

# MeDiLa BULLETIN

Informace pro lékaře a zdravotníky

Číslo 3 / listopad 2012

**L**éčba pacienta vyžaduje včasnou a přesnou diagnostiku zdravotních komplikací nebo průběžný monitoring léčby. Věříme, že třetí číslo MeDiLa Bulletinu Vám opět přináší užitečné informace nejen o laboratorní diagnostice.

Toto číslo dostáváte do rukou takřka v čase předvánočním, proto bych Vám, jménem všech pracovníků MeDiLa laboratoří, rád popřál příjemně strávený čas adventu a vánočních svátků.

Bc. Pavel Jezdinský



## Současný stav antikoagulační terapie I.

**A**ntikoagulační terapii definujeme jako formu antitrombotické terapie s aktivitou namířenou proti trombinu (účinek anti IIa). V dnešní době k antikoagulační léčbě užíváme nejčastěji kumariny - antivitamíny K a nízkomolekulární hepariny, případně nefrakcionovaný heparin, ale svoji stále významnější úlohu začínají hrát i nová antitrombotika. V současné době jsou nejznámější dabigatran etexilát a rivaroxaban.

### Kumariny

**K**umariny jsou antivitamíny K. Účinek spočívá v zábraně karboxylace gama-glutamátových N-terminálních zbytků aminokyselin proenzymů faktorů protrombinového komplexu /PIVKA/. Kumariny se vstřebávají zažívacím traktem. V plazmě se vážou na albumin. Jejich volná část je metabolizována jaterní buňkou a určuje poločas látky v plazmě. Metabolity jsou vylučovány ledvinami, malá část je vyloučena do střeva /enterohepatální koloběh - ne u acenokumarolu/, procházejí placentární bariérou.

**K**umariny dělíme na krátkodobě a dlouhodobě působící. Nejčastěji podávaný preparát - Warfarin, (Lawarin), působí na úrovni tvorby protrombinu, inhibuje syntézu koagulačních faktorů závislých na K vitamínu v játrech. K hypoprotrombinémii dochází za 36-72 hodin, doba účinku přetrvává 4-6 dnů. Léčba nemá přímý efekt na již vytvořený stabilizovaný trombus, ani nezvrátí ischemické poškození tkáně. Zabraňuje dalšímu nárůstu trombu, a tak se uplatňuje v prevenci sekundárních trombotických komplikací. Účinnost terapie se sleduje pomocí protrombinového-tromboplastinového času. (PT, Quick). Výsledky testu se vyjadřují v hodnotách mezinárodního normalizovaného poměru INR. Terapeutické rozmezí se pohybuje mezi INR 2-3. Při terapii je vhodné začínat dávkami menšími či středními (3-5 mg). Musíme pamatovat vždy na současné podávání heparinu i kumarinů až do dosažení antikoagulačního účinku tj. terapeutického rozmezí INR 2-3. Nutno pamatovat také na interakce např. s léky, které zvyšují či snižují účinnost léčby. Doba trvání léčby



### Témata obsahu:

Antikoagulační terapie I

Stanovení D-dimerů

Vakcinace proti chřipce

Zdravotnická legislativa II

pro-PSA, nový marker karcinomu prostaty

Aktuality

Celá znění článků naleznete na [www.medila.cz](http://www.medila.cz)

závisí na příčině trombotické příhody: 3-6 měsíců, rok, dlouhodobě, celoživotně. Nežádoucí účinky jsou krvácení, kumarinové kožní nekrózy.

**A**ntidotum při krvácení: **1. Vitamín K** - nutno pečlivě zhodnotit rizika, vyplývající z této volby, zejména při nutnosti dalšího pokračování antikoagulační terapie. **2. Substituce** - mražená plazma, korekce faktory protrombinového komplexu (Prothromplex S TIM), rekombinantní aF VII (Novoseven).

**R**ekombinantní aktivovaný faktor VII-NOVOSEVEN Vybrané indikace rF-

**VIIa:** V současné době je rozšíření indikací včetně rušení antikoagulačního efektu warfarinu. Podání rFVIIa vede k velmi rychlé úpravě zvýšeného INR. Nejvíce studií o úspěšném podání rFVIIa se týká warfarinovaných pacientů s intrakraniálním krvácením. Největší výhodou rFVIIa proti KPK či mražené plazmě je lokalizace hemostázy do místa poranění bez systémové trombogenicity. Hlavním cílem je rychlé zastavení krvácení ohrožujícího život, končetiny nebo zrak. Dávkování rFVIIa: U krvácení ohrožujících život, končetiny nebo zrak se doporučují dávky 90 mikrogramů/kg formou i.v. injekce.

**Dávkování Kanavitu u warfarinovaných pacientů: Pacienti léčení velkými dávkami vitamínu K1 se mohou**

**stát rezistentní k další léčbě warfarinem po dobu několika týdnů či měsíců.** Riziková je dávka nad 5 mg tj. 1/2 ampulky KANAVIT inj, resp 5 kapek KANAVIT gtt. Některé práce uvádějí rizikovou dávku nad 10 mg. Větší množství Kanavitu je možné podat warfarinovaným pacientům jen v případech, kdy chceme zrušit efekt warfarinu a kdy další warfarinizace již nebude nutná. Efekt podání se rozvíjí za 6-24 hodin tj. v okamžiku, kdy se v játrech začnou tvořit funkční koagulační faktory. Intravenózní podání má velké riziko anafylaktické reakce, bezpečnější je pomalá i.v. infuze 0,5-1 amp. Kanavit injekce intramuskulární aplikace je u warfarinovaných pacientů pro riziko vzniku velkého hematomu kontraindikována. **Nejlépe předvídatelná a nejvíce**

**bezpečná se jeví aplikace kanavitu per os.** Kanavit je kontraindikován u novorozenců a u pacientů s cholestatickým ikterem. Kanavit je neúčinný při krvácivých stavech způsobených jinými příčinami než je nedostatek faktorů protrombinového komplexu.

Druhá část sdělení bude věnována heparinům a novým antitrombotikům.

prim. MUDr. Marta Zvarová  
OKH FN u sv. Anny v Brně

## D-dimery - laboratorní příspěvek k diferenciální diagnóze dušnosti

**D**iferenciální diagnóza stavů dušnosti je problematika, která přichází jak v ambulantní sféře, tak je i častým důvodem k akutní hospitalizaci.

**K**romě anamnézy a klinických známek se nabízí i možnosti laboratorní diagnostiky stavů akutní dušnosti. V diferenciálně diagnostické úvaze dušnosti jistě zvážíme i možnost tromboembolické příhody a právě zde má své místo vyšetření D-dimerů. D-dimer je konečný produkt vznikající působením plazminu na zesíťovaný fibrin, mezi jehož doménami se vytvoří kovalentní vazby. Plazmin je schopen štěpit tyto vazby mezi E a D doménou, ale neštěpí vazby mezi dvěma D-doménami, výsledkