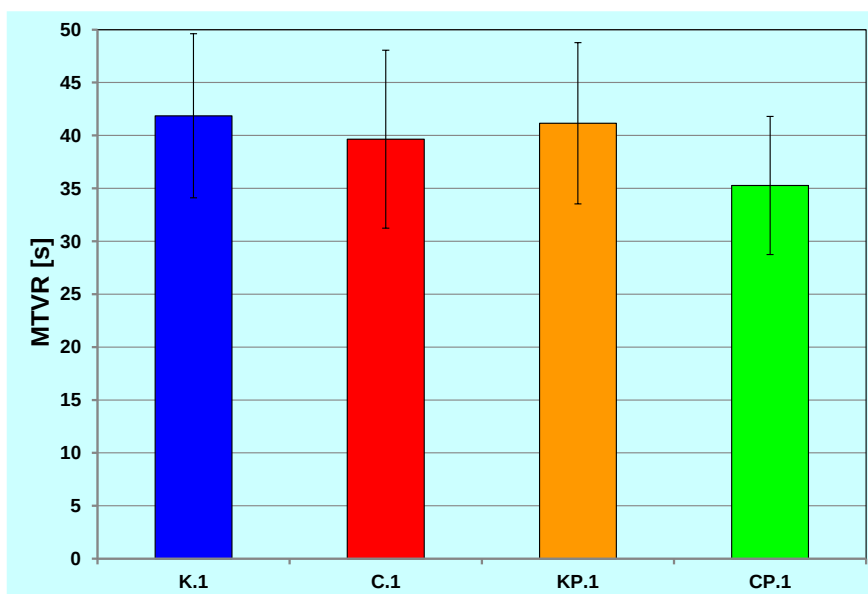
Obr. 3 Senzitivita segmentov *a. renalis* v porovnaní oproti diabetickej a kontrolnej skupine. NA – dávka noradrenalínu, K – kontrolná skupina, C – neliečená tetrachlórmetánová skupina, KP – skupina s podávaním pyknogenolu bez expozície tetrachlórmetánu, CP – tetrachlórmetánová skupina liečená sulodexidom. Hodnoty sú uvedené ako aritmetický priemer $\pm$ SEM.

Pozoruhodným výsledkom dosiaľ nepozorovaným pri žiadnej našej predchádzajúcej štúdií je vzájomné pretínanie sa kriviek senzitivity kontrolnej skupiny a neliečenej skupiny s expozíciou tetrachlórmetánu v blízkosti bodu zodpovedajúceho dávke 1 μg noradrenalínu. Vysoké hodnoty senzitivity pri týchto nižších dávkach zodpovedajú schopnosti rýchlej kontrakčnej odpovede dosahujúcej relatívne k dávke vysokú amplitúdu, čím sa takisto zvyšuje celková dosiahnutá plocha pod krivkou kontrakčnej odpovede. Prekvapujúco

nízke hodnoty senzitivity pri týchto nižších použitých dávkach vyjadrujú oslabenie dokonca aj kontrakčných odpovedí segmentov pochádzajúcich zo zvierat exponovaných tetrachlórmetánu, čo naznačuje jeho toxické pôsobenie prejavujúce sa aj vo vrstve hladkých svalových buniek arteriálnej steny. Pri vyšších použitých dávkach noradrenalínu zistené hodnoty senzitivity v neliečenej tetrachlórmetánovej skupine mierne prevyšujú hodnoty v kontrolnej skupine, čo je efekt pozorovaný aj v iných štúdiách a dá sa pripísať potlačenej schopnosti relaxácie segmentov vo fáze poklesu kontrakčných odpovedí do dosiahnutí amplitúdy, vyplývajúcej z poškodenia endotelovej vrstvy a zvyšujúcej celkovú plochu pod krivkou kontrakčnej odpovede.

Ako najvhodnejšie pre ďalšie testovanie našimi modelovacími technikami a vyčísl'ovanie ďalších parametrov sa ukázali digitálne záznamy odpovedí arteriálnych segmentov na dávky noradrenalínu 0,5 a 1 μg . Pomocou nich sme určovali hodnoty ďalších parametrov najrelevantnejšie vystihujúcich kontrakcie segmentov *a. renalis* ako odpovede na pôsobenie bolusových dávok vazokonstriktora – noradrenalínu.

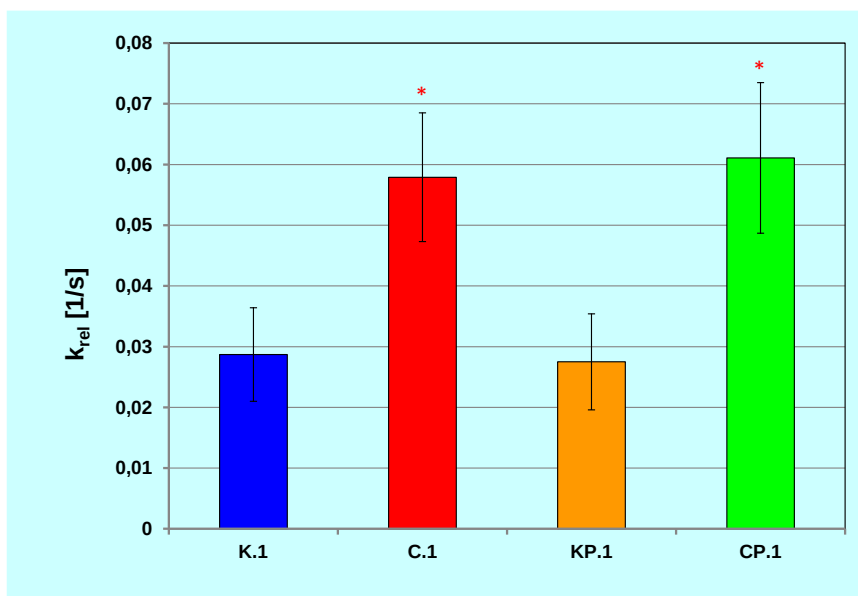
Ďalším takýmto určeným modelovým parametrom bol **stredný čas vazokonstrikčnej odpovede MTVR** predstavujúci čas trvania vazokonstrikčného účinku (Ďurišová a spol., 2008). Pri jeho štatistickom hodnotení sme nezistili žiadne signifikantné rozdiely pri porovnávaní oproti kontrolnej skupine ani oproti neliečenej tetrachlórmetánovej skupine pri dávke noradrenalínu 0,5 μg ani pri dávke 1 μg . Pre znázornenie vyberáme druhú z týchto dávok (obr. 4).



Obr. 4 Stredný čas vazokonstrikčnej odpovede (MTVR) na dávku 1 μg noradrenalínu. K – kontrolná skupina, C – neliečená tetrachlórmetánová skupina, KP – skupina s podávaním pyknogenolu bez expozície tetrachlórmetánu, CP – tetrachlórmetánová skupina liečená sulodexidom. Hodnoty sú uvedené ako aritmetický priemer $\pm$ SEM.

Ďalším hodnoteným modelovým parametrom bola **rýchlostná konštanta relaxácie k_{rel}** odrážajúca rýchlosť poklesu tlaku perfúzneho média v izolovanej artérii po dosiahnutí maxima kontrakčnej odpovede. Táto konštanta vystupuje ako ukazovateľ regresie vazokonstrikčného účinku (Ďurišová a spol., 2008) a vyjadruje sa v prevrátených hodnotách modelového času relaxácie. Pri jej štatistickom hodnotení sme zistili iba nesignifikantné

rozdiely medzi skupinami pri dávke 0,5 μg a signifikantný vzostup hodnoty tejto konštanty pri dávke 1 μg v oboch skupinách zvierat s expozíciou tetrachlórmetánu oproti kontrolnej skupine a skupine s podávaním pyknogenolu bez expozície tetrachlórmetánu (obr. 5).



Obr. 5 Rýchlostná konštanta relaxácie (k_{rel}) vazokonstrikčnej odpovede na dávku 1 μg noradrenalínu. K – kontrolná skupina, C – neliečená tetrachlórmetánová skupina, KP – skupina s podávaním pyknogenolu bez expozície tetrachlórmetánu, CP – tetrachlórmetánová skupina liečená sulodexidom. Hodnoty sú uvedené ako aritmetický priemer $\pm$ SEM; * $P < 0,05$.

Získané výsledky naznačujú pozoruhodné zvýšenie hodnoty rýchlostnej konštanty v izolovaných segmentoch renálnych artérií pochádzajúcich z oboch skupín zvierat s expozíciou tetrachlórmetánu, ktoré môžu súvisieť s prejavmi toxických účinkov tejto látky nielen na endotelovú vrstvu segmentov, ale aj na reaktivitu a udržiavanie tonusu vrstvy ich hladkých svalových buniek, najmä vo fáze odpovedí po dosiahnutí amplitúdy kontrakcie. V tejto časti priebehu kontrakčných odpovedí by sa takto mohol urýchľovať pokles tonusu svalovej vrstvy stien segmentov, čo by v súhre s čiastočne zachovanou relaxačnou schopnosťou endotelovej vrstvy mohlo viesť k pozorovaným rozdielom v hodnotách tejto rýchlostnej konštanty.

Záver

Výsledky deskriptívneho merania a hodnotenia reaktivity izolovaných segmentov a renalis potkana naznačujú, že 10-týždňová expozícia pokusných zvierat tetrachlórmetánu vyvoláva výrazné oslabenie relaxačných odpovedí segmentov po acetylcholíne bez zreteľného vplyvu na ich kontrakčné odpovede po rozličných dávkach noradrenalínu. Odlišné závery ukazuje využitie moderných techník počítačového modelovania: tieto dovoľujú aj detekciu a vyčíslenie celého radu parametrov kontrakčných odpovedí, nezistiteľných tradičnými deskriptívnymi metódami. Spomedzi nich sme zistili signifikantné zvýšenie rýchlostnej konštanty relaxácie pri dávke 1 μg noradrenalínu. Priebeh kriviek cievnej senzitivity ukázal jej plynulý pokles v celom hodnotenom rozsahu dávok noradrenalínu (0,5 až 10 μg) s nepredpokladaným pretnutím sa kriviek kontrolnej skupiny a tetrachlórmetánovej skupiny blízko bodu pre dávku 1 μg noradrenalínu. Podávanie pyknogenolu nevedlo k signifikantnému

zmierneniu porúch reaktivity segmentov ani v jednej skupine pri ani jednej použitej dávke norarenalínu alebo acetylcholínu.

Naša štúdia ukazuje najmä matematický a štatistický popis jednotlivých skúmaných parametrov cievnej reaktivity a ich zmien. Hľadanie patofyziologických interpretácií týchto pozorovaných javov zostáva inšpiráciou na ďalší dôkladný výskum.

Použitá literatúra

1. Das M., Boerma M., Goree J.R., Lavoie E.G., Fausther M., Gubrij I.B., Pangle A.K., Johnson L.G., Dranoff J.A.: Pathological changes in pulmonary circulation in carbon tetrachloride (CCl₄)-induced cirrhotic mice. *PLoS One*, 2014; 9(4): e96043.
2. Dedík L., Ďurišová M.: New mathematical methods in pharmacokinetic modeling. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.*, 2005; 96: 335-342.
3. Ďurišová M., Dedík L., Kristová V., Vojtko R.: Mathematical model indicates nonlinearity of noradrenaline effect on rat renal artery. *Physiol. Res.*, 2008; 57: 785-788.
4. Fitzpatrick D.F., Bing B., Rohdewald P.: Endothelium-dependent vascular effects of Pycnogenol. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 1998; 32: 509-515.
5. Huynh H.T., Teel R.W.: Effects of intragastrically administered Pycnogenol on NNK metabolism in F344 rats. *Anticancer Res.*, 1999; 19: 2095-2099.
6. Klimas J., Kmecova J., Jankyova S., Yaghi D., Priesolova E., Kyselova Z., Musil P., Ochodnický P., Krenek P., Kyselovic J., Matyas S.: Pycnogenol improves left ventricular function in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats. *Phytother Res.*, 2010; 24: 969-974.
7. Manibusan M.K., Odin M., Eastmond D.A.: Postulated carbon tetrachloride mode of action: a review. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.*, 2007; (3): 185-209.
8. Maritim A., Dene B.A., Sanders R.A., Watkins J.B. 3rd.: Effects of pycnogenol treatment on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Biochem Mol Toxicol.*, 2003; 17: 193-199.
9. Unsal V., Cicek M., Sabancilar İ.: Toxicity of carbon tetrachloride, free radicals and role of antioxidants. *Rev Environ Health*, 2020; 36(2): 279-295.

Reaktívne formy kyslíka

Štefan Mátyás¹, Peter MUSIL²

¹Ústav fyziológie a biofyziky, Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita, Limbová 12, 83101 Bratislava, Slovensko; ²Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Špitálska 24, 811 08 Bratislava

Súhrn

Reaktívne formy kyslíka sa inkorporovali do životne dôležitých fyziologických dejov a do obranných mechanizmov organizmu. Porucha rovnováhy medzi ich vznikom a odstránením je pravdepodobne jedným z rozhodujúcich faktorov, zodpovedných za vznik alebo rozvoj mnohých patologických stavov organizmu, akými sú napr. Parkinsonova choroba, zápalové ochorenia, diabetické komplikácie a poškodenia organizmu vyvolané hypoxiou/reoxygenáciou. Aby sme mohli nájsť účinné antioxidačné molekuly, treba porozumieť spôsobu chemického alebo biologického vzniku reaktívnych foriem kyslíka. V tejto práci sme popísali sme cesty tvorby a vzájomnej premeny kyslíkových radikálov.

Kľúčové slová: reaktívne formy kyslíka, oxidačný stres, kataláza, superoxiddismutáza

Reactive Oxygen Species

Summary

Reactive oxygen species are involved in essential physiological and defense processes of organism. The break of the equilibrium between production and elimination of reactive oxygen species belongs to key factors of development of pathological conditions. Subsequently can be involved in the pathogenesis of diseases, e.g. Parkinson disease, inflammatory disease, diabetic complications and damage of organism by hypoxia/reoxygenation.

Understanding the pathways of chemical and biological production of reactive oxygen species is necessary for the development of effective antioxidant molecules. In this paper, we describe the pathway of production and mutual transformation of oxygen radicals.

Keywords: Reactive Oxygen Species, Oxidative Stress, Catalase, Superoxide dismutase

Úvod

Keď sa hovorí o kyslíku, myslíme prevažne na molekulárny kyslík. V skutočnosti rozlišujeme atomárny, dvoj- a trojatómový molekulárny kyslík a rôzne im priradené deriváty. Na základe svojej elektrónovej konfigurácie rôzne druhy kyslíka majú odlišné energetické hladiny. Dvojatómový molekulárny kyslík ($3\sigma_g\text{-O}_2$; ďalej iba molekulárny kyslík) je málo reaktívny, čo vyplýva z jeho elektrónovej konfigurácie. V molekulových orbitáloch má dva nespárené elektróny s rovnakým spinovým číslom. Z toho vyplýva, že dvojatómová molekula kyslíka je sama voľným radikálom (presnejšie biradikálom), keďže voľný radikál je každý atóm, molekula alebo zlúčenina, ktorá má jeden alebo viac nespárených elektrónov, schopných nezávislej existencie. Na rozdiel od molekuly kyslíka, jeho všetky reaktívne deriváty majú vo svojej valenčnej vrstve spárené alebo nespárené elektróny s antiparalelným spinom (opačné spinové čísla). Z toho vyplýva, že na rozdiel od molekuly kyslíka môžu vstúpiť do reakcie aj s látkami, ktoré nemajú valenčné elektróny s paralelným spinom. Ďalšou príčinou nízkej reaktivity kyslíka je nevýhodnosť jeho jednoelektrónovej redukcie (redoxný potenciál -0,33

V). Malá časť kyslíka (1-3%) v dýchacom reťazci sa hneď po jedoelektrónovej redukcii na hyperoxidový anión sa uvoľní do intracelulárneho priestoru.

Z biologického hľadiska významnými reaktívnymi formami kyslíka sú superoxidový anión (O_2^-), peroxid vodíka (H_2O_2), hydroxylový radikál ($HO\cdot$), dve formy singletového kyslíka (1^1g+O_2 a 1^1gO_2) a trojatómová molekula kyslíka, ozón (O_3). Reaktívne formy kyslíka môžu byť exogénneho (prach, znečistenia, mikróby) i endogénneho (fyziologické pochody, aktivácia bielych krviniek, atď.) pôvodu. Najdôležitejšie subcelulárne miesta endogénnej tvorby reaktívnych foriem kyslíka sú mitochondrie (dýchací reťazec; až 80% O_2^-), mikrozomy (elektrónový transportný reťazec), peroxizomy (α -oxidácia mastných kyselín), glyoxyzomy, mikrotelieska a u leukocytov v cytoplazmatickej membráne (NADPH-oxidáza). V týchto subcelulárnych lokalitách sa vytvorí viac než 95% reaktívnych foriem kyslíka v bunke.

Superoxidový anión

Superoxidový anión vzniká jedoelektrónovou redukciou molekulového kyslíka a tvorí sa vo všetkých aeróbných organizmoch. Tvorba superoxidu v bunkách ľudského organizmu prebieha predovšetkým v elektrónovotransportných reťazcoch mitochondrií a mikrozomov, v peroxizómoch, v cytoplazmatickej membráne fagocytujúcich leukocytov a v erytrocytoch. Počas patologických procesov sa zvýši jeho tvorba pôsobením xantinoxidázy.

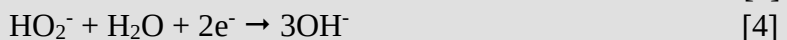
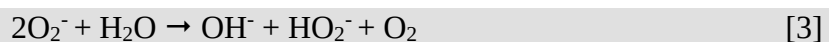
Superoxid sa vo vodnom prostredí chová ako slabý nukleofil. Životnosť superoxidu je niekoľko milisekúnd. Dôvodom jeho vymiznutia z vodných roztokov je, že podlieha spontánnej dismutácii, pričom časť molekulárneho kyslíka je v excitovanej forme:



Táto reakcia môže byť katalyzovaná enzýmom superoxiddismutázou (SOD):



Ďalším dôležitým mechanizmom vedúcim k zániku superoxidu je jeho reakcia s vodou:



Reakcia [3] má význam práve pri fyziologickom rozpätí pH. V kyslom pH sa superoxid protonizuje [6] a v zásaditom pH by reakcia prebiehala proti pOH gradientu, ktorý posúva rovnováhu reakcie doľava. Predpokladáme, že aj nasledovná, neenzymatická reakcia superoxidu s jeho následným zánikom:



Keďže predpoklad pre túto reakciu je vyššia hladina oxidu uhličitého v tkanive, môže byť enormne dôležitým detoxikačným mechanizmom pri prechode ischemie do reperfúzneho stavu. Za takýchto okolností sa v tkanive nachádza veľké množstvo oxidu uhličitého a je naštartovaná prudká tvorba superoxidu. Reakciou [5] sa organizmus zbaví nielen superoxidu a prebytočného oxidu uhličitého, ale časť superoxidu sa oxiduje spať na molekulový kyslík.

Spontánna dismutácia pri fyziologickej hodnote pH je $7,8-8 \times 10^{-4} \text{ mol}^{-1}\text{s}^{-1}$. Keďže spontánna dismutácia je reakciou druhého poriadku, jeho počiatočná polovičná doba životnosti ($t_{1/2}$) je

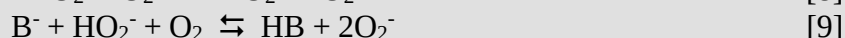
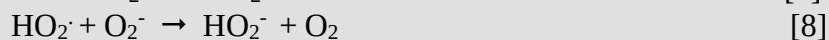
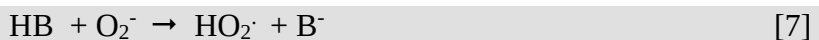
nepriamo úmerná jeho počiatočnej koncentrácii (napr. za neprítomnosti lapačov radikálu a pri počiatočnej koncentrácii 10^{-4} mol/l by $t_{1/2}$ činila 0,05 s, ale pri počiatočnej koncentrácii 10^{-10} mol/l by $t_{1/2}$ činila 50 000 s, t.j. 14 h). V prítomnosti SOD vznikne iná situácia. V porovnaní so spontánnou dismutáciou, reakcia katalyzovaná SOD je reakciou pseudo-prvého poriadku. Znamená to, že $t_{1/2}$ nie je závislá od počiatočnej koncentrácie superoxidu, ale v rozhodujúcej miere od koncentrácie SOD. Pri priemernej koncentrácii 10^{-5} mol/l SOD v tkanivách by reakcia [2] prebiehala 10^6 -krát rýchlejšie ako [1].

Superoxid, vďaka svojej elektrónovej konfigurácii (nenaplnený oktet, anión, radikálový charakter), môže vystupovať v bioorganických reakciách ako báza, nukleofil, voľný radikál, reduktant, alebo oxidant.

V kyslom prostredí sa superoxid protonizuje na perhydroxylový radikál ($\text{HO}_2^\cdot$), ktorý je oveľa silnejší oxidant ako samotný O_2^- :



Táto forma superoxidu v ľudskom organizme nehrá veľkú úlohu, keďže vo fyziologickom pH pomer superoxidu a perhydroxylového radikálu je 100:1. V aprotických médiách (napr. v membránach) však superoxid dokáže vďaka svojej silnej bázicite abstrahovať protón z biomolekúl (HB) a vytvoriť karbanióny, ktoré potom reagujú rýchlo s kyslíkom:



Z týchto reakcií vyplýva, že reaktivita superoxidu vo vodných roztokoch je určená predovšetkým jeho kinetickými a nie termodynamickými parametrami. V aprotických médiách, naopak, môžu konkurovať dismutácii aj iné jeho reakcie.

Reaktivita superoxidu je ďalej zvýšená jeho radikálovým charakterom. Ľahko sa aduje na dvojité väzby a je schopný odtrhnúť labilný vodík z lipidových molekúl. Často popísané poškodenie membrán superoxidom sa však uskutočňuje na úkor iných reakčných mechanizmov. Z termodynamiky reakcií vyplýva, že väzbové energie atakovaných molekúl v membránach sú silnejšie ako superoxidom vyvolané zmeny v elektrónovom obale v $\text{C}=\text{C}$, alebo $\text{C}-\text{H}$ väzbách. Biomembrány deštruujúci účinok superoxidu je vyvolaný reakciami iónového charakteru, a je pravdepodobne sprostredkovaný radikálovými kationmi, alebo katalyzovaný protónmi, pričom vzniká perhydroxylový radikál, ktorý je oveľa reaktívnejší ako superoxid.

Prenos elektrónu z O_2^- na O_2^- je základným princípom už spomínanej dismutačnej reakcie. Z termodynamických i kinetických úvah preto nie je prekvapujúce, že superoxid môže vystupovať ako jedoelektrónové oxidačné alebo redukčné činidlo, podľa povahy reakčného partnera a okolitého média.

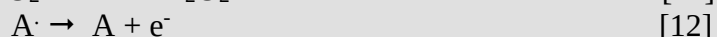
Obzvlášť významné sú reakcie, pri ktorých sú redukované peroxidy (ROOH , HOOH [10]). Pri týchto reakciách vznikajú najsilnejšie oxidanty ($\text{RO}^\cdot$, $\text{HO}^\cdot$), ktoré v živých systémoch poznáme.



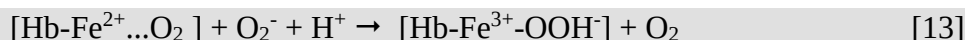
Z reakčnej kinetiky vyplýva, že za fyziologických podmienok dismutácia ([2]) prebieha natoľko rýchlo, že mechanizmus [10] sa prakticky neuplatní (Czapski a Ilan, 1988). Reakciu superoxidu s peroxidom vodíka prvýkrát popísali Haber a Weiss (1934), a preto sa aj nazýva

Haberovou a Weissovou reakciou. Ďalšou dôležitou reakciou superoxidu je redukcia chinónov. Redukčná vlastnosť superoxidu sa prejaví pri jeho reakcii s cytochrómom c, ktorá sa využíva aj na jeho detekciu (Babior a spol. 1973, Heim a spol. 1991).

Superoxid, ako sme už spomínali, v početných reakciách vystupuje ako oxidant. Je zaujímavé, že mnohé molekuly dokáže redukovať i oxidovať, napr. hore spomínané chinóny. Na princípe tejto reakcie je založená aj veľmi významná obranná reakcia organizmu voči superoxidu, oxidácia kyseliny askorbovej (H_2A):



Z hľadiska organizmu sú veľmi dôležité reakcie superoxidu s iónmi prechodných kovov (väčšinou Fe a Cu). Ilan a Czapski (1977) už pomerne dávno popísali kinetiku reakcie superoxidu s chelátovanými (EDTA, ADP) Fe^{3+} iónmi, pričom priamoúmerne so stúpajúcou hodnotou pH klesá rýchlosť reakcie. Zdrojom tejto reakcie v organizme môže byť napr. v bunkách viazané železo. Buettner (1987) nameral rovnakú kinetiku reakcie superoxidu so železom viazaným na jeho transportné a zásobné proteíny ako Ilan a Czapski (1977) v homogénnom systéme. Závažná je skutočnosť, že superoxid ľahko preniká do červených krviniek cez aniónové kanály, kde z oxyhemoglobínu vytvorí peroxymethemoglobín:

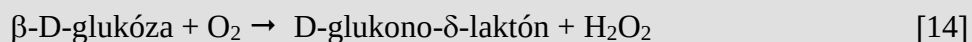


Peroxymethemoglobín predstavuje veľmi agresívnu molekulu, ktorá môže byť zodpovedná za hemolýzu (Fridovich 1986) červených krviniek. Podobným spôsobom, pôsobením na myoglobín, môže superoxid poškodiť aj transport kyslíka v tkanivách. V periférnych tkanivách tento mechanizmus pravdepodobne nezohráva takú významnú úlohu ako v červených krvinkách, keďže bunky neobsahujú v membráne aniónové kanály v takom hojnom počte ako membrány erytrocytov.

Peroxid vodíka

Peroxid vodíka je prvým stabilným produktom redukcie molekulového kyslíka. Vzniká buď priamo dvojelektrónovou redukciou kyslíka, alebo dismutáciou, jednoelektrónovou redukciou vzniknutého superoxidu (viď vyššie). Niektoré enzýmy, ako napr. xantínoxidáza, neutrofilová NADPH-oxidáza, katalyzujú vznik H_2O_2 oboma spôsobmi redukcie. Pôsobením napr. glukózaoxidázy [14], glykolát oxidázy a urát oxidázy vzniká H_2O_2 priamo z kyslíka. Chance a spol. (1979) pozorovali koreláciu medzi parciálnym tlakom kyslíka a produkciou H_2O_2 v pečeni hlodavcov, bohatej na enzýmy, produkujúce H_2O_2 . Zistili tvorbu 82 nmol H_2O_2 /g pečene/min, ktorá sa v prítomnosti urátu alebo glykolátu zvýšila.

GO



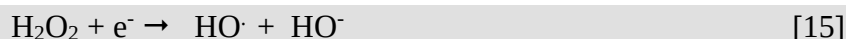
Peroxid vodíka je silné oxidačné činidlo s redoxným potenciálom +1,77 V. Je schopný inaktivovať niektoré enzýmy priamo, najčastejšie oxidáciou ich -SH skupín (Schraufstatter a Cochrane, 1991). Takým enzýmom je napr. glyceraldehyd-3'-fosfátdehydrogenáza, ktorá je zapojená do glykolýzy. Následkom jej poškodenia je energetické vyčerpanie bunky.

Stabilita peroxidu vodíka, napriek jeho vysokému redoxnému potenciálu, je z časti daná tým, že v biologických systémoch sa nevyskytuje voľne, ale vytvára adukty s organickými

a anorganickými látkami (Schubert a Watson 1968, Schubert 1974), ktoré predĺžia životnosť peroxidu vodíka a slúžia aj ako nosiče peroxidu vodíka. Chemické vlastnosti a náboj organických zlúčenín, viažucich na seba molekulu peroxidu vodíka, určia často miesto a spôsob účinku peroxidu vodíka (Schubert a Wilmer 1991).

Zatiaľ nepoznáme všetky fyziologické úlohy peroxidu vodíka, ale pravdepodobne najdôležitejšiu (regulačnú?) úlohu hrá na bunkovej úrovni. Vieme, že aktivuje kinázy (Chakraborti a Chakraborti 1995, Ito a spol. 1997, Prasad a Ismail-Beigi 1999), fosfolipázy (Natarajan a spol. 1993a, Madesh a Balasubramanian 1997, Rashba-Step a spol. 1997, Min a spol. 1998), spĺňa úlohu druhých poslov (Lad a spol. 1985, Finkel 1998, Poynter a spol. 1999) a je dôležitým rastovým faktorom pre bunky (Sohal a spol. 1988, Burdon 1995). Na úrovni makroorganizmu je dôležitá aj jeho antimikrobiálna účinnosť (Schubert a Wilmer 1991, Hyslop a spol. 1995).

Z organizmu je odstránený predovšetkým pôsobením enzýmov glutatiónpéroxidáza a kataláza. Ďalšou jedoelektrónovou redukciou sa peroxid vodíka mení na silný oxidant, hydroxylový radikál

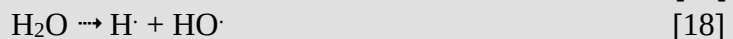
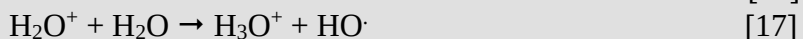
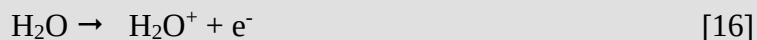


Hydroxylový radikál

Prenosom ďalšieho elektrónu na molekulu kyslíka z peroxidu vodíka vznikne hydroxylový radikál, ktorý je veľmi silný oxidant. So svojím redoxným potenciálom +2V má táto reaktívna forma kyslíka extrémne krátku životnosť (~1 ns), lebo môže reagovať s organickými molekulami takmer každého typu. Reakčné konštanty hydroxylového radikálu s biomolekulami (k-hodnoty) sa pohybujú v intervale 10^8 - 10^{10} l.mol⁻¹.s⁻¹.

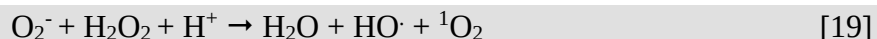
Najjednoduchší spôsob tvorby hydroxylového radikálu v homogénnom systéme je rádiolýza vody, ktorá ako zdroj ionizujúceho žiarenia využíva z urýchlovača vytupujúce vysokoenergetické β⁻častice (elektrónový lúč):

h.v

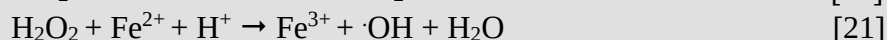
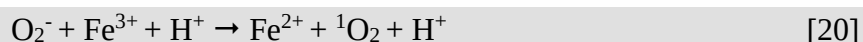


Pulznou rádiolýzou v dômyselne upravenom prostredí sa vytvorí hydroxylový radikál bez prímеси iných reaktívnych foriem kyslíka. Kvôli tejto čistote sa táto metóda využíva na stanovenie kinetiky reakcie hydroxylového radikálu s rôznymi molekulami. Samozrejme, pulzná rádiolýza nie je vhodný model pre tvorbu hydroxylového radikálu v živom organizme. V organizme živočíchov a ľudí, pod vplyvom ionizujúceho žiarenia tiež vznikne hydroxylový radikál, ale na rozdiel od pulznej rádiolýzy, predovšetkým následkom γ-žiarenia. Účinkom γ-žiarenia vznikne v organizme heterogénna zmes rôznych reaktívnych foriem kyslíka, v ktorej je veľmi ťažké stanoviť koncentráciu jednej zložky, ich vzájomný pomer a štandardizovať podmienky. Pri štúdiu účinkov hydroxylového radikálu na živé systémy využívame ne jeho tvorbu tie biochemické reakcie, v ktorých dochádza ku vzájomnej premene reaktívnych foriem kyslíka.

Keď sa v organizme nahromadí také množstvo O₂⁻ a H₂O₂, ktoré presahuje kapacitu SOD, katalázy a iných detoxikačných zložiek, ich vzájomnou reakciou sa začína vytvárať hydroxylový radikál (Haber a Weiss, 1934):



Časť z reakcie vystupujúceho molekulového kyslíka môže tvoriť singletový kyslík. Keďže reakcia je energeticky náročná, prebieha veľmi pomaly a z hľadiska organizmu je málo významná. Rigo a spol. (1977) stanovili rýchlostnú konštantu reakcie [19], ktorá je $10^{-4} \text{ l.mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, čo znamená zanedbateľnú reakčnú rýchlosť. Na to, aby Haberova a Weissova reakcia nadobudla biologicky významnú rýchlosť, musí byť katalyzovaná. Prítomnosť iónov prechodných kovov (napr. chelátovo viazané železo) reakciu urýchli o niekoľko poriadkov. Reakčné schémy [20] a [21] predstavujú železom katalyzovanú Haberovu a Weissovu reakciu, ktorá je známa ako Fentonova reakcia:

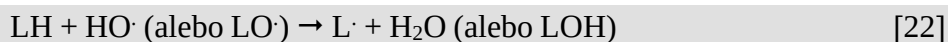


V ľudskom organizme sa nachádza približne 4,5 g železa. Dve tretiny sú viazané na hemoglobín, desatina na myoglobín a malé množstvo na enzýmy, obsahujúce ióny železa, ako aj na transportnú bielkovinu, transferín. Zvyšok je viazaný na zásobnú bielkovinu feritín, ktorá je schopná viazať

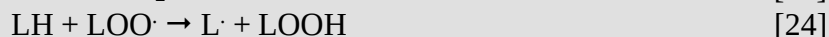
4 500 iónov železa na jednu molekulu. Železo sa naviaže vo forme Fe^{2+} a vo vnútri molekuly sa následne oxiduje na Fe^{3+} . Pôsobením biologických redukčných látok ako cysteín, flavíny, kyselina askorbová a superoxid môže nastať spätná redukcia Fe^{3+} a tým jeho uvoľnenie z väzby (Biemond a spol. 1984). Malé množstvo intracelulárneho voľného železa vytvára predpoklady na spustenie Fentonovej reakcie (Halliwell a Gutteridge, 1992). H_2O_2 v koncentrácii 1 mmol/l deštruuje molekulu hemoglobínu a uvoľnené železnaté ióny vstupujú do Fentonovej reakcie s nadbytkom H_2O_2 (Gutteridge a Smith 1988). V týchto reakciách Fe^{2+} môže byť nahradený jednomocnou meďou (Cu^+) (Gutteridge a Stocks, 1981).

Vďaka svojej enormnej reaktivite je hydroxylový radikál schopný ihneď reagovať skoro so všetkými typmi molekúl, nachádzajúcich sa v bunkách: cukry, aminokyseliny, fosfolipidy, nukleotidy a organické kyseliny. Z hľadiska experimentálneho protokolu je dôležité vedieť, že hydroxylový radikál nereaguje iba s molekulami biologického materiálu, ale aj s organickými pufrovacími látkami. Hicks a Gebicki (1986) namerali nasledovné rýchlostné konštanty reakcie hydroxylového radikálu s pufrovacou látkou: Hepes - $5,1 \times 10^9 \text{ l.mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, Tricin - $1,6 \times 10^9 \text{ l.mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ a Tris - $1,1 \times 10^9 \text{ l.mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Tieto hodnoty sú porovnateľné s rýchlostnými konštantami reakcie hydroxylového radikálu s nenasýtenými mastnými kyselinami alebo s antioxidantmi (napr. kyselina askorbová - $7,2 \times 10^9 \text{ l.mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$; Halliwell a Gutteridge 1989). Zanedbanie tejto skutočnosti vedie zákonite ku skresleniu výsledkov experimentu.

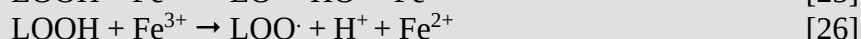
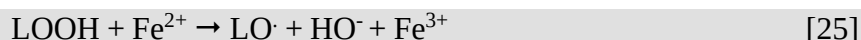
Zo širokej škály biologických reakcií hydroxylového radikálu spomeňme v krátkosti jeho reakcie s lipidmi. Kým peroxid vodíka ľahko prechádza membránami do bunky a tam pôsobí, hydroxylový radikál neprechádza cez membrány, pretože okamžite reaguje s molekulami membrány v mieste svojej tvorby (site-specific reaction). Navyše, škodlivý účinok na fluiditu membrány poškodením lipidov má nielen samotný hydroxylový radikál, ale aj aldehydy, vznikajúce peroxidáciou lipidov. Tieto (napr. 4-HNE) majú toxický účinok na bunky a môžu ovplyvniť ich činnosť (Natarajan a spol. 1993b). Reprezentatívnu reakciu lipidov (LH) s hydroxylovým radikálom znázorňuje nasledovná reakcia:



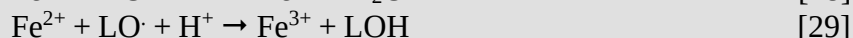
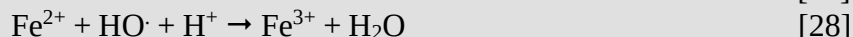
Reťazová propagácia tejto reakcie môže mať dvojaký charakter:



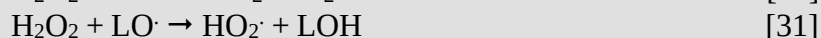
Kým reakcia [23] je veľmi rýchla, reakcia [24] je, naopak, veľmi pomalá. Prítomnosť iónov železa dramaticky zvýši mieru peroxidácie lipidov konverziou lipidových peroxidov (LOOH), ktoré sú metastabilné produkty propagačného cyklu, na alkoxylové ($LO\cdot$) alebo peroxylové ($LOO\cdot$) radikály.



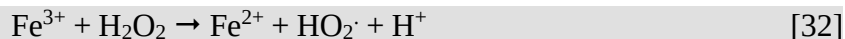
Vďaka svojej rýchlosti je dominantná reakcia [25]. Z nej vystupujúci alkoxylový radikál môže vstúpiť do reakcie [22]. Rýchlosť reakcií i pomer medziproduktov, zapojených do peroxidácie lipidov, bude významne závisieť od absolútnej koncentrácie Fe^{2+} . To môže byť kritickým faktorom pri štúdiu v tkanivách, kde je za fyziologických okolností len mikromolárna a nižšia koncentrácia železa (Barb a spol. 1951a,b). Vysoká koncentrácia Fe^{2+} až nad 200 $\mu\text{mol/l}$ (Borg a Schaich 1987) vedie k ukončeniu reťazovej reakcie peroxidácie lipidov:



Reakcie [27] a [28] prebiehajú mnohonásobne rýchlejšie ako reakcia [29], čo ľahko ukončí peroxidáciu lipidov. Prítomnosť príliš vysokej koncentrácie peroxidu vodíka taktiež môže viesť k tvorbe menej reaktívnych produktov, až k zastaveniu peroxidácie lipidov:



Príliš vysoká koncentrácia Fe^{3+} vedie tiež ku spomaleniu peroxidácie lipidov:



Z týchto reakcií vyplýva, že koncentrácia a pomer valencií železa majú rozhodujúci vplyv na charakter peroxidácie lipidov. Pritom platí zásada, že pokiaľ sa iniciovala peroxidácia lipidov, akumulujúce sa lipidové peroxidy vytlačia peroxid vodíka z reakcií s iónmi železa. Rýchlostné konštanty reakcií lipidových peroxidov s Fe^{2+} a Fe^{3+} výrazne prevyšujú rýchlostné konštanty peroxidu vodíka (Gutteridge 1984a,b). Z uvedených dôvodov sa často pridáva do peroxidačného systému lipofóbny chelátor železa (napr. EDTA, ADP), ktorý zabráni tomu, aby sa ióny železa dostali na miesto peroxidácie lipidov.

Pri rádiolýze vody hydroxylový radikál pôsobí samostatne. Existujú však aj práce, ktoré hovoria o možnom nepriamom pôsobení hydroxylového radikálu v biologických systémoch (Barb a spol. 1951a,b, Youngman a Elstner 1981, Rush a Koppenol 1987, Liochev a Fridovich 1994). Podľa tejto teórie hydroxylový radikál vytvorí rovnovážny komplex so železnatými

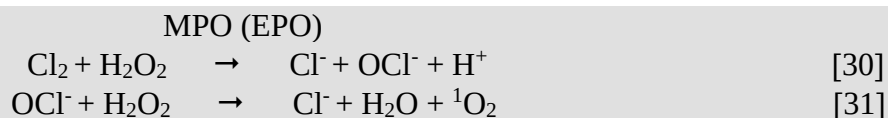
iónmi (tzv. krypto HO·) a tento komplex je zodpovedný za jeho deštruujúci účinok (Youngman a Elstner 1981, Borg a spol. 1984):



Ako prvý popísal takýto mechanizmus Udenfried (1954). Podľa neho takéto látky nazývame Udenfriedove reagenty. Napr. systém Fe^{2+} /kyselina askorbová môže za prítomnosti molekulového kyslíka pôsobiť cez tvorbu hydroxylového radikálu.

Singletový kyslík

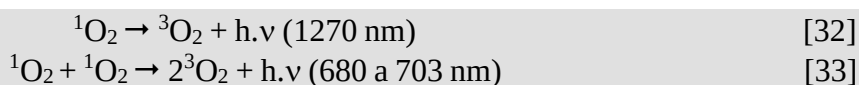
K reaktívnym formám kyslíka patrí aj excitovaná forma molekulového kyslíka - singletový kyslík, ktorý sa nevytvorí v kaskáde elektrónového prenosu v dýchacom reťazci. Jeho tvorba je spojená so samovoľnou dismutáciou superoxidu [1], a s Haberovou a Weissovou reakciou [25]. V neutrofiloch, monocytoch a makrofágoch vzniká prostredníctvom myeloperoxidázy a v eozinofiloch prostredníctvom eozinofilovej peroxidázy (Klebanoff 1974). Tieto peroxidázy katalyzujú reakciu medzi halogenidovým iónom (najčastejšie Cl^-) a H_2O_2 :



Rozlišujeme dve formy singletového kyslíka. $\Sigma^1\text{O}_2$ ($t_{1/2}$ 2×10^{-6} s) má na najvyššej energetickej hladine jeden orbital obsadený dvomi elektrónmi s opačným spinom, kým $\Delta^1\text{O}_2$ ($t_{1/2}$ 10^{-11} s) má na dvoch energeticky najvyšších orbitaloch po jednom elektróne, ktoré majú opačný spin. Δ -singletový kyslík je menej stabilný a pred reakciou so substrátom sa pravdepodobne mení na

Σ -formu (Foote a spol. 1984).

Singletový kyslík môže emitovať fotón a v jednomolekulovej alebo dvojmolekulovej reakcii sa vrátiť na tripletový stav:



Emitované elektromagnetické žiarenie má inhibičný účinok na niektoré enzýmy, ako napr. na NADPH-oxidázu (Hultén a spol. 1999).

Biologický význam singletového kyslíka vychádza z jeho chemickej reaktivity. Je dobrým elektrofilom, ktorý je schopný reagovať s miestami vysokej elektrónovej hustoty (dvojitá a trojitá väzby) na cieľových molekulách, ako sú napr. nenasýtené mastné kyseliny, nukleové kyseliny a aminokyseliny. Napríklad adíciou na dvojitú väzbu podľa charakteru zlúčeniny môže vytvoriť endoperoxid, hydroperoxid, alebo vyvolať fragmentáciu molekúl cez tvorbu dioxetánového medzistupňa.

Zoznam použitej literatúry

1. CZAPSKI, G., ILAN, Y.A.: On the generation of the hydroxylation agent from superoxide radical. Can Haber-Weiss reaction be the source of .OH radicals? Photochem. Photobiol. 28. 1988, s. 651-653
2. HABER, F., WEISS, J.: The catalytic decomposition of hydrogen peroxide by iron salts. Proc. Roy. Soc. A. 147, 1934, s. 332-335

3. HEIM, K.F., THOMAS, G., RAMWELL, P.W.: Superoxide production in the isolated rabbit aorta and the effect of alloxan, indomethacin and nitrovasodilators. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 219, 1991, s. 537-541
4. BABIOR, B.M., KIPNES, R.S., CURNUTTE, J.T.: Biological defense mechanisms: The production by leukocytes of superoxide, a potential bactericidal agent. *J. Clin. Invest.* 52, 1973, s. 741-744
5. ILAN, Y.A., CZAPSKI, G.: The reaction of superoxide radical with iron complexes of EDTA studied by pulse radiolysis. *Biochim. Biophys. Acta*, 498, 1977, s. 386-394
6. BUETTNER, G.R.: The reaction of superoxide, formate radical, and hydrated electron with transferrin and its model compound, Fe(III)-ethylenediamine-N,N'-bis[2-(2-hydroxyphenyl)acetic acid] as studied by pulse radiolysis. *J. Biol. Chem.* 262, 1987, s. 11995-11998
7. FRIDOVICH, I.: Biological effects of the superoxide radical. *Arch. Biochem. Biophys.* 247, 1986, s. 1-11
8. CHANCE, B., SIES, H., BOVERIS, A.: Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol. Rev.* 59, 1979, s. 527-535
9. SCHRAUFSTATTER, I.U., COCHRANE, CH.G.: Oxidants: Types, sources and mechanisms of injury. *The Lung*; Scientific Foundations, Raven Press Ltd., New York, 1991, s. 1803-1810
10. SCHUBERT, J.: Irradiation of food and food-constituents. In: *Proceedings of a panel on improvement of food quality by irradiation*. Vienna: Int'l Atomic Energy Agency 1974, s. 1-38
11. SCHUBERT, J., WATSON, A., BAECKER, J.M.: Formation of a histidine-peroxide adduct by H₂O₂ or ionizing radiation on histidine: Chemical and microbiological properties. *Int. J. Radiat. Biol.* 14, 1968, s. 577-583
12. CHAKRABORTI S., CHAKRABORTI T.: Down-regulation of protein kinase C attenuates the oxidant hydrogen peroxide-mediated activation of phospholipase A₂ in pulmonary vascular smooth muscle cells. *Cellular Signalling* 7, 1995, s.75-83
13. HYSLOP, P.A., HINSHAW, D.B., SCHRAUFSTATTER, I.U., COCHRANE, CH.C., KUNZ, S., VOSBECK, K.: Hydrogen peroxide as a potent bacteriostatic antibiotic: implications for host defense. *Free Rad. Biol. Med.* 19, 1995, s. 31-37
14. ITO Y; NAKASHIMA S; NOZAWA Y: Hydrogen peroxide-induced phospholipase D activation in rat pheochromocytoma PC12 cells: possible involvement of Ca²⁺-dependent protein tyrosine kinase. *J Neurochem* 69, 1997 s. 729-36
15. FINKEL, T.: Oxygen radicals and signaling. *Current Opinion Cell Biol.* 10, 1998, s. 248-253
16. LAD, P.M., GLOVSKY, M.M., RICHARDS, J.H., SMILEY, P.A., BACKSTROM, B.: Regulation of human neutrophil guanylate cyclase by metal ions, free radicals and the muscarinic cholinergic receptor. *Molec. Immunol.* 22, 1985, s. 731-739
17. NATARAJAN, V., TAHER, M.M., ROEHM, B., PARINANDI, N.L., SCHMID, H.H., KISS, Z., GARCIA, J.G.: Activation of endothelial cell phospholipase D by hydrogen peroxide and fatty acid hydroperoxide. *J Biol Chem* 268, 1993a s. 930-937
18. POYNTER, M.E., JANSSEN-HEININGER, Y.M.W., BUDER-HOFFMANN, S., TAATJES, D.A., MOSSMAN, B.T.: Measurement of oxidant-induced signal transduction proteins using cell imaging. *Free Rad. Biol. Med.* 27, 1999, s. 1164-1172
19. PRASAD, R.K., ISMAIL-BEIGI, F.: Mechanism of stimulation of glucose transport by H₂O₂: role of phospholipase C. *Arch Biochem Biophys* 362, 1999 s. 113-22
20. MIN, D.S., KIM, E.G., EXTON, J.H.: Involvement of tyrosine phosphorylation and protein kinase C in the activation of phospholipase D by H₂O₂ in Swiss 3T3 fibroblasts. *J Biol Chem* 273, 1998, s. 29986-29994
21. RASHBA-STEP, J., TATOYAN, A., DUNCAN, R., ANN, D., PUSHPA-REHKA, T.R., SEVANIAN, A.: Phospholipid peroxidation induces cytosolic phospholipase A₂ activity: membrane effects versus enzyme phosphorylation. *Arch Biochem Biophys* 343, 1997 s. 44-54
22. SOHAL, R.S., ALLEN, R.G., NATIONS, C.: Oxidative stress and cellular differentiation. In: *Membrane in cancer cells*, Annals New York Acad. Sci. 551, 1988, s. 59-73

23. SCHUBERT, J., WILMER, J.W.: Does hydrogen peroxide exist „free“ in biological systems? *Free Rad. Biol. Med.* 11, 1991, s. 545-555
24. BURDON, R.H.: Superoxide and hydrogen peroxide in relation to mammalian cell proliferation. *Free Rad. Biol. Med.* 18, 1995, s. 775-794
25. HYSLOP, P.A., HINSHAW, D.B., SCHRAUFSTATTER, I.U., COCHRANE, CH.C., KUNZ, S., VOSBECK, K.: Hydrogen peroxide as a potent bacteriostatic antibiotic: implications for host defense. *Free Rad. Biol. Med.* 19, 1995, s. 31-37
26. SCHUBERT, J., WILMER, J.W.: Does hydrogen peroxide exist „free“ in biological systems? *Free Rad. Biol. Med.* 11, 1991, s. 545-555
27. HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J.M.: Biologically relevant metal ion-dependent hydroxyl radical generation. An update. *FEBS Lett.* 307, 1992, s. 108-112.
28. GUTTERIDGE, J.M.C., SMITH, A.: Antioxidant protection by haemopexin of haem-stimulated lipid peroxidation. *Biochem. J.* 256, 1988, s. 861-865
29. HICKS, M., GEBICKI, J.M.: *FEBS-Letters* 199, 1986, s. 92-94
30. HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J.M.: The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases. *Mol. Aspects Med.* 8, 1985, s. 89-193
31. NATARAJAN, V., SCRIBNER, W.M., TAHER, M.M.: 4-Hydroxynonenal, a metabolite of lipid peroxidation, activates phospholipase D in vascular endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 15, 1993b s. 365-375
32. BARB, W.G., BAXENDALE, J.H., GEORGE, P., HARGRAVE, K.R.: Reactions of ferrous and ferric ions with hydrogen peroxide. Part I. The ferrous iron reaction. *Trans. Faraday Soc.* 47, 1951a, s. 462-500
33. BARB, W.G., BAXENDALE, J.H., GEORGE, P., HARGRAVE, K.R.: Reactions of ferrous and ferric ions with hydrogen peroxide. Part II. The ferric iron reaction. *Trans. Faraday Soc.* 47, 1951b, s. 591-616
34. BORG, D.C., SCHAICH, K.M.: Iron and iron-derived radicals. *Upjohn symposium/Oxygen radicals* 1987, s. 20-26.

Antitrombotiká používané v terapii akútneho koronárneho syndrómu u staršieho diabetika

HRICÁK Vasil¹, VOJTKO Róbert¹

¹Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava

Súhrn

Akútne koronárne syndrómy (AKS) s eleváciou segmentu ST (STEMI) a bez elevácie ST segmentu (NSTEMI), nestabilná angina pectoris (NAP) v elektrokardiografickom (EKG) obraze sú život ohrozujúce klinické stavy. U pacientov s diabetes mellitus (DM) je v porovnaní s nediabetikmi zvýšené riziko úmrtia na kardiovaskulárne ochorenia. DM môžeme charakterizovať ako ochorenie, ktoré je spojené s hyperkoagulačným stavom, s endoteliálnou dysfunkciou a s doštičkovou hyperreaktivitou. Arteriálne tromboembolické príhody sú podstatne viac frekvencované u pacientov s DM oproti chorým bez DM. AKS vyžadujú okrem správnej diagnostiky, stratifikácie rizika ischemických a krvácajúcich komplikácií aj rýchlu antitrombotickú liečbu s vysokou účinnosťou a klinickou spoľahlivosťou. V publikácii sa opieram o literárne údaje a odporúčania odborných mienkotvorných spoločností. Cieľom článku je zhodnotiť farmakologické možnosti liečby AKS u starších pacientov.

Kľúčové slová: antitrombotická liečba, akútny koronárny syndróm, trombóza, diabetes mellitus

Antithrombotic Agents Used in the Treatment of Acute Coronary Syndrome in an Elderly Diabetic Patient

Summary

Acute coronary syndromes (ACS) with ST-segment elevation (STEMI) and non-ST-segment elevation (NSTEMI), unstable angina pectoris in the electrocardiographic (ECG) picture are life-threatening clinical conditions. Patients with diabetes mellitus (DM) have an increased risk of death from cardiovascular diseases compared to non-diabetics. We can characterize DM as a disease that is associated with a hypercoagulable state, with endothelial dysfunction and with platelet hyperreactivity. Arterial thromboembolic events are significantly more frequent in patients with DM compared to patients without DM. In addition to correct diagnosis, risk stratification of ischemic and bleeding complications, ACS require rapid antithrombotic treatment with high efficiency and clinical reliability. In publication, I rely on literary data and recommendations of professional opinion-forming societies. The aim of the article is to evaluate pharmacological options for the treatment of ACS in elderly patients.

Keywords: antithrombotic treatment, acute coronary syndrome, thrombosis, diabetes mellitus

Úvod

Hlavnými hráčmi vzniku AKS sú najmä poškodený endotel a aktivované krvné doštičky-trombocyty. Napriek doterajšej mono alebo duálnej protidoštičkovej liečbe sa u diabetikov vyskytujú trombotické príhody, či už v skoršom alebo neskoršom horizonte častejšie ako u nediabetikov. Inými slovami povedané úmrtnosť, infarkt myokardu, trombóza v stente a

opakované hospitalizácie pacientov, s AKS ostávajú neuspokojivo znížené (Bonello et al., 2015).

Klopidogrel

Klopidogrel stále zostáva súčasťou liečebného armamentária nielen pri stabilnej forme ischemickej choroby srdca liečenej angioplastikou s/bez stentu, ale aj v rámci akútneho koronárneho syndrómu (AKS) s jednoduchým pravidlom: všade tam, kde nie je možné z akýchkoľvek dôvodov podať nové protidoštičkové lieky, ako sú prasugrel alebo tikagrelor, je indikovaný klopidogrel, pokiaľ nemá absolútnu kontraindikáciu. Okrem toho je klopidogrel indikovaný aj v dlhodobej liečbe pacientov s kardiovaskulárnym ochorením v prípade, že majú alergiu alebo intoleranciu na aspirín. Klopidogrel má prednosť najmä u starších pacientov (≥ 80 rokov) (Collet et al., 2013).

Klopidogrel zostáva taktiež štandardnou liečbou v kombinácii s aspirínom pri fibrinolytickej reperfúzne liečbe STEMI. Naďalej sa používa aj v situáciách, kde je potrebná antikoagulačná liečba warfarínom, dabigatranom, rivaroxabanom, apixabanom či edoxabanom (Siller-Matula et al., 2007).

Prasugrel

Prasugrel bol zavedený do klinickej praxe na základe výsledkov kľúčovej klinickej štúdie TRITON-TIMI 38, ktorá zahŕňala viac ako 13 000 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (STEMI, NSTEMI, NAP) liečených perkutánnou koronárnou intervenciou (PKI). V tejto štúdii sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť prasugrelu oproti klopidogrelu, pričom obe liečivá sa podávali v kombinácii s aspirínom. Primárny klinický endpoint, kombinujúci kardiovaskulárnu mortalitu, nefatálny infarkt myokardu a nefatálnu cievnu mozgovú príhodu, bol signifikantne znížený v prasugrelovej skupine (9,9 % vs. 12,1 %, $p < 0.001$). Tento benefit bol pozorovaný už po troch dňoch liečby a pretrvával počas celej 15-mesačnej štúdie. Navyše, prasugrel významne redukoval riziko trombózy v stente (0,88 % vs. 2,03 %, $p < 0.001$), pričom tento prínos bol obzvlášť výrazný u diabetikov so STEMI liečených intervenčne.

Prasugrel je tienopyridín, ktorý sa ireverzibilne viaže na receptor P2Y₁₂ a tým inhibuje ADP-sprostredkovanú agregáciu trombocytov. Rovnako ako klopidogrel, aj prasugrel je proliek, avšak na jeho aktiváciu postačuje iba jedna metabolická cesta, zatiaľ čo klopidogrel potrebuje dve. Výhodou prasugrelu je jeho konzistentný protidoštičkový efekt s rýchlym nástupom účinku – do 30 až 45 minút po podaní nasycovacej dávky 60 mg perorálne, pričom udržiavacia dávka je 10 mg denne.

Z terapeutického hľadiska je prasugrel liekom prvej voľby u diabetikov s akútnym koronárnym syndrómom (STEMI, NSTEMI), ktorí sú liečení PKI s implantáciou stentu a neboli predliečení klopidogrelom. Štandardne sa odporúča 12-mesačná duálna antiagregačná terapia (prasugrel + aspirín) po PKI so stentom, ak neexistujú kontraindikácie. Prasugrel však nie je indikovaný pri konzervatívnom manažmente AKS, keďže v štúdii TRILOGY-ACS nepreukázal lepšiu účinnosť oproti klopidogrelu u konzervatívne liečených pacientov.

Použitie prasugrelu je kontraindikované u pacientov vo veku ≥ 75 rokov, u pacientov s anamnézou ischemickej alebo krvácavej cievnej mozgovej príhody alebo tranzitórnej ischemickej príhody (TIA). Osobitnú opatrnosť si vyžaduje jeho podanie pacientom s hmotnosťou pod 60 kg, najmä ženám, keďže v tejto skupine nebol zaznamenaný čistý klinický benefit. Ak je pacient s AKS starší ako 75 rokov a váži menej ako 60 kg, podávanie prasugrelu sa neodporúča, pričom v takýchto prípadoch môže byť vhodnou alternatívou tikagrelor.

V prípade plánovanej chirurgickej operácie je potrebné prasugrel, rovnako ako klopidogrel, vysadiť minimálne 7 dní vopred. Prasugrelová terapia prináša ešte väčší benefit u

diabetikov, kde došlo k zníženiu primárneho klinického endpointu o 28 %, oproti 13 % u nediabetikov, a to bez významného zvýšenia krvácajúcich komplikácií (2,6 % vs. 2,5 %, $p = 0.81$). Najväčší klinický prínos bol zaznamenaný u pacientov so STEMI liečených primárnou PKI a u pacientov s NSTEMI liečených PKI so stentom.

Tikagrelor

Tikagrelor je moderný inhibítor $P2Y_{12}$ receptorov, ktorého účinnosť a bezpečnosť boli potvrdené v rozsiahlej klinickej štúdii PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcome) (James et al., 2010). Táto multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia porovnávala vplyv kombinácie tikagrelor + aspirín oproti klopidoogrel + aspirín na výskyt závažných kardiovaskulárnych príhod (úmrtie, infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda) u hospitalizovaných pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS), a to bez ohľadu na predchádzajúce predliečenie klopidoogrelom. Výsledky jednoznačne preukázali významnú superioritu tikagreloru oproti klopidoogrelu, pričom došlo k signifikantnému zníženiu primárneho endpointu (kardiovaskulárna mortalita, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna cievna mozgová príhoda) 9,8 % vs. 11,7 % ($p < 0,001$). Tento priaznivý efekt sa prejavil už v krátkom čase a pretrvával počas celých 12 mesiacov trvania štúdie.

Čo je pozoruhodné, tikagrelor viedol aj k významnému zníženiu celkovej úmrtnosti zo všetkých príčin o 22 % ($p = 0,0003$), a to nezávisle od zníženia kardiovaskulárnej mortality (4 % vs. 5,1 %, $p = 0,001$), infarktu myokardu (5,8 % vs. 6,9 %, $p = 0,05$) a trombóz v implantovanom stente (o 33 %). Tento prínos bol pozorovaný u pacientov liečených konzervatívne aj invazívne. Liečbou tikagrelorom profitovali všetky sledované podskupiny pacientov vrátane diabetikov, pacientov s obličkovou nedostatočnosťou, pacientov po TIA, pacientov vo veku nad 75 rokov, a to bez zvýšenia veľkého krvácania (Grant et al., 2007; James et al., 2010; Steg et al., 2010).

Na rozdiel od prasugrelu, tikagrelor reverzibilne inhibuje $P2Y_{12}$ receptor, čím dochádza k potlačeniu aktivácie a agregácie trombocytov. Má krátky eliminačný polčas, preto je po nasycovacej perorálnej dávke 180 mg potrebné pokračovať v dávkovaní 2×90 mg denne. Výhodou reverzibility účinku je možnosť rýchleho vysadenia pri nutnosti chirurgického zákroku alebo pri závažnom krvácaní. Optimálne je vysadiť tikagrelor 5 dní pred operáciou, avšak v naliehavých situáciách postačuje 72 hodín (Steg et al., 2010).

Tikagrelor nepatrí do skupiny tienopyridínov (kam patrí klopidoogrel, prasugrel a tiklopidín), ale patrí do novej chemickej triedy cyklopentyl-triazolo-pyrimidínov. Tento fakt je dôležitý v klinickej praxi, pretože tikagrelor môžu užívať pacienti s alergiou na tienopyridíny.

Tikagrelor má rýchly nástup účinku – už do 60 minút po prvej dávke 180 mg, zatiaľ čo klopidoogrel dosahuje plný účinok až po 2–4 hodinách po nasycovacej dávke 600 mg. Okrem svojej vysokej účinnosti a priaznivého bezpečnostného profilu významne znižuje nielen kardiovaskulárnu mortalitu, ale aj celkovú mortalitu (Storey et al., 2010).

Tikagrelor je liek prvej voľby u pacientov s AKS (STEMI, NSTEMI, NAP), bez ohľadu na prítomnosť diabetu. Je preferovaným antiagregačným liekom u pacientov s konzervatívnym manažmentom AKS a pri PKI, kde je prasugrel kontraindikovaný. Vhodný je aj u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou (klírens ≤ 60 ml/min) a u diabetikov s renálnym postihnutím. Pri indikovaných pacientoch môže byť podávaný až 36 mesiacov v dávke 2×60 mg denne (štúdia PEGASUS-TIMI 54).

Tikagrelor je kontraindikovaný pri krvácaní do CNS v anamnéze a u pacientov s dnovou nefropatiou, keďže môže zvyšovať hladinu kyseliny močovej.

Medzi nežiaduce účinky patrí prechodná dýchavica (dyspnoe), ktorá zvyčajne nevyžaduje vysadenie liečby, ale opatrnosť je potrebná u pacientov s astmou alebo CHOCHP. Bradykardia a asymptomatické komorové pauzy sa vyskytujú častejšie ako pri klopido-grele, ale bez klinicky významných dôsledkov. Tikagrelor interaguje s CYP3A4, preto sa neodporúča kombinácia so silnými inhibítormi (ketokonazol, ritonavir) ani induktormi (rifampicín, karbamazepín). Tiež sa neodporúča podávať so simvastatínom vo vyšších dávkach. Pri súbežnom užívaní digoxínu je potrebné monitorovať jeho hladiny. Na rozdiel od klopido-grelu však neinteraguje s inhibítormi protónovej pumpy.

V klinickej praxi sa využíva aj intravenózný inhibítor P2Y₁₂ – kangrelor, ktorý má okamžitý nástup účinku. Podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) má tikagrelor prednosť pred klopido-grelom, ak nie sú kontraindikácie. Manažment protidoštičkovej liečby patrí do kompetencie kardiológa.

Záver

Záverom je potrebné zdôrazniť, že okrem liečby rizikových faktorov je u diabetika taktiež dôležitá optimálna kontrola hyperglykémie, ktorá je zodpovedná napr. za hyperglykáciu proteínov včítane proteínov doštičkových membrán. Aj novšia protidoštičková liečba je len snahou o spomalenie a tlmenie vysokej doštičkovej hyperreaktivity diabetického pacienta, ktorý je denne vystavený svojmu protrombotickému prostrediu. Inak povedané, stabilizácia, zníženie až eliminácia prehlbovania endotelovej dysfunkcie u diabetika je kľúčovou požiadavkou komplexného manažmentu (Ibanez et al. 2017; Lowenstein, Severe; 2020).

Použitá literatúra

1. Bonello L, Tantry U, Marcucci R et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:919-933.
2. Collet J, Hulot J, Pena A et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309-317.
3. Cosentino F, Grant P et al. ESC guidelines on Diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2019 - doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
4. El-Menyar, A, Suwaidi J, Holmes D. Use of drug-eluting stents in patients with coronary artery disease and renal insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 165-171.
5. Grant P.J. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007;262:157-172.
6. Hricák V, Fridrich V, Studenčan M. Komentár k odporúčaniam Európskej kardiologickej spoločnosti pre akútne koronárne syndrómy bez perzistujúcej elevácie ST. *Cardiology Lett* 2012;21:95-97.
7. Hricák V. Akútne koronárne syndrómy: treba zmeniť klasickú protidoštičkovú liečbu na novú? Benefit, riziko a ako? *Cardiology Lett* 2016;25:389-391.
8. Ibanez B, James S et al. ESC guidelines for management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2017; doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
9. James S, Angiolillo D, Cornel J et al. Ticagrelor vs clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from PLATO trial. *Eur Heart J* 2010;31:3006-3016.
10. James S, Budaj A, Aylward P et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the PLATO trial. *Circulation* 2010; 122:1056-1067.
11. James S, Storey R, Khurmi N et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke and transient ischemic attack. *Circulation* <http://circ.ahajournals.org/content/early/2012/05/07/CIRCULATIONAHA.111.082727>
12. Lowenstein C, Solomon S. Severe COVID-19 is a microvascular disease. *Circulation* 2020;142:1609-1611.
13. Roe M, Armstrong P, Fox K et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012; doi:10.1056/NEJMoa1205512.

14. Roffi M, Patrono C et al. ESC guidelines for management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2015 – doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
15. Serebruany V, Steinhubl S, Berger P et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:246-251.
16. Siller-Matula J, Schror K, Wojta J et al. Thienopyridines in cardiovascular disease: focus on clopidogrel resistance. *Thromb Haemost* 2007;97:385-393.
17. Steg P, James S, Harrington R et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a PLATO trial subgroup analysis. *Circulation* 2010;122:2131-2141.
18. Storey R, Bliden K, Patil S et al. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel or placebo in the ONSET/OFFSET study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:185-193.
19. Studenčan M, Hricák V, Kovář F a spol. Manažment akútnych koronárnych syndrómov na Slovensku 2015. Aktuálne analýzy registra SLOVAKS – 3. *Cardiology Lett* 2017;26:125-137.
20. Studenčan M, Hricák V, Kovář F a spol. Včasný manažment akútneho infarktu myokardu s eleváciami ST na EKG (STEMI). Odporúčania Slovenskej kardiologickej spoločnosti a Spoločnosti urgentnej medicíny a medicíny katastrof. *Cardiology Lett* 2013;22:85-93.
21. Szummer K, Montez-Rath M, Alfredsson J et al. Comparison between ticagrelor and clopidogrel in elderly patients with an acute coronary syndrome. *Circulation* 2020, 142:1700-1708.
22. Wallentin L, Becker R, Budaj A et al. The PLATO investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-1057.
23. Watala C. Blood platelet reactivity and its pharmacological modulation in (people with) diabetes mellitus. *Curr Pharmaceut Design* 2005;11:2331-2365.
24. Wiviott S, Braunwald E, Angiolillo D et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel – Thrombolysis in Myocardial infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626-1636.
25. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.

Syndróm karpálneho tunela – najčastejšia úžinová neuropatia

Ivan HULÍN¹, Patrik HUDEC¹, Mária MASARYKOVÁ², Miroslav MENDEL¹, Drahomír PALEŇČÁR¹

¹Klinika plastickej, rekonštrukčnej a estetickej chirurgie LFUK a UNB, 826 06 Bratislava, Ružinovská 6

²Fyziatricko-rehabilitačné oddelenie UNB, 826 06 Bratislava, Ružinovská 6

Súhrn

Syndróm karpálneho tunela (SKT) je najčastejšie diagnostikovanou úžinovou neuropatiou, ktorá postihuje nervus medianus v oblasti karpálneho kanála. Ochorenie sa prejavuje bolesťou, parestéziami a progresívnou svalovou slabosťou, pričom môže viesť k významnému funkčnému obmedzeniu ruky. Presná etiológia SKT je multifaktoriálna a zahŕňa mechanické, metabolické, zápalové a hormonálne faktory. Diagnostika je založená na klinickom vyšetrení, provokačných testoch a elektrofyziologických metódach, pričom v posledných rokoch sa čoraz viac uplatňujú aj zobrazovacie techniky ako ultrasonografia a magnetická rezonancia. Liečba SKT závisí od závažnosti symptómov a môže byť konzervatívna alebo chirurgická. Konzervatívne metódy zahŕňajú imobilizáciu zápästia, farmakoterapiu, injekčnú aplikáciu kortikosteroidov a rehabilitačné postupy. Chirurgické riešenie spočíva v uvoľnení karpálneho tunela, ktoré sa vykonáva buď otvorenou technikou, alebo miniinvazívnou endoskopickou metódou. Prognóza pacientov závisí od dĺžky trvania kompresie a rozsahu poškodenia nervu, pričom včasná diagnostika a správne zvolená liečba výrazne zlepšujú výsledky.

Kľúčové slová: syndróm karpálneho tunela, neuropatia, diagnostika, elektrofyziológia, chirurgická liečba, konzervatívna liečba

Carpal Tunnel Syndrome – The Most Common Entrapment Neuropathy

Summary

Carpal tunnel syndrome (CTS) is the most frequently diagnosed entrapment neuropathy, affecting the median nerve as it passes through the carpal tunnel. This condition is characterized by pain, paresthesia, and progressive muscle weakness, leading to significant functional impairment of the hand. The etiology of CTS is multifactorial, involving mechanical, metabolic, inflammatory, and hormonal factors. Diagnosis relies on clinical evaluation, provocation tests, and electrophysiological methods, while advanced imaging techniques such as ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI) are increasingly utilized. The treatment approach for CTS depends on symptom severity and can be conservative or surgical. Conservative management includes wrist immobilization, pharmacological therapy, corticosteroid injections, and rehabilitation techniques. Surgical intervention involves carpal tunnel release, performed either through an open or minimally invasive endoscopic approach. Patient prognosis is largely dependent on the duration and severity of nerve compression, with early diagnosis and appropriate treatment significantly improving outcomes.

Keywords: carpal tunnel syndrome, neuropathy, diagnostics, electrophysiology, surgical treatment, conservative treatment

Úvod

Syndróm karpálneho tunela patrí svojim častým výskytom a trýznivou symptomatológiou medzi najznámejšie útlakové neuropatie. Vedecká a odborná literatúra pojednávajúca o probléme syndrómu karpálneho kanála nie je okrajovou záležitosťou medicínskej spisby. Informácií v písanej forme je možno aj viac ako by bolo únosné. Neprekvapuje nás, ak sa hodnotenia úspechov a neúspechov liečby syndrómu karpálneho kanála stávajú predmetom komplexných hodnotení takých inštitúcií, ako je napríklad Mayo Clinic. Syndróm karpálneho kanála a „jeho riešenia sú zachytené“ v odbornej spisbe od začiatku 20 storočia.

Kompresia n. medianus po fraktúrach distálnej časti rádia bola lekárom známa veľmi dávno. Paget ju podrobne opísal r. 1856. Diagnózu syndrómu karpálneho kanála opísal r. 1880 James Putman z Bostonu. Bolo to v skupine pacientov, ktorých symptómy poukazovali na kompresiu nervus medianus. V tejto práci neanalyzoval príčiny kompresie. O niekoľko rokov neskôr Schulz r. 1893 zaviedol termín akroparestézia. Týmto termínom označoval senzitívne symptómy pri absencii motorického deficitu. Príznaky syndrómu karpálneho kanála, najmä s postihnutím motorickej zložky sa v tých časoch opisovali aj ako neuritída motorickej vetvy n. medianus zapríčínujúca atrofiu tenaru. Nepretržite sa hľadali príčiny klinických prejavov syndrómu karpálneho kanála. Marie a Fox r. 1913 prezentovali správu o izolovanej atrofii tenaru nervového pôvodu na základe nálezov pri autopsii. Opísali kompresiu medianu pod transversálnym karpálnym ligamentom a uzlovité zhrubnutie medianu proximálne od ligamenta. Histologicky zistili zjazvovatenie nervu. V tejto správe vyslovili predpoklad, že skorá diagnóza a prerušenie ligamenta môžu byť prevenciou vývoja tohto ochorenia. Napriek týmto zisteniam boli senzitívne a motorické symptómy dlhú dobu pripisované kompresii nervu na úrovni plexus brachialis [18].

Významným medzníkom bolo Lermonthom r. 1932 urobené prvé chirurgické prerušenie transversálneho karpálneho ligamenta u pacientky s posttraumatickou artritídou zápästia. Až r. 1946 bolo opísané uvoľnenie karpálneho kanála pri tzv. „spontánnej (netraumatickej) kompresii“ medianu. Phalen r. 1950 opísal test flexie zápästia, ktorý doteraz nesie jeho meno. Podľa Phalena idiopatický syndróm karpálneho kanála neexistuje bez príčiny. Jeho príčinou je vo väčšine prípadov tenosynovitída šliach flexorov. O sedem rokov neskôr, r. 1957 odporúča lokálnu aplikáciu, injikovanie steroidov na liečbu tenosynovitídy. V tom istom čase sa objavili správy o použití elektrofyziologického testu na určenie lokalizovaného spomalenia nervového vedenia u pacienta s chronickou kompresiou n. medianus v zápästí [38].

Extenzia problémov syndrómu karpálneho kanála v súčasnosti

Syndróm karpálneho kanála je v súčasnosti predmetom záujmu mnohých odborov v medicíne. Extenzia pohľadov a zisťovania nových vzťahov je zaujímavá. V mnohom však problém neposúva k riešeniu ale viac poukazuje na zložitosť. Objavilo sa niekoľko prác, ktoré sa zaoberajú syndrómom karpálneho kanála ako možnou asociáciou syndrómu a HIV infekcie [28]. Mohlo by sa zdať, že tieto problémy sú až príliš vzdialené od terapeutických postupov, ktoré „využíva“ chirurgický odbor“, ktorým je platická chirurgia. Opísaní pacienti boli liečení vysokoúčinnou antivírusovou terapiou, ktorej súčasťou bolo podávanie inhibítorov proteáz s dlhodobým pôsobením. Na riešenie je tu predložený problém HIV infekcie, antivírusovej liečby a aplikácie inhibítorov proteáz. Samotná antivírusová liečba vyvoláva obraz rôznych porúch periférneho nervového systému. Aj aplikácia inhibítorov proteáz sa však môže podieľať na objavení sa syndrómu karpálneho kanála. Antivírusová liečba vyvoláva lipodystrofiu a ukladanie myxedematózneho materiálu do periférnych nervov. Uvedené skutočnosti poukazujú na známe, ale aj doteraz nepoznané vzťahy medzi celkovým a lokálnym.

Hemodialýza pri insuficiencii obličiek je štandardnou liečbou. Pacienti sú dlhodobo hemodialyzovaní, čo sa považuje za všeobecný, medicínsky a aj technický úspech. Títo pacienti sú však vystavení riziku vzniku syndrómu karpálneho kanála. Detailné štúdie priniesli nielen informácie o incidencii syndrómu karpálneho kanála, ale aj o možných príčinách jeho vzniku u dlhodobo dialyzovaných pacientov. Pri sledovaní hladín β_2 – mikroglobulínu sa zistilo, že vysoká hladina je spojená s častým výskytom syndrómu karpálneho kanála u dialyzovaných pacientov. β_2 mikroglobulín je súčasťou amyloidových fibríl, ktoré sa tvoria v tkanivách bohatých na kolagén. Dlhodobo dialyzovaní pacienti s rizikom vzniku syndrómu karpálneho kanála mali plazmatickú hladinu nad 20 mg/l. U zdravých hladina neprevyšuje hodnotu 3 mg/l. Nie je bez zaujímavosti, že dialyzovaní pacienti s diabetes mellitus sa neodlišovali od ostatných dialyzovaných [19].

Iná a veľmi prekvapujúca situácia vznikla u pacientov s diabetes mellitus, u ktorých sa uskutočnila kombinovaná transplantácia – pankreas + oblička. Po 3 až 4 rokoch po transplantácii sa u 33 % pacientov vyvinul syndróm karpálneho kanála. Sledovanie robili u 58 pacientov [30]. Progresia syndrómu karpálneho kanála nebola vo vzťahu so zhoršujúcou sa polyneuropatiou ani vo vzťahu k zhoršujúcej sa funkcii transplantátov. Na zložitost', ktorá existuje pri syndróme karpálneho kanála poukazujú viaceré sledovania. U pacientov, u ktorých bola diagnostikovaná akromegália a dokázaný adenóm hypofýzy sa syndróm karpálneho kanála vyskytoval u 64 % pacientov (u 32 z 50). Všetci podstúpili trasnazálnu adenotómiu. Jeden týždeň po operácii sa normalizovala alebo výrazne znížila hladina rastového hormónu. U tých, ktorí mali diagnostikovaný syndróm karpálneho kanála pred operáciou sa s normalizáciou hladiny rastového hormónu zvýšila senzitivita, ustúpili klinické symptómy a elektrofyziológické meranie distálnej latencie sa zlepšilo. Zlepšenie v uvedených sledovaniach sa zistilo u 43 % pacientov zo skupiny so syndrómom karpálneho kanála. Na vzťah akromegálie so syndrómom karpálneho kanála môže poukazovať bilaterálna symptomatológia. Pozoruhodné je to, že u niekoľkých pacientov z tejto skupiny bolo objavenie sa syndrómu karpálneho kanála prvým symptómom, ktorý viedol k diagnostike akromegálie [39].

Opakovane sa potvrdila familiálna forma syndrómu karpálneho kanála. Dost' prekvapujúcim je najnovšie zistenie vyššieho výskytu syndrómu karpálneho kanála u žien s makromastiou. Predtým sa tento vzťah nepotvrdil. Výskyt syndrómu karpálneho kanála nekoreloval s celkovou hmotnosťou alebo s body mass indexom. Objem hrudníka bol v najtesnejšej pozitívnej korelácii s jeho prítomnosťou [40].

Anatomická lokalizácia a štrukturálny substrát pre „vznik“ syndrómu karpálneho kanála

N. medianus je tvorený koreňmi C5, C6, C7, C8, Th1. Menšie množstvo vlákien môže vychádzať aj z C4 a Th2. N. medianus má teda najširšie miechové zastúpenie zo všetkých nervov hornej končatiny. Vzniká vysoko v axille spojením dvoch zväzkov. Prvý vychádza z laterálneho fascikulu ramenného pletenca (C5-7). Druhý vychádza z mediálneho fascikulu (C8 – Th1). Laterálna časť je hrubšia a sleduje a. axillaris. Ventrálne od nej sa spoja a sledujú a. brachialis do lakt'ovej jamky. Tu sa nerv zanoruje do hĺbky medzi hlavy m. pronator teres a potom medzi m. flexor dig. superficialis a profundus. Na povrch sa dostáva až v dolnej tretine predlaktia, kde sa vynoruje mediálne spod šľachy m. flexor carpi radialis, mierne laterálne od šľachy m. palmaris longus. V oblasti predlaktia sú spojky n. medianus s n. ulnaris. Anastomóza vo výške dolnej tretiny predlaktia je štandardná (Martin-Gruberova anastomóza). Na zápästí prebieha nerv cez karpálny kanál. Vo výške báz metakarpálnych kostí sa medianus delí na digitálne nervy.

Volárne rádiokarpálne ligamentum a volárne ligamentózne spoje medzi karpálnymi kosťami vytvárajú spodinu karpálneho kanála. Transverzálne karpálne ligamentum je hrubý fibrózny pruh, vytvárajúci oblúk ponad konkávny povrch karpálnych kostí, upínajúci sa na radiálnu stranu tuberozity os scaphoideum a časti os trapezium a na ulnárnej strane na os pisiforme a na hamulus ossis hamati. Ligamentum dotvára tunel, cez ktorý prechádzajú šľachy flexorov a nervus medianus. N. medianus zvyčajne leží povrchovo, priamo pod transverzálnym karpálnym ligamentom. Približne 5 cm proximálne od prednej zápästnej ryhy odstupuje z medianu palmárna kožná vetva, ktorá inervuje kožu v proximálnej oblasti dlane. Za ligamentom sa nerv delí na motorickú vetvu k thenarovému svalstvu kde inervuje m. opponens pollicis, flexor pollicis brevis, abductor pollicis brevis a spoločné digitálne nervy, ktoré senzitivne inervujú palec, 2. a 3. prst a radiálnu polovicu 4. prsta. motoricky inervuje aj 2 radiálne lumbrikálne svaly.

Lanz [23] klasifikoval anatomické variácie medianu do štyroch podskupín:

1. variácie v priebehu tenarovej vetvy medianu,
2. akcesórne variácie tenarovej vetvy v distálnej časti karpálneho kanála,
3. vysoké delenie medianu,
4. akcesórne vetvy proximálne od karpálneho kanála.

Normálny priebeh motorickej vetvy medianu do tenarového svalstva. Tu inervuje abductor pollicis brevis, opponens pollicis a povrchovú hlavu flexor pollicis brevis. Jeho priebeh je extraligamentózny rekurentný s odstupom od hlavného kmeňa medianu tesne distálne od transverzálneho karpálneho ligamenta. Takýto priebeh sa vyskytuje asi u polovice všetkých sledovaných ľudí.

Ďalšia najčastejšie sa vyskytujúca variácia motorickej vetvy je subligamentózne delenie, pri ktorej rekurentná vetva odstupuje pod transverzálnym karpálnym ligamentom. Prebieha tesne vedľa hlavného kmeňa a potom klasicky rekurentným priebehom distálne od transverzálneho karpálneho ligamenta do tenarového svalstva. Táto variácia sa vyskytuje asi v jednej tretine prípadov.

Tretia, najčastejšia variácia priebehu motorickej vetvy je priebeh transligamentózny. V tomto prípade motorická vetva odstupuje z hlavného kmeňa pod transverzálnym karpálnym ligamentom a pri jej priebehu do tenarového svalstva preráža karpálne ligamentum vo vzdialenosti 2 až 6 milimetrov od jeho distálnej hranice. Zostávajúce variácie v priebehu tenarovej vetvy medianu sú extrémne vzácne. [12].

Druhou skupinou variácií sú rôzne akcesórne vetvy, ktoré inervujú tenarové svalstvo. Považujú sa za zriedkavé.

Vysoké vetvenie medianu môže začínať v proximálnej alebo strednej tretine predlaktia, vetvy obyčajne idú paralelne s nervom. Medianus aj s motorickou vetvou prechádzajú popod karpálne transverzálne ligamentum a potom sa vetvia na zvyčajné vetvy. Peroperačné rozpoznanie tejto variácie obyčajne nerobí väčšie problémy.

Posledná skupina klasifikácie anatomických variácií medianu v oblasti karpálneho kanála zahŕňa akcesórne vetvy medianu do tenarového svalstva proximálne od transverzálneho karpálneho ligamenta. Tieto vetvy môžu prebiehať povrchovejšie od transverzálneho karpálneho ligamenta, odstupujúc z hlavného kmeňa nervu proximálne od karpálneho kanála, neskôr sa pripoja k hlavnému kmeňu distálne od ligamenta, aby sa znova vetvili a prebiehali do tenarového svalstva.

Vo všetkých svaloch tenaru je možnosť diploneurálnej inervácie. M. flexor pollicis brevis môže byť inervovaný v oboch hlavách v 20 – 40 % z oboch nervov (medianus a ulnaris). M. opponens pollicis v 20 % a m. adductor pollicis v 10 – 100%.

Palmárna kutánná vetva n. medianus

Palmárna kutánná vetva odstupuje z n. medianus v distálnej tretine predlaktia, prebieha dole, pozdĺž hlavného kmeňa medianu, preráža fasciu predlaktia, volárne karpálne ligamentum, alebo dokonca aj transverzálne karpálne ligamentum a potom sa delí na mediálnu a laterálnu vetvu v oblasti dlane. Prebieha ulnárne a supeficiálne od flexor carpi radialis. Vstupuje do krátkeho kanála vo volárnom karpálnom ligamente, na konci ktorého sa delí na uvedené vetvy. Nerv senzitivne zásobuje 2/5 radiálnej strany dlane a eventuálne aj časť tenarovej eminencie. Existuje veľa variácií odstupe – od hornej hranice distálnej tretiny predlaktia až po oblasť karpu.

Poškodenie je vo väčšine prípadov iatrogénne počas chirurgického výkonu. Môže dôjsť ku kompresívnej neuropatii palmárnej kutánnnej vetvy v jej tuneli vo volárnom karpálnom ligamente.

Variácie svalov a šliach v karpálnom kanáli

Do karpálneho kanála môže v niektorých prípadoch zasahovať bruško svalov povrchových flexorov. Na týchto šľachách môže byť interponované akcesórne svalové bruško v časti prechádzajúcej karpálnym kanálom. Akcesórne lumbrikálne šľachy môžu odstupovať od povrchových flexorov. Takisto môžu byť prítomné akcesórne svaly odstupujúce z antebrachiálnej fascie, alebo šľachy m. palmaris longus.

Príčiny a podmienky vzniku syndrómu karpálneho kanála

Karpálny kanál je prirodzené zúžené miesto, cez ktoré prechádza n. medianus. Z anatomickej stránky je to otvorený kompartment. Z funkčného hľadiska je to uzavretý priestor. O uzavretom kompartmente svedčí okrem iného aj to, že v tomto priestore sa udržiava tlak na úrovni 13 mmHg. Pri syndróme karpálneho kanála sa výrazne zvýši. Dosahuje hodnoty až 30 mmHg. Ak vznikne disproporcía medzi veľkosťou tohto priestoru a jeho obsahom, tak sa zvýši tlak v tomto kompartmente, v karpálnom kanáli. N. medianus ako jemná štruktúra je pri zvýšení tlaku „postihnutý najskôr“. Objavia sa zmeny funkcií ako následok zvýšenia tlaku v tomto priestore.

Disproporcía medzi veľkosťou priestoru a jeho obsahom môže byť následkom zmien štruktúr, ktoré ohraničujú tento priestor. Zúženie stien je jedným faktorom a zväčšenie obsahu je druhým faktorom. V oboch prípadoch sa zvýši tlak. Treba však poznamenať, že iba zriedkavo existuje iba jeden faktor, ktorý by bol zodpovedný za zvýšenie tlaku v karpálnom kanáli. V konečnom dôsledku za kompresívne poškodenie n. medianus „zodpovedá“ zvýšenie tlaku. Vo výrazne väčšom počte prípadov ide o kombináciu dvoch alebo kumuláciu viacerých faktorov, ktoré zodpovedajú za zvýšenie tlaku v karpálnom kanáli.

Príčiny, ktoré vedú ku klinickej manifestácii syndrómu karpálneho kanála by sme mohli rozdeliť do niekoľkých skupín. Ako príčiny mechanickej povahy sa často uvádzajú vibrácie [24] ale aj anatomicke zmeny, ako sú následky zlomenín. Veľmi častými príčinami sú zápalové procesy. Medzi tieto sa zaraďuje nešpecifická tenosynovitída, reumatoidná artritída, Sjogrenov syndróm a iné zápalové choroby kĺbov. Medzi infekčnými príčinami dominuje septická tenosynovitída, mykobakteriálna infekcia a borrelióza. Príčiny, ktoré primárne spôsobujú zmeny metabolizmu sú tri. Najčastejšie to býva diabetes mellitus, potom hyper a hypotyreoidizmus a naostatok akromegália. Ako anatomicke príčiny, ktoré nie sú následnými

poúrazovými príčinami sa uvádzajú anomálie šliach, hypertrofia svalov, cysty a anomálie ciev. Medzi kongenitálnymi sú to vrodené choroby kostí a teaurizmozý. Vaskulárne príčiny zahŕňujú následky trombózy, vaskulitídy, hemorágie a aneurizmy. Špecifickými príčinami bývajú lipómy, fibrómy alebo osteochondróza. Skupinu príčin, ktoré sa nedajú zaradiť medzi predchádzajúce tvoria – gravidita, antikoncepcia, menopauza, hemodialýza, amyloidóza, paraplégia a idiopatická torzná dystónia [17].

Chirurgické riešenie je faktorom, ktorý robí nepriamu selekciu pacientov so syndrómom karpálneho kanála. S mnohými pacientmi, ktorí trpia na základnú chorobu značnej intenzity a rozsahu alebo polymorbiditou sa chirurg nemusí „stretnúť“. Z tohto dôvodu sa v ďalšom sústreďíme na okruh problémov, ktoré „sa dostávajú“ do chirurgickej starostlivosti.

Poruchy paratenonia

Zhrubnutie paratenonia je najčastejšou príčinou syndrómu karpálneho kanála, vyvolaného zväčšením obsahu karpálneho kanála. Príčina zhrubnutia môže byť rôzna a zahŕňa chronickú nešpecifickú tenosynovitídu, chronické špecifické zápaly a akútnu pyogénnu infekciu.

Chronická nešpecifická tenosynovitída - idiopatický syndróm karpálneho kanála

Idiopatický syndróm karpálneho kanála je najčastejšou formou. Zhrubnutie paratendinózneho tkaniva okružujúceho šľachy hlbokých flexorov vedie ku kompresii nervu. Najčastejšie ide o fibrotické zhrubnutie so zvýšeným množstvom kolagénnych vlákien s chronickým edémom, alebo fibrinoidným opuchom a hyalinnou alebo mukoidnou degeneráciou. Proliferácia mezenchymálnych buniek môže viesť k fibróze. Môže byť prítomný nálež polymorfonukleárných leukocytov ako prejav sprevádzajúci zápalovú reakciu.

Idiopatický syndróm karpálneho kanála sa vyskytuje veľmi často u žien v piatom a šiestom decénií a preto sa predpokladá vplyv hormonálnych faktorov, ako je pokles hladiny estrogénov. Všeobecne vplyv veku na vznik klinickej manifestácie syndrómu karpálneho kanála a na jeho progresiu sa považuje za dokázaný. Bližšia špecifikácia „zodpovedných faktorov“ sa nezdôrazňuje vzhľadom na to, že ide o pozitívnu koreláciu s vekom všeobecne. Chronická „pracovná“ tenosynovitída zapríčinená opakovaným úsilným úchopom môže byť dodatočným faktorom, ale veľmi zriedka samotným. To objasňuje prečo incidencia syndrómu karpálneho kanála u mužov je len 29 %, aj keď muži obyčajne vykonávajú ťažšiu manuálnu prácu. Všeobecne sa má za to, že opakované pohyby sú rizikovým faktorom pre vývin syndrómu karpálneho kanála. Niekedy si možno ani neuvedomujeme, že je veľmi veľa úkonov, ktoré sú spojené s opakovanými stereotypnými pohybmi rúk a zápästia. Narastajúci počet pracovníkov v montážnych závodoch, ale aj pri ručnej výrobe v potravinárstve, pri výrobe elektronických zariadení, v službách pre upratovanie a aj v poľnohospodárskej výrobe [15]. Ak sú stereotypné pohyby spojené s vibráciami, tak treba uvažovať aj o tom, že samotné vibrácie môžu byť príčinou izolovaného poškodenia nervov [24].

Podľa niektorých autorov zhrubnutie paratenonia opísané vyššie je prejavom reumatických procesov. Syndróm karpálneho kanála v treťom trimestri gravidity alebo krátko po pôrode je zapríčinený edémom paratenonia rezultujúcim z hormonálnych zmien. Percento gravidných žien so známkami kompresie n. medianus kolíše od 13 % u primipar po 22 % u multipar. Objavenie sa syndrómu karpálneho kanála počas gravidity býva pomerne časté. Údaje jednotlivých autorov, čo sa týka výskytu, bývajú rozdielne. Hodnotenie symptómov poukazuje na to, že ide o veľmi výrazné prejavy syndrómu karpálneho kanála. Po pôrode sa klinické príznaky v priebehu niekoľkých týždňov zmiernia na polovicu. Pri hľadaní korelácie úbytku závažnosti symptómov sa zistila najtesnejšia korelácia medzi úbytkom hmotnosti po

pôrode a úbytkom závažnosti ťažkostí. Hormonálne vplyvy sa musia brať do úvahy u pacientiek užívajúcich kontraceptíva a tiež u tých, u ktorých sa známky kompresie prejavujú v premenštruálnej fáze.

Reumatoidná a tuberkulózná tenosynovitída

Reumatoidná tenosynovitída ako špecifické zápalové ochorenie patrí medzi časté príčiny zhrubnutia paretonia. Kompresia nervu je často prvou manifestáciou ochorenia, najmä u detí. So zníženým výskytom tuberkulózy u nás sa tuberkulózná tenosynovitída ako príčina kompresie medianu stala zriedkavejšou.

Akútna pyogénna infekcia

V prípade akútnej pyogénnej tenosynovitídy sa syndróm karpálneho kanála prejaví náhle s krutými neuritickými bolesťami v inervačnej oblasti medianu. Zdroj infekcie býva často na palci, ale môže vychádzať aj odinakaľ, napríklad z Paronovho priestoru. Šľachová pošva je často zhrubnutá infekciou, alebo sprevádzajúcim edémom. Akútny syndróm karpálneho kanála bol opísaný aj s akútnou tromboflebitídou.

Zhrubnutie retinakula

Ako samostatná príčina syndrómu karpálneho kanála býva zriedkavá. Najmä u pacientov s permanentným pracovným zaťažením. V poslednej dobe sa objavuje čoraz viac literárnych údajov, ktoré spájajú vznik syndrómu karpálneho kanála s určitou profesiou (work-related carpal tunnel syndrome). Objavujú sa údaje o syndróme karpálneho kanála u hudobníkov, obuvníkov, skalolezcov a u ľudí, ktorých práca vyžadujú sústredené a presné opakované pohyby pri montáži alebo kompletizácii náročných elektronických a iných zariadení [15,24].

Poúrazový syndróm karpálneho kanála

Tupé poranenia

Tupé poranenia v oblasti zápästia, alebo fraktúry môžu spôsobiť zakrvácanie do karpálneho kanála s edémom paratenónia. Tieto zmeny sú príčinou akútnej kompresie n. Medianus [16].

Dislokácia karpálnych kostí

Palmárna dislokácia os lunatum zapríčiňuje kompresiu n. medianus. Dislokácia, alebo sublúxácia ostatných karpálnych kostí môže tiež viesť k vzniku syndrómu karpálneho kanála.

Fraktúry distálnej časti rádia a karpálnych kostí

Fraktúry os scaphoideum vedú k zúženiu karpálneho kanála len vtedy, keď je proximálny fragment dislokovaný. Fraktúry distálneho konca rádia sú bežnou príčinou akútneho syndrómu karpálneho kanála, najmä keď je miesto fraktúry distálne od m. pronator quadratus. Vzácné fraktúry karpu, os trapezium, alebo výbežku os hamatum sú veľmi často diagnostikované až keď sa objavia prvé príznaky kompresie medianu. Sprievodný hematóm v karpálnom kanáli s pripojeným edémom zapríčiňuje kompresiu medianu viac než fragment sám [6].

Abnormálna poloha zápästia

Syndróm karpálneho kanála sa často vyskytuje po fixácii zápästia pre zlomeniny distálneho konca rádia. Najnižší tlak v karpálnom kanáli je pri neutrálnej polohe zápästia (2,5

mmHg). Táto hodnota sa 2,5x zvýši pri 40° flexii zápästia. Pri úsilnej flexii môže dosiahnuť až 450 mmHg. Niektorí autori udávajú pri úsilnej flexii hodnotu 94 mm Hg a pri extenzii 110 mm Hg. U pacientov so syndrómom karpálneho kanála bol v neutrálnej polohe nameraný priemerný tlak 32 mm Hg [38].

Neskoré následky úrazov

Neskoré následky najčastejšie vznikajú po distálnych faktúrach rádia, najmä po zle zhojených. Najmä zhojenie v postavení v dorzálnej angulácii viac ako 20° zapríčiňuje kompresiu nervu. Dorzálny posun karpu zužuje vchod do karpálneho kanála. Postihnutý kompenzuje dorzálnu anguláciu držaním zápästia vo volárnej flexii. Chronické natiahnutie nervu vedie k neskorým prejavom v prípadoch, kde dislokácia je menšieho rozsahu. Úlohu tu zohráva aj reaktívne zhrubnutie paratenonia ako výsledok chronického dráždenia nad miestom fraktúry a prispieva k vzniku syndrómu. Takisto opuch sprevádzajúci fraktúru môže vyvolať fibrózu paratenonia. Traumatické poškodenia v tejto oblasti spojené s akútnym alebo chronickým edémom sú vždy nebezpečné. Ťažká osteoartrída rádiokarpálneho zhybu a tiež aseptická nekróza os lunatum môže viesť k reaktívnemu zhrubnutiu klbovej kapsuly a zdvihnutiu zadnej steny karpálneho kanála [6].

Systémové ochorenia

Niektoré systémové choroby, ako sú myxedém, akromegália, amyloidóza, diabetes mellitus bývajú spojené s klinickou manifestáciou syndrómu karpálneho kanála, pri ktorom sa zisťuje zhrubnutie paratenonia. Pri myxedéme je ďalším dôležitým faktorom prítomnosť polyneuropatie.

Vznik syndrómu karpálneho kanála, zapríčinený ukladaním amyloidu do paratenómia môže byť prvým prejavom tohto systémového ochorenia [8]. Najťažšia amyloidná neuropatia sa vyskytuje pri familiárnej amyloidnej polyneuropatii (FAP). Familiárna amyloidná polyneuropatia – typ I je autozomálne dominantná systémová amyloidóza. Depozity amyloidu sú pozorované nielen v paratenonii ale aj v endoneuriu periférnych nervov. Opísaný bol aj syndróm karpálneho kanála spojený s polycythemia vera, s chronickou lymfatickou leukémiou, idiopatickou trombocytopéniou a s dnou. Syndróm pri akromegálii je najpravdepodobnejšie zapríčinený zmožením mäkkých tkanív [39].

Veľmi dobre známy je aj syndróm karpálneho kanála u pacientov s chronickým renálnym zlyhaním a hemodialýzou spojenou s amyloidózou. Akútny vznik syndrómu karpálneho kanála [19] je dobre známy u hemofilikov [16].

Zvýšenie tlaku v karpálnom kanáli zapríčinené zväčšením obsahu

Sledovaniu tlaku v karpálnom kanále sa venuje mimoriadna pozornosť. Ukázalo sa, že klinická symptomatológia je v tesnom vzťahu ku zvyšovaniu tlaku v karpálnom kanále. Príčinou zvýšenia tlaku môžu byť variácie svalov. Ďalšou príčinou môže byť trombóza mediálnej artérie a aneurizmy tejto artérie. Nie zriedkavou príčinou býva trombóza ulnárnej artérie, ganglion vychádzajúci zo zdnej steny karpálneho kanála. Niekedy to býva chondróm a osteochondróm, alebo intraneurálne a extraneurálne hemangiomy a intraneurálne tymory, ako sú lipómy a fibrómy.

Syndróm karpálneho kanála môže vzniknúť aj v spojitosti s kongenitálnymi malformáciami karpu a malformáciami karpu pri hereditárnych metabolických alebo vývinových chybách [6].

Symptomatológia

Klinický obraz syndrómu karpálneho tunela vychádza z kombinácie senzitívnych, motorických a autonómnych príznakov, ktoré sú podmienené léziou nervus medianus v karpálnom tuneli. Senzitívny deficit nastupuje oveľa skôr a býva častejší ako motorický deficit, ktorý je už prejavom ťažkého poškodenia jneru. Prejaví sa v podobe parestézií, alebo až pálivej bolesti. Parestézie sa nemusia vyskytovať striktne len v inervačnej zóne medianu. Ťažkosti pacienta sa stupňujú so zvýšenou záťažou ruky a pri elevácii hornej končatiny. Pri zhoršení príznakov nastupujú typicky nočné bolesti, ktoré pacienta budia zo spánku a k úľave dochádza po rotzcvičení. Nie je zriedkavá propagácia bolestí proximálnym smerom do lakt'a alebo prítomnosť bolestí v oblasti pleca alebo ramena. Môžu sa vyskytovať zmeny sfarbenia kože, teploty kože v inervačnej zóne medianu, ako aj záchvatovité blednutie prstov.

Motorické príznaky sú menej nápadné. Pre oslabenie funkcie časti thenarového svalstva má pacient problém s vykonávaním niektorých činností ako napríklad zapnutie gombíka, zdvihnutie mince zo stola, vypadávanie predmetov z ruky. Pri pokročilom poškodení sa prejaví hypotrofia thenarového svalstva [2].

Patofyziologická podstata

Niet pochyb, že iónové, mechanické a vaskulárne lézie sú všetky zahrnuté v patogenéze a patofyziologickom mechanizme útlakovej neuropatie. Tlak tkaniva hrá rozhodujúcu úlohu. Otázka či zvýšený tlak tkaniva je primárny, alebo sekundárny k iónovým, vaskulárnym alebo mechanickým léziám stále doprevádza diskusiu o patofyziologickom mechanizme. V súčasnej dobe sa zdá byť najlepšie pochopiteľnou z patofyziologického hľadiska vaskulárna lézia. Vaskulárna anatómia nervov sa študuje od 17. storočia. Segmentálne vaskulárne zásobenie nervu prebieha cez mesoneurium, ktoré dovoľuje hybnosť a umožňuje zmeny polohy a napätia nervu pri pohyboch končatiny. Arkády v mesoneuriu varírujú podľa lokalizácie. Medianus je v oblasti zápästia zásobený pomocou mesoneuria z volárno-ulnárnej strany proximálne od transversálneho karpálneho ligamenta, ako aj z mesoneuria z povrchového palmárneho arteriálneho oblúka v oblasti distálne od ligamenta. Nerv je zásobený z mesoneuria v regionálnych patternoch, malé cievy vstupujú do epineuria nervu a ihneď sa vetvia na vzostupné a zostupné epineurálne vetvy.

Epineurálna sieť tvorí anastomozujúcu sieť, ktorá sa ďalej vetví do vaskulárneho plexu v perineuriu. Vonkajší a vnútorný pozdĺžny systém nervu je prepojený perforujúcimi vetvami. Pod úrovňou perineuria vo vnútri fascikulov malé koncové artérie a kapiláry dotvárajú tento systém. Ak dochádza k obštrukcii venózneho návratu z nervu takým jednoduchým mechanizmom ako je napríklad prolongovaná flexia zápästia, alebo komplexným ako je napríklad fraktúra distálneho rádia, nastáva venózna kongescia nervu. Pre venóznú kongesciu vo vnútri epineurálneho a perineurálneho vaskulárneho plexu nastáva všeobecné spomalenie cirkulácie aj v intrafascikulárnych tkanivách. Nastáva anoxia časti nervu, ktorá vedie k dilatácii malých ciev a kapilár vo vnútri tohto segmentu nervu, vyusťujúca do endoneurálneho edému tkaniva. Edém segmentu nervu zas zvýši efekt pôvodnej kompresie nervu, ktorá mohla zapríčiniť vanóznú obštrukciu. Ak sa týmto mechanizmom zvýši tlak na nerv, alebo opuch trvá dlhší čas, začne proliferácia fibroblastov v nerve. Proliferácia môže viesť k jazvovateniu vo vnútri nervu, čo ďalej zhoršuje anoxiu segmentu nervu pre bariéru fibroblastov, ktorá ďalej zhoršuje ako cirkuláciu v nerve tak aj výmenu vitálnych živín medzi vaskulárnym systémom a nervovými vláknami.

Axoplazmatický transportný systém vo vnútri axónu kombinuje systém transportu filament, mikrotubulov a neurofilament na transport proteínových molekúl syntetizovaných v endoplazmatickom retikule bunkového tela na miesta v axóne, kde budú chemicky aktívne, ako

napríklad v stene axónu, alebo v terminálnych zakončeníach. Proteínové polypeptidy, glykoproteíny, glykolipidy, katecholamíny a acetylcholinesteraza sú transportované z tela bunky pozdĺž axónu na ich aktívne miesto, používajúc segmentálnuaxonálnu mitochondriu a oxidatívnu fosforyláciu na vytvorenie vysokoenergetického fosfátu potrebného pre transport a spotrebu bunky. Keď časť axónu podľahne ľahkej ischémii (30-50% normálnej hodnoty), zníženie oxidatívnej fosforylácie a produkcie vysokoenergetického fosfátu znižuje efektivitu sodíkovej pumpy, axoplazmatického transportu a integrity bunkovej membrány a môže následne viesť k strate vodivých a prenosových vlastností nervového vlákna.

Podľa štúdií viacerých autorov sa zdá pravdepodobné, že primárna lézia útlakových neuropatií je vaskulárne zlyhanie segmentu axóna. Segment axónu, ktorý je relatívne ischemický, či už prostredníctvom zmeny polohy, lokálnej anatómie, alebo vnútorným tlakom, bude reagovať nielen prostredníctvom množstva vaskulárnych mechanizmov, ale okrem toho nastanú aj zmeny v iónových vzťahoch k jeho okoliu, čo ďalej zvyšuje normálny vnútorný tlak nervového kmeňa do takej miery, že dochádza k zvýšeným vaskulárnym zmenám a zmene normálnej funkcie nervu [10]. Na základe narušenia syntézy a transportného mechanizmu sa zvyšuje citlivosť nervu na kompresiu, čo vysvetľuje fenomén "double crash injury", kedy nerv s poškodením na jednom mieste je veľmi citlivý a zraniteľný tlakom na druhom mieste [1, 29].

Pri dlhotrvajúcom tlaku dochádza k zúženiu nervového tkaniva. Axóny sú nakoniec prerušené s demyelinizáciou periférnej časti. Stav je podobný axonotmese. V tomto štádiu je stále možná kompletná regenerácia po uvoľnení tlaku, aj keď za dlhší čas. Axóny musia prerásť pozdĺž periférneho endoneuria. Zväčšenie nervu v časti proximálnej od miesta kompresie je zapríčinené zhrubnutím axoplazmy a reaktívnym zhrubnutím nervového spojivového tkaniva. Pri dlhotrvajúcej ťažkej kompresii dochádza k sekundárnej fibróze spojivového tkaniva nervu, ktorá zabraňuje kompletnej obnove funkcie nervu aj po vonkajšej neurolyze[13].

Možnosti diagnostiky syndrómu karpálneho kanála

Včasná potvrdenie diagnózy má v prípade syndrómu karpálneho kanála mimoriadny význam. Syndróm karpálneho kanála sa veľmi často, alebo skoro pravidelne vyznačuje progresiou poškodenia n. medianus. Presná identifikácia príčin klinických symptómov vytvára priestor pre zastavenie pokračujúcej progresie ochorenia. Diagnostika syndrómu karpálneho kanála začína anamnestickým a fyzikálnym vyšetrením. Subjektívne ťažkosti a objektívny nález sú založené na poruchách motorickej, senzitívnej a autonómnej funkcie nervus medianus. Podľa vyvolávajúcej príčiny sa môžu jednotlivé symptómy aj výrazne odlišovať. Chronický syndróm karpálneho kanála je vo väčšine prípadov zapríčinený nešpecifickou chronickou tenosynovitídou, alebo reumatoidnou tenosynovitídou.

Najčastejším prvým symptómom sú nočné bolesti a parestézie. Pacienti sa sťažujú na necitlivosť, pichavé alebo páľivé bolesti v inervačnej zóne n. medianus. Veľa pacientov sa zobúdzajú v noci na bolesti a snažia sa zbaviť symptómov trasením rúk, alebo pohybom prstov. Iní držia ruky pod chladnou vodou. Tieto ťažkosti môžu viesť až k poškodeniu všeobecného zdravia a k sociálnym problémom, pretože postihnutá ruka vyzerá normálne a pacient môže svojim postojom vyzeráť hysterický.

S narastaním kompresívnych symptómov sa tieto začínajú objavovať počas dňa, tak ako aj v noci. Bolesť „oddychujúcej“ ruky je patognomická pre syndróm karpálneho kanála. Pacienti sa ráno budia s necitlivými a stuhnutými prstami. Tieto príznaky často miznú po nejakej manuálnej aktivite. Pociť chladu a opuch ruky sú príznakmi porúch autonómnej funkcie medianu. Ak ochorenie progreduje, intervaly bez bolesti sú kratšie. Poruchy citlivosti sa stávajú trvalými. Pacienti majú často ťažkosti v zmysle slabosti ruky, alebo neschopnosti uchopiť

drobné predmety. Ťažkosťou sa stávajú bežné úkony ako je napríklad zapínanie gombíkov, šitie (držanie ihly), zdvihnutie mince z rovnej podložky. V pokročilejšom štádiu sú až nemožné. Bolesť nemusí byť ohraničená len na zápästie a vlastnú ruku, ale v mnohých prípadoch môže vyžarovať smerom proximálne, niekedy až do ramena. V niektorých prípadoch môžu byť prítomné poruchy senzitivity aj mimo inervačnej zóny medianu. V pokročilom štádiu môže výnimočne dôjsť až k úplnej anestézii v inervačnej zóne medianu. Takisto zriedkavo môže dochádzať k poruchám trofiky prstov, prejavujúcimi sa vo forme pomaly sa hojajúcich rán distálnych častí.

V pokročilých štádiách môžeme vidieť atrofiu, oploštenie tenarovej eminencie, ktorá v zriedkavých prípadoch môže byť prvým príznakom, bez typickej bolesti.

Nález na ruke pri syndróme karpálneho kanála vždy závisí od stupňa útlaku a dĺžky trvania ochorenia. V ľahkých prípadoch nemusí byť postihnutá senzitivita, pokiaľ poškodenie nervu nedosiahne určitý stupeň.

Predtým než nastúpi atrofia tenarovej eminencie môžeme pozorovať slabosť palmárnej abdukcie palca. V pokročilých štádiách môže byť senzitivita postihnutá, zvyčajne najviac na ukazováku. Koža postihnutých prstov je suchá, hladká, papilárne zárezy sú plytké. Môže byť prítomná ulcerácia z nespozorovaných zranení, alebo popálení. Strata opozície palca nemusí byť vždy prítomná, keďže túto funkciu môže prebrať flexor pollicis brevis inervovaný z n. ulnaris.

Postupy a metódy pre detekciu syndrómu karpálneho kanála

V súčasnej dobe sa stále vedú odborné debaty o otázke najvhodnejšej a najobjektívnejšej metódy pre potvrdenie prítomnosti porúch, ktoré môžu objasniť klinické symptómy syndrómu karpálneho kanála. Keďže ide útlakovú neuropatiu a z toho vyplývajúce subjektívne ťažkosti pacienta, je veľmi ťažko sa ujednotiť, pretože ani najobjektívnejšia vyšetrovacia metóda nemusí úplne presne korelovať a odrážať veľkosť pacientových subjektívnych ťažkostí.

Problém senzitivity a jej vyšetrenie

Existuje veľa metód vyšetrovania senzitivity periférnych nervov. Najčastejšie metódy, ktoré sa používajú pri vyšetovaní ruky sú prahová citlivosť dotyku (Semmes-Weinsteinove tlakové vlákna), von Freyov vlasový test, test vibračnej senzitivity, vyšetrenie statickej a kinetickej 2 bodovej diskriminačnej citlivosti, a taktilná diskriminačná schopnosť. Všetky tieto testy sú samozrejme zaťažené subjektívnou chybou. Nevládne ani jednotnosť čo sa týka významu tohto, ktorého druhu vyšetrovacej metódy senzitivity. Niektorí autori považujú za vhodnejší test prahovej citlivosti dotyku a vibračný test ako test „inervačnej hustoty“ (akým je vyšetrenie statickej a kinetickej 2 bodovej diskriminačnej citlivosti).

Iní autori uprednostňujú práve vyšetrenie 2 bodovej diskriminačnej citlivosti, ktorá podľa nich nielenže ukazuje na inerváciu k distálnym mechanoreceptorom ale aj vyššiu kortikálnu činnosť. Relatívne objektívnym testom je ninhydrínový test potenia, ktorý však poukazuje len na autonómnou zložku inervácie mediánu.

Provokačné testy

Medzi opodstatnené vyšetrovacie metódy patria takzvané provokačné testy. Sem patrí Hoffmanov-Tinnelov príznak a jeho sledovanie. Poklop nad medianom tesne proximálne od jeho vstupu do karpálneho kanála vyvolá bolesť typicky sa šíriacu do prstov. Avšak senzitivita tohto testu je iba 67 % a to najmä v neskorších štádiu syndrómu karpálneho kanála. Niektorí autori udávajú senzitivitu len 28 %. Veľmi dobre známy je aj Phalenov flekčný test (30 sekúnd)

so senzitivitou cca 88 %. Býva pozitívny aj v skorších štádiách ochorenia. Ďalším je tlakový test (9 sekúnd), kedy sa manuálne zatlačí nad medianus v karpálnom kanáli, so senzitivitou takmer 100 %. Americkí autori spojili výhody obidvoch testov – Phalenového a kompresívneho do jedného a vyšetrujú vo flexii a zároveň komprimujú medianus po dobu 20 sekúnd. Udávajú senzitivitu 82 % a špecificitu tohto vyšetrenia 99 % [37]. Niektorí autori vyjadrujú obavy z falošného optimizmu z významu testov. Medzi provokačné testy môžeme zaradiť aj kompresívny manžetový test, kedy aplikácia tlaku 150 mmHg a vzniknutá venostáza dochádza k prudkému zhoršeniu ťažkostí.

Elektrofyziológické metódy

Medzi objektivizujúce vyšetrenia patrí elektrofyziológické vyšetrenie nervu. Pri atypických prípadoch sa veľmi odporúča táto metóda vyšetrenia. Pomocou tohto vyšetrenia sa môže odlíšiť poškodenie nervu na inej úrovni. Elektromyogram tenarového svalstva ukáže skoré príznaky chronickej denervácie. Najdôležitejšie je určenie času motorického vedenia meraním distálnej motorickej latencie (DML). Fyziológické hodnoty sa pohybujú v rozmedzí 2,4 – 3,8 msec. Podľa niektorých autorov je fyziológické rozmedzie distálnej motorickej latencie až do 4,5 msec a distálnej senzitívnej latencie od 2,2 do 3,6 msec. Pri tomto vyšetrení sa v literatúre permanentne diskutuje o význame, o výpovednej hodnote tohto vyšetrenia [31]. Uvádzajú sa významné výsledky vyšetrenia, ktoré sú falošne pozitívne a opačne také, ktoré sú falošne negatívne. Pri tomto sa zdôrazňuje dôležitosť a význam provokačných testov [37]. V niektorých prípadoch sa odporúča riadiť sa najmä podľa klinických symptómov. Býva to napríklad pri indikácii pre opakovanú chirurgickú dekompresiu [36, 14].

Negatívny výsledok elektromyografického vyšetrenia (EMG) neznamena, že pacient nemôže mať výrazné ťažkosti, ktoré svedčia pre syndróm karpálneho kanála. Elektromyografické vyšetrenie má svoju nezastupiteľnú hodnotu pri diferenciálnej diagnostike, a na oddiferencovanie syndrómu karpálneho kanála od iných útlakových syndrómov, ako napríklad na oddiferencovanie pronator sy., anterior interosseus sy.. Natívna elektromyografia (ihlová) nie je spoľahlivou metódou pre diagnostiku počínajúcej kompresie. Zmeny sa objavujú až v štádiu s Wallerovou degeneráciou. Pri axonostenóze a segmentálnej demyelinizácii so zachovanou vodivosťou postihnutých vlákien nebude zmena, odraz v natívnom EMG výsledku. Stimulačnou EMG odhalíme aj skoršie štádiá ale je tiež zaťažená nepresnosťou merania (presnosť naloženia elektród) – pozorovacou chybou, ktorá sa udáva od 10 do 20 %. Namierané hodnoty sú nezávislé od vôle pacienta. Treba si však uvedomiť, že namierané hodnoty predstavujú maximálnu rýchlosť vedenia. Pri EMG elektroneurografickom vyšetrení sa nasníma ihlovými alebo kožnými elektródami nervový akčný potenciál. Pri tomto možno hodnotiť i jeho amplitúdu, teda zachytiť i skoršie štádiá kompresie. V niektorých prípadoch sa elektrofyziológické vyšetrenia dokonca používajú na verifikovanie adekvátnosti liečby ochorení, ktoré sú sprevádzané neuropatiami, ako napríklad u pacientov dialyzovaných s chronickou renálnou insuficienciou [19]. Práce zo špecializovaných pracovísk sa zaoberajú porovnávaním a určením špecificity a senzitivity testov zmiešaného vedenia medianu cez zápästie a zmiešaného vedenia v predlaktí a v dlani k testu senzitívneho vedenia [26]. Niekedy dochádza k chybám vo výsledkoch, ktoré vyplývajú z koaktívacie ulnárneho nervu.

V ostatnom čase sa pozornosť sústreďuje na odhalenie stavu poškodenia n. medianus. Za týmto účelom sa robia špecializované elektrifyziológické vyšetrenia zamerané na odhalenie frekvenčne závislej blokády impulzov cez n. Medianus [35]. V českom odporúčaní „Standard elektrofyziológického vyšetrení syndromu karpálneho tunelu pro potreby hlášení choroby z povolání autori odporúčajú nasledujúci postup: vyšetrenie DML (distálnej motorickej latencie) n. Medianus, vyšetrenie senzitívneho vedenia n. Medianus ku II. alebo III.

Prstu, vyšetrenie DML n. ulnaris a vyšetrenie senzitívneho vedenia n. Ulnaris k V. Prstu, fakultatívne vyšetrenie m. APB ihlovou elektródou. V prípade normálnych hodnôt vyšetrení sa ďalšie vyšetrovanie odporúča len u pacientov s typickými klinickými príznakmi syndrómu karpálneho tunela a pretrvávajúcim naliehavým podozrením na tento syndróm [4].

Ultrasonografia, computerová tomografia, magnetická rezonancia

V posledných rokoch s rozvojom zobrazovacej techniky sa stále viac autorov zaoberá zobrazením karpálneho kanála vysokorozlišovacou ultrasonografiou, zobrazením computerovou tomografiou a magnetickou rezonanciou. Neúspešné boli pokusy s využitím termografie, keď sa ukázalo, že jej senzitivita je menšia ako senzitivita konvenčných elektrodiagnostických metód. Vyšetrenie vysokorozlišovacou ultrasonografiou stanoví diagnózu až v 95 % prípadov. V poslednom období sa robia porovnávajúce štúdie výsledkov vyšetrení zobrazením magnetickou rezonanciou k ostatným vyšetreniam a stanovenie úlohy tohto vyšetrenia v procese a reťazci diagnostiky syndrómu karpálneho kanála.

Porovnávanie výsledkov vyšetrenia magnetickou rezonanciou potvrdilo exaktnú korešpondenciu s peroperačnými nálezmi. Zobrazenie magnetickou rezonanciou je veľmi výhodné najmä v prípadoch kompresie ľahkého stupňa a pri detekcii možnej príčiny syndrómu ako napríklad tenosynovitída flexorov a prípadného iného obsahu karpálneho kanála (napr. ganglionové cysty). Zdá sa byť senzitívnym a špecifickým prostriedkom pri odhaľovaní príčin perzistujúcej kompresie medianu napriek chirurgickému uvoľneniu karpálneho kanála.

Meranie tlaku v karpálnom tuneli

V súčasnosti sa robia komparatívne štúdie a zdokonaľuje aj meranie tlaku v karpálnom kanáli.

Diferenciálna diagnostika syndrómu karpálneho tunela

Stanovenie a potvrdenie diagnózy syndrómu karpálneho kanála vo väčšine prípadov nie je problematické. Z hľadiska lokalizácie a charakteru poškodenia je nutné od syndrómu karpálneho tunela nevyhnutné odlíšiť nasledovné stavy:

- poškodenie n. medianus distálne od karpálneho tunela
- asymptomatická obojastranná hypoplázia thenaru bez EMG korelátu v zmysle patologickej pokojovej aktivity
- úžinový syndróm ramus cutaneus palmaris
- artropatie malých kĺbov ruky
- akrálna vazoneuróza
- polyneuropatický syndróm
- Dupuytrenova kontraktúra
- reflexný dystrofický syndróm
- poškodenie n. medianus proximálne od karpálneho tunela
- tendinitídy a tendovaginitídy flexorov prstov a zápästia
- lézie plexus brachialis
- lézie koreňa C6 a/alebo C7
- cervikobrachiálny syndróm s pseudoradikulárnym dráždením

Súčasná možnosť liečby syndrómu karpálneho kanála

Možno všeobecne predpokladať, že pri každej chorobe je rozhodujúca východisková analýza pre správny postup všetkých nápravných oparení, ale aj pokusov o nápravu. Východiskom pri syndróme karpálneho kanála je správna diagnóza a súčasne definovanie príčiny. Ak je prítomný diabetes mellitus, artritída, alebo iné zjavné ochorenie so vzťahom

k syndrómu karpálneho tunela, tak treba začať liečiť, monitorovať alebo stabilizovať toto ochorenie. Bez ohľadu na príčiny sa na začiatku odporúča relaxácia pacienta, pracovný pokoj počas dvoch týždňov.

Liečba syndrómu karpálneho kanála býva orientovaná na chirurgické a nechirurgické, konzervatívne postupy. Nechirurgická, konzervatívna liečba je indikovaná len u pacientov s krátkou anamnézou, keď nie je pozorovaný žiadny neurologický deficit. Tiež u pacientov, u ktorých je syndróm zapríčinený reverzibilnými príčinami, ako je napríklad abnormálna poloha zápästia, syndróm indukovaný graviditou, alebo ako výsledok neliečeného celkového ochorenia (myxedém). U týchto pacientov môže byť vhodná konzervatívna terapia ako doplnok liečby primárnej príčiny.

Veľmi šetrným konzervatívnym nemedikamentóznym spôsobom je imobilizácia zápästia nočným dlahovaním v neutrálnej polohe, pri ktorej je najmenší tlak v karpálnom kanáli. Doporučuje sa dlahovanie zápästia v neutrálnej polohe na 6 týždňov. Avšak po ukončení dlahovania a opätovnom zaťažení v pôvodnom zamestnaní sa vo veľkom množstve prípadov ťažkosti obnovia. Ak sa symptómy po dlahovaní objavia opäť treba liečiť chirurgicky [3].

Nechirurgická, konzervatívna liečba

Nechirurgická liečba syndrómu karpálneho kanála zahŕňa najmä lokálnu a celkovú aplikáciu najrôznejších medikamentov. Často sa používajú najmä analgetiká a lieky zmierňujúce opuch, nesteroidné antiflogistiká, diuretiká. Lokálne najmä kortikosteroidy. Do oblasti nechirurgickej liečby sa môže zaradiť akupunktúra a chiropraxia. Uvádza sa, že aj jóga môže zmierniť ťažkosti pacientov pri syndróme karpálneho kanála.

Aplikácia kortikosteroidov do karpálneho tunela

Opuch paratenonia sa dá zmenšiť injikovaním depotných kortikoidov do karpálneho kanála [20]. Podrobne sa touto problematikou v stredoeurópskej oblasti zaoberali Pechan a Kříž . Phalen, ktorý liečil touto metódou stovky postihnutých rúk odporúča 10 mg triamcinolonu, alebo metylprednisonu nie častejšie ako raz za 2 týždne a limituje liečbu na 3 injekcie. Zlepšenie sa dá očakávať u 25 % pacientov. Zlepšenie – vymiznutie paroxysmov bolesti nastáva zhruba za 6 hodín až za 3 dni. Vymiznutie bolesti sa vysvetľuje odstránením intraneurálnej hypertenzie, resp. kompresie nervu a uvoľnením krvného obehu vo vasa nervorum. Recidíva nastáva asi za 3 mesiace (týždeň až rok). Podľa stupňa postihnutia nervu (neuropaxia alebo axonotmesis) pozorujeme včasný alebo neskorý účinok [38].

Skorý efekt spočíva v odstránení neuropaxie, ktorej podkladom je najpravdepodobnejšie buď rozsiahlejšia demyelinizácia v mieste postihnutia, alebo len biochemické zmeny – anoxická depolarizácia membrány axonu. Ak nastane zlepšovanie citlivosti v inervačnej zóne už za niekoľko dní, je pravdepodobné, že normalizácia nastala biochemickou konsolidáciou membrány axonov. V prípade, že zlepšovanie citlivosti nastane do mesiaca po injekcii, najpravdepodobnejšie vymiznutie neuropaxie nastalo remyelinizáciou po zotavení Schwannových buniek z hypoxie [18]. Neskorý efekt je naopak podmienený regeneráciou vlákien postihnutých Wallerovou degeneráciou. Rýchlosť regenerácie vlákien sa dá odhadnúť na 3–5 cm za mesiac.

Nežiaduce účinky depotných kortikoidov

Nežiaduce reakcie po lege artis perineurálnej injekcii sú pomerne vzácne. Môžeme ich rozdeliť na komplikácie vznikajúce vinou poreparátu a na komplikácie vznikajúce postupom non lege artis [21].

Z viny preparátu

- alergická reakcia
- zápalová reakcia

Postup noon lege artis

- infekcia
- embolia
- intraarteriálne podanie
- intraneurálne podanie

Ak po intraneurálnej injekcii dôjde k akútnej axacerbácii symptómov do 48 hodín, je veľmi suspektné, že prišlo k poraneniu nervu. V týchto prípadoch je indikovaná skorá chirurgická dekompozícia. Ako komplikáciu opakovaného nadmerného podávania kortikoidov do karpálneho kanála sme na našom pracovisku opakovane pozorovali spontánne ruptúry šliach flexorov u pacientov, ktorí boli po „neúspešnej“ liečbe k nám odoslaní [7].

Farmakologická liečba

Analgetiká podávané na prechodné potlačenie bolesti sú indikované, ale z dlhodobého a prognostického hľadiska situáciu nijak neriešia. Celkové podávanie nesteroidných antireumatík môže mať väčší benefit nakoľko okrem analgetického účinku môžu priaznivo ovplyvniť prípadnú tendosynovitídu šliach flexorov v karpálnom tuneli. Celkové podávanie kortikosteroidov v liečbe syndrómu karpálneho tunela sa neosvedčilo. Vhodné sú preparáty pozitívne ovplyvňujúce metabolizmus a trofiku periférnych nervov. Súčasťou konzervatívnej terapie sú aj *fyziatricko-rehabilitačné postupy* ako ionoforéza, laser, magnetoterapia, ultrazvuk. Ich najväčším prínosom je ich efektivita u pacientov po operáciách.

Chirurgická liečba

Ak zlyhá konzervatívna liečba, alebo sú prítomné známky motorického alebo senzitívneho deficitu, je indikovaná chirurgická dekompozícia n. medianus. Takisto by sa mala vykonať u pacientov s dlhotrvajúcimi ťažkosťami [11].

Včasná dekompozícia je preferovaná v porovnaní ku konzervatívnej liečbe u pacientov s akútnym syndrómom karpálneho kanála s krutými bolesťami. Zväčšenie prierezu karpálneho kanála ide najviac na vrub uvoľnenia mäkkých častí. K priestorovým zmenám v kostnej „podložke“ dochádza len v minimálnom rozsahu.

Operačná technika

Discízia transverzálneho karpálneho ligamenta sa v súčasnej dobe robí dvoma základnými spôsobmi: otvoreným spôsobom a endoskopicky. V odbornej literatúre sa stále vedú diskusie o výhodnosti, resp. nevýhodnosti toho, ktorého spôsobu [27]. Tí, ktorí preferujú endoskopickú discíziu argumentujú najmä výrazne kratšou dobou pooperačnej rekonvalescencie, menšej pooperačnej bolestivosti a skorším návratom do zamestnania.

K operačnému výkonu je potrebný pneumatický turniket na vytvorenie bezkrvného prostredia. Použitie turniketu vyžaduje adekvátnu anestéziu – najčastejšie regionálnu blokádu, i.v., alebo celkovú anestéziu. Použitie lokálnej anestézie je vhodné len vo výnimočných prípadoch. Pri tomto type anestézie je použitie turniketu veľmi limitované a nie je možná adekvátna revízia karpálneho kanála. Aj keď discízia transverzálneho karpálneho ligamenta je základným výkonom pri liečbe syndrómu karpálneho kanála, prístupy k discízii môžu značne variovať „v rukách“ rôznych chirurgov.

Incízia

Pri incízii treba v prvom rade pamätať na všetky možné variácie motorickej vetvy medianu. Preto je veľmi dôležité plánovanie a vedenie incízie tak, aby chirurg nepoškodil vetvy

ani pri zriedkavej variácii jej priebehu a pritom z nej dokázal vykonať adekvátnu discíziu karpálneho ligamenta. Malá transversálna incízia v oblasti bázy dlane alebo proximálneho zápästia nedovoľuje adekvátnu exploráciu karpálneho kanála a je nebezpečie poškodenia vetiev n. medianus, najmä tých, ktoré môžu niekedy komunikovať s ulnárnym nervom v oblasti distálneho konca karpálneho kanála [23]. Cez transversálnu incíziu nad zápästím je aj väčšia pravdepodobnosť poškodenia palmárnej kutánnej vetvy medianu. V súčasnosti existuje niekoľko doporučených incízií na prístup k explorácii karpálneho kanála, o výhodnosti ktorých sa v literatúre diskutuje. Takisto sa porovnávajú pooperačné výsledky po uvoľnení karpálneho ligamenta cez krátku incíziu (limitovaný prístup) versus výsledky pri incízii cez dlhú incíziu [25]. Krátka incízia paralelne s pozdĺžnym zárezom v oblasti proximálnej časti dlane umožňuje limitovaný prístup k explorácii karpálneho kanála, avšak neumožňuje identifikáciu motorickej vetvy v prípade jej odstupu proximálne od karpálneho ligamenta.

Niektorí autori zdôrazňujú potrebu zachovania palmárnej kutánnej vetvy medianu pri plánovaní a vedení incízie. Incízia v dlani by mala ležať ulárne od osi 4. prsta na báze dlane, aby sa zachovala mediálna vetva palmárneho kutánneho nervu. Iní autori odporúčajú použitie obmedzenej fasciotomie v oblasti distálnej tretiny predlaktia, aby sa zabránilo kontrakčnému pruhu fascie predlaktia ponad medianus.

Aby sme sa prispôbili mnohým variáciám je najvýhodnejšia incízia, ktorá začína v oblasti distálneho konca karpálneho kanála, pokračuje pozdĺž longitudinálneho zárezu v proximálnej dlani, na báze dlane môže prechádzať aj vo forme zig-zag incízie ulárne od dlhej osi 4. prsta. Incízia pokračuje ponad proximálny zárez nad zápästím cca 3 cm.

Cez proximálnu časť incízie je izolovaná povrchová fascia predlaktia, ktorú pretíname pozdĺžne. Identifikujeme ulárnu stranu medianu a z tejto strany discidujeme karpálne ligamentum. Discíziu vykonávame vo vrstvách, najprv palmárnu aponeurózu a potom karpálne ligamentum. Takýmto prístupom zabezpečíme maximálnu ochranu medianu a šliach v karpálnom kanáli. Transverzálne ligamentum je discidované pod zrkovou kontrolou cez celú šírku. Tento prístup v proximálnej dlani je ulárne od dlhej osi 4. prsta, tesne vedľa Guynovho kanála (pri ulárnej hranici výbežku os hamatum), ktorý môže byť tiež v prípade potreby uvoľnený.

Podľa niektorých autorov syndróm karpálneho kanála môže vznikáť aj na podklade pracovného zaťaženia opakovanou úsilnou flexiou zápästia [33]. V takomto prípade sa môže kumulovať aj s postihnutím ulárneho nervu. Vzhľadom na predpokladanú etiológiu sa doporučuje aj uvoľnenie ulárneho tunela [18].

Explorácia obsahu karpálneho kanála

Po discízii karpálneho transversálneho ligamenta vzniká otázka revízie a explorácie motorickej vetvy. V tomto smere neexistuje jednotný názor [22]. V niektorých prameňoch sa hovorí o potrebe revízie motorickej vetvy [9]. Podľa iných názorov je nutné revidovať motorickú tenarovú vetvu na zistenie jej priebehu. V prípade transligamentózneho priebehu musí byť vetva uvoľnená pomocou ďalšieho rozdelenia trasnverzálneho karpálneho ligamenta. Týmto spôsobom vylúčime možnosť kompresívnej neuropatie, alebo ťahovú neuropatiu v transligamentóznom priebehu ako výsledok discízie karpálneho ligamenta. Ak pri discízii karpálneho transversálneho ligamenta nájdeme tenarovú vetvu prebiehať distálne od karpálneho transversálneho ligamenta zvyčajným spôsobom do tenarového svalstva, nie je potrebná ďalšia preparácia tejto vetvy. V každom prípade sa však odporúča po otvorení karpálneho kanála veľmi starostlivo prezrieť jeho obsah.

Medianus sa uvoľní od jeho adhézii k paratenóniu. Pri pozitívnom náleze nachádzame zúžený medianus v priebehu karpálneho kanála vo forme presýpacích hodín. Niekedy môže

mať zhrubnutie proximálnej časti medianu až charakter pseudoneuromu. Pri ľahkých formách syndrómu karpálneho kanála nachádzame len atypickú vaskulárnu kresbu v epineuriu. Väčšie epineurálne cievy sú nahradené sieťou početných drobných ciev. Pošvy flexorových šliach, ako jeden z najčastejších vyvolávajúcich faktorov kompresie v karpálnom kanáli, môžu byť zhrubnuté, najmä okolo šliach hlbokých flexorov.

Reumatoidná alebo tuberkulózná tenosynovitída sa dá rozpoznať podľa značného opuchu a typickej nahnedlej farby. Často môžeme vidieť prítomnosť mukoidnej tekutiny a ryžové telieska v synoviálnom saku. Pri tomto náleze chirurg musí precízne pátrať po erodovaných, alebo skoro rupturovaných šľachách flexorov.

Ak je pri explorácii karpálneho kanála prítomná perzistujúca mediánna artéria – je potrebné ju odpreparovať od kmeňa medianu, aby sa vylúčila jeho možná iritácia. Ak je prítomná trombotizácia tejto artérie (ako vyvolávajúca príčina akútneho syndrómu karpálneho kanála), treba ju resekovať.

Synovectomy

Synovektómiu treba urobiť u pacientov s reumatoidnou alebo tuberkulóznou tenosynovitídou. Synoviálne puzdro sa otvorí a extirpuje sa tkanivo paratendinózných pošiev. Netreba zabúdať aj na odobratie vzorky na mikroskopické a biochemické vyšetrenie.

Epineurotomy, epineurolýza a endoneurolýza

V prípade peroperačného nálezu kompresie medianu s jeho stenčením, zmenou vaskulárnej kresby v epineuriu, zhrubnutia epineuria a zmeny jeho sfarbenia je podľa niektorých autorov indikovaná epineurotomy a epineurolýza. V zhrubnutom tkanive epineuria sa preukázali zmeny charakteru zjazvenia, ktoré bránia rozvinutiu nervu aj po úspešnej discízii transverzálneho ligamenta [5]. Epineurotomy môže negatívne ovplyvniť segmentálne cievne zásobenie, excíziou subepineurálneho plexu ciev, ktorý leží na spodnej strane excidovaného epineuria. Preto tento výkon niektorí autori neodporúčajú [13].

Vnútoraná neurolýza, alebo endoneurolýza bola opísaná ako doplnok k liečbe syndrómu karpálneho kanála. Pri dlhotrvajúcej ťažkej kompresii dochádza k vnútornej fibróze periférneho nervu, ktorá komprimuje axóny a mechanicky redukuje axoplazmatický transport. Takisto redukuje krvné zásobenie k axónom vytvorením nechcenej bariéry medzi kapilármi a membránou axónu. Vnútoraná fibróza pôsobí aj ako bariéra regenerácie axónov a tým môže spôsobiť zhoršenie obnovenia funkcie periférneho nervu. Preto indikácia k tomuto výkonu by mala byť vždy veľmi starostlivo zvážená [38].

Indikácie k vnútornej neurolýze

1. Atrofia thenarového svalstva
2. Konštantná strata citlivosti v inervačnej zóne n. medianus
3. Zmeny citlivosti ľahkého dotyku alebo dvojbodovej diskriminačnej citlivosti
4. Ťažká kauzalgia obmedzená na inervačnú zónu n. medianus (obvyčajne spojená s traumatickými zraneniami distálneho rádia alebo karpu)
5. Nález skutočného neurómu v priebehu medianu v čase operácie (dá sa odhaliť až po vykonaní epineurotomie)

Rizikom vnútornej neurolýzy je nebezpečie deštrukcie interfascikulárneho plexu, a ďalšieho vaskulárneho poškodenia kapilárnej siete vo vnútri segmentu periférneho nervu. Zvýšené nebezpečenstvo deštrukcie interfascikulárneho plexu je príčinou, pre ktorú by mala

byť endoneurolyza obmedzená len na úseky periférnych nervov, ako napríklad n. medianus v oblasti zápästia a distálnejšie.

Výkon vyžaduje adekvátne zväčšenie na zviditeľnenie interfascikulárneho plexu. Obyčajne je potrebné zväčšenie 3,5–7 x. Procedúra začína epineurotómiou na radiálnej strane medianu. Medianus by sa nemal dvíhať zo svojho lôžka a okolitého paratenonia, kadiaľ môže vstupovať mikrocirkulácia do dorzálnej strany nervu a jej porušenie je kontraindikované. Vážnou komplikáciou tohto výkonu môže byť intraneurálny hematóm.

V minulosti bolo vykonaných viacero štúdií, ktoré porovnávali výhody prerušenia transversálneho karpálneho ligamenta samotného a v spojení s epineurotómiou a/alebo vnútornou neurolyzou. Na našom pracovisku skupina pacientov s discíziou transversálneho ligamenta a epineurotomie ukázala štatisticky lepšie pooperačné zlepšenie oproti skupine len s discíziou ligamenta pri elektrofyziológických testoch, aj keď subjektívne hodnotenie pooperačného zlepšenia pacientmi v oboch skupinách bolo takmer rovnaké.

Rekonštrukcia transversálneho karpálneho ligamenta

Otvorenou a diskutovanou zostáva otázka rekonštrukcie transversálneho karpálneho ligamenta. Väčšina chirurgov ponecháva prerušené ligamentum na spontánne hojenie. Avšak je známe, že dochádza pri tomto spôsobe k strate putkového mechanizmu, čo má za následok zmenšenie sily ruky. Niektorí autori sa pokúšajú o zrekonštruovanie karpálneho transversálneho ligamenta bez vytvorenia stenózy napríklad rozdelením na 4 zig-zag segmenty, alebo ligamentoplastikou.

Komplikácie

Medzi iatrogénne komplikácie môžeme zahrnúť poškodenie n. medianus, poškodenie motorickej vetvy n. medianus, poškodenie n. ulnaris, poškodenie palmárnej kutánnej vetvy n. medianus s možnou následnou formáciou bolestivého neurómu. Zriedkavo môžeme pozorovať rozvoj algoneurodystrofického syndrómu.

Liečba pooperačných komplikácií je veľmi zložitá. Veľké bolesti a parestézie obyčajne po čase vymiznú. Môže však pretrvávajúť motorický a senzitívny deficit, ktorý závisí od stupňa pôvodného postihnutia nervu. Môže sa objaviť nový bolestivý fenomén. Tieto rôzne problémy musia byť dostatočne starostlivo zvážené a vyšetrené. Každý pacient vyžaduje osobitný prístup a liečbu.

Perzistujúce parestézie môžu byť následkom neúplnej discízie ligamenta, najmä keď bola použitá veľmi krátka kožná incízia. Neúplný ústup bolesti môže byť zapríčinený inými koexistujúcimi ochoreniami, ako sú Raynaudov syndróm, artritída, periférna neuropatia diabetická alebo alkoholická a ďalšími. Veľmi zriedkavo sa stretávame s rekurenciou flexorovej tenosynovitídy.

Objavenie sa bolesti rôznej povahy môže robiť diagnostický aj terapeutický problém. Treba myslieť aj na možný rozvoj reflexnej sympatikovej dystrofie, pri ktorej treba zahájiť adekvátnu liečbu čo najskôr.

Bolestivé neuromy z možného peroperačného poranenia palmárnej kutánnej vetvy sa prejavujú páľivými bolesťami v jazve v oblasti proximálnej dlane. Liečba spočíva v proximálnej subaponeurotickej resekcii nervu, po ktorej páľivé bolesti rýchlo ustúpia.

Hlboké ťahové bolesti môžu byť zapríčinené adhéziami na n. medianus najmä vtedy, keď bolo ligamentum discidované príliš radiálne, presne nad nervom. Liečba spočíva v uvoľnení nervu, jeho ochrane, a ak je to možné v revaskularizácii. Na prekrytie medianu v oblasti zápästia boli použité niektoré svaly ako napríklad abductor digiti minimi, ktorými sa dá prekryť distálna časť nervu v dlani a pronator quadratus, ktorým sa dá prekryť len

proximálna časť nervu v zápästí. V ostatnom čase boli urobené aj pokusy s voľným omentálnym lalokom, do ktorého bol medianus „zabalený“, vaskularizovaný hypotenarový tuk [22], ale aj fasciálny lalok a adipózný lalok vaskularizovaný na distálnej vetve ulnárnej artérie. V súčasnej dobe množstvo literatúry sa zaoberá porovnávaním jednotlivých operačných prístupov a techník [34].

Pooperačné obdobie a odborná starostlivosť

Názory na pooperačný management pacientov po chirurgickej liečbe syndrómu karpálneho kanála sa v literatúre rôznia. Niektorí autori odporúčajú skorú mobilizáciu aktívnej hybnosti prstov a zápästia odo dňa chirurgického výkonu, kedy sa plná hybnosť dosiahne počas prvých 3 dní [23], na rozdiel od iných, ktorí odporúčajú imobilizáciu zápästia na 3 – 14 dní [13]. Pacienti sú po 3 dňoch odosielaní k rehabilitačnému odborníkovi, pretože každý odklad v kompletnej mobilizácii prstov hrozí rizikom nechcených komplikácií. K tomu aby ruka správne fungovala, je podstatné, aby morfológické a biomechanické vlastnosti jednotlivých štruktúr a ich koordinácia boli fyziologické a k tomu patrí aj pooperačný management pacientov po chirurgickej liečbe syndromu karpálneho tunela. Prax nám ukázala, že len včasnou rehabilitáciou 3-5 dní po operácii, kedy drobné kĺby ruky rýchlo podliehajú atrofii a rýchlo strácajú svoju funkciu zabezpečíme plnú mechaniku úchopovej schopnosti ruky – jemnú motoriku a starostlivosť o intrinsické svaly ruky. Dlahovanie, ortézy, imobilizácie sú na škodu rozsahu pohybu zápästného kĺbu a drobných kĺbov ruky.

Kontrola pooperačného stavu nie je jednotná. Existuje viacero dotazníkových metód [11, 33] na zistenie pacientovho subjektívneho cítenia zlepšenia a objektívna verifikácia vhodnými metódami je veľmi užitočná. V súčasnosti je najčastejšie používaný Bostonský dotazník.

Endoskopická technika

Klasický chirurgický prístup k operačnej liečbe syndrómu karpálneho tunela prináša aj nevýhody. Jednou z najväčších je bolestivosť v oblasti jazvy, čo môže byť výrazne obmedzujúce pre pacientov, ktorí sa pohybujú za pomoci chodiacich pomôcok ako napr. palica, barle a podobne [27]. Agee, Mennon a Chow vyvinuli svoje techniky endoskopického prístupu a discízie transverzálneho karpálneho ligamenta. Obe techniky sa vykonávajú v lokálnej anestéze s intravenóznou sedáciou a za použitia turniketu. Ageeho technika vychádza z techniky jednej incízie vedenej transverzálne vo flekčnej zápästnej ryhe. Technika Chowa vychádza z princípu 2 incízií. Prvá je vedená transverzálne, 1,5 cm radiálne k osi pisiforme, druhá incízia ttransverzálne v dlani asi 1 cm proximálne od priesečníka čiary nakreslenej pozdĺž distálnej hranice plne abdukovaného palca kolmo k dlhej osi predlaktia a čiarou vedenou 3. interosseálnym priestorom v smere dlhej osi predlaktia. Nevýhodou endoskopických prístupov je v tom že táto metóda je určená len k discízii transverzálneho karpálneho ligamenta. Preto v prípade potreby akejkolvek ďalšej chirurgickej intervencie je nutná iná technika. Kontraindikáciou pre použitie endoskopickej techniky sú pacienti s tuhým zápästím a tiež prítomnosť Dupuytrénovej kontraktúry.

Použitá literatúra

1. Baba, H., Maezawa, Y., Uchida, K., Firusawa, N., Wada, M., Imura, S., Kawahara, N., Tomita, K.: Cervical myeloradiculopathy with entrapment neuropathy: a study based on the double-crush concept. Spinal Cord 1998; 36: 399-404.
2. Bland, J.D.: Carpal tunnel syndrome. Curr Opin Neurol 2005;18(5): 581-585.

3. Boyd, K.U., Gan, B.S., Ross, D.C., Richards, R.S., Roth, J.H., MacDermid, J.C.: Outcomes in carpal tunnel syndrome: symptom severity, conservative management and progression to surgery. *Clin Invest Med*. 2005; 28(5): 254-60.
4. Cibulčík F. Elektrofyziologické vyšetrenia pri syndróme karpálneho tunela. *Neurológia* 2022; 17 (3): 141-147
5. Crnković T, Bilić R, Trkulja V, et al. The effect of epineurotomy on the median nerve volume after the carpal tunnel release: a prospective randomised double-blind controlled trial. *Int Orthop*. 2012; 36(9): 1885–1892, doi: 10.1007/ s00264-012-1565-y
6. Chow, J.C.Y., Weiss, M.A., Gu, Y.: Anatomic Variations of the Hook of Hamate and Relationship to Carpal Tunnel Syndrome. *J Hand Surg Am* 2005; 30(6): 1242-1247.
7. Cigaňák, J., Petráš, L., Konečný, J., Palay, J.: Nekróza šliach po aplikácii kortizonoidov pri syndróme karpálneho kanála. *Lek Obzor* 1998; 47(12): 133.
8. Donnelly JP, Hanna M, Sperry BW, et al. Carpal tunnel syndrome: a potential early, red-flag sign of amyloidosis. *J Hand Surg Am*. 2019; 44(10): 868–876, doi: 10.1016/j. jhsa.2019.06.016,
9. Drapela, J., Syrový, J., Kulakovská, M.: Carpal tunnel syndrome. Revision of the thenar motor branch? *Acta Chir Plast* 1997; 39: 78-81.
10. Duncan S, Bhate O, Mustaly H. Pathophysiology of carpal tunnel syndrome. *Carpal Tunnel Syndrome and Related Median Neuropathies*. 2017: 13–29, doi: 10.1007/978- 3-319-57010-5_3.
11. Ebskov, L.B., Boeckstyns, M.E., Sorensen, A.I.: Operative treatment of carpal tunnel syndrome in Denmark. Results of a questionnaire. *J Hand Surg Br* 1997; 22: 761-763.
12. Elsaftawy A, Gworys B, Jablęcki J, et al. “Dangerous” anatomic varieties of recurrent motor branch of median nerve. *Pol Przegl Chir*. 2013; 85(8): 419–423, doi: 10.2478/ pjs-2013-0064.
13. Eversmann, W.W.Jr.: Intraoperative changes in motor nerve conduction latency in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am* 1978; 3: 77-81.
14. Fowler JR. Nerve conduction studies for carpal tunnel syndrome: gold standard or unnecessary evil? *Orthopedics* 2017; 40: 141-142.
15. Franklin GM, Friedman AS. Work-Related carpal tunnel syndrome: diagnosis and treatment guideline. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015; 26(3): 523–537, doi: 10.1016/j. Pmr.2015.04.003
16. Gillig JD, White SD, Rachel JN. Acute carpal tunnel syndrome: a review of current literature. *Orthop Clin North Am*. 2016; 47(3): 599–607, doi: 10.1016/j.ocl. 2016.03.005
17. Grab and Smith's Plastic Surgery, Lippincott Williams&Wilkins 2007
18. Green, D.P., et al.: Operative Hand Surgery. Churchill, New York, 1993.
19. Guhleneuc P.: Peripheral neuropathies of chronic renal insufficiency. Review. *Nephrologie* 1997; 18: 165-173.
20. Habib, G.S., Badarny, S., Rawashdeh, H.: A novel approach of local corticosteroid injection for the treatment of carpal tunnel syndrome. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 338-340.
21. Hui, A.C., Wong, S., Leung, C.H., Tong, P., Mok, V., Poon, D., Li-Tsang, C.W., Wong, L.K., Boet, R.: Decompressive Surgery Was Better Than Steroid Injection for Symptomatic and Neurophysiologic Outcomes in Carpal Tunnel Syndrome. *J Bone Joint Surg* 2006; 88(2): 454 – 455.
22. Jones, S.M., Stuart, P.R., Stothard, J.: Open carpal tunnel release. Does a vascularized hypothenar fat pad reduce wound tenderness? *J Hand Surg Br* 1997; 22: 758-760.
23. Lanz, U.: Anatomical variations of the median nerve in the carpal tunnel. *J Hand Surg Am* 1977; 2: 44-53.
24. Lawson IJ. Is carpal tunnel syndrome caused by work with vibrating tools? *Occup Med (Lond)*. 2020; 70(1): 8–10, doi: 10.1093/occmed/kqz142
25. Lee, W.P., Strickland, J.W.: Safe carpal tunnel release via a limited palmar incision. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 418-424.

26. Alanazy MH. Clinical and electrophysiological evaluation of carpal tunnel syndrome: approach and pitfalls. *Neurosciences (Riyadh)*. 2017; 22(3): 169–180, doi: 10.17712/nsj.2017.3.20160638
27. Maileander, P., Berger, A.: The differential indication for „open“ or „endoscopic“ carpal tunnel release. *Chirug* 1997; 68: 1106-1111.
28. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Carpal tunnel syndrome in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: other case reports. *Rheumatol Int*. 2001 Oct;21(2):81-3. doi: 10.1007/s002960100126.
29. Morgan, G., Wilbourn, A.J.: Cervical radiculopathy and coexisting distal entrapment neuropathies: double-crush syndromes? *Neurology* 1998; 50: 78-83.
30. Muller-Felber, W., Landgraf, R., Remers, C.D., Scheuer, R., Wagner, St., Nusser, J., Abendroth, A., Illner, W.D., Land, W.: High incidence of carpal tunnel syndrome in diabetic patients after combined pancreas and kidney transplantation. *Acta Diabetol* 1993; 30: 17-20.
31. Osiak K, Mazurek A, Pękala P, et al. Electrodiagnostic studies in the surgical treatment of carpal tunnel syndrome: a systematic review. *J Clin Med*. 2021; 10(12), doi: 10.3390/jcm10122691
32. Padua, L., Padua, R., Aprile, I., Pisani, F., Ceccarelli, E., Caliendo, P., Tonali, P.: Carpal tunnel syndrome surgery: Identification of a neurophysiological high-risk category. *J Orthopaed Traumatol* 2000; 2: 99-101.
33. Rossignol, M., Patry, L., Sacks, S.: Carpal tunnel syndrome: validation of an interview questionnaire on occupational exposure. *Am J Int Med* 1998; 33: 224-231.
34. Schreiber, J.E., Foran, M.P., Schreiber, D.J., Wilgis, E.F.: Common risk factors seen in secondary carpal tunnel surgery. *Ann Plast Surg* 2005; 55(3): 262-265.
35. Sonoo M, Menkes DL, Bland JDP, et al. Nerve conduction studies and EMG in carpal tunnel syndrome: Do they add value? *Clin Neurophysiol Pract*. 2018; 3: 78–88, doi: 10.1016/j.cnp.2018.02.005
36. Stutz, N., Gohritz, A., Schoonhoven, J., Lanz, U.: Revision Surgery after Carpal Tunnel Release – Analysis of the pathology in 200 cases during a 2 year period. *J Hand Surg Br* 2006; 31(1): 68-71.
37. Tetro, A.M., Evanoff, B.A., Hollstein, S.B., Gelberman, R.H.: A new provocative test for carpal tunnel syndrome. Assessment of wrist flexion and nerve compression. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80: 493-498.
38. Tubiana, R. (Ed.): *The Hand*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1988.
39. Vouzouneraki K, Esposito D, Mukka S, Granfeldt D, Ragnarsson O, Dahlqvist P, Olsson DS. Carpal tunnel syndrome in acromegaly: a nationwide study. *Eur J Endocrinol*. 2021 Feb;184(2):209-216. doi: 10.1530/EJE-20-0530. PMID: 33136549.
40. Werner RA, Albers JW, Franzblau A, Armstrong TJ. The relationship between body mass index and the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 1994 Jun;17(6):632-6. doi: 10.1002/mus.880170610. PMID: 8196706.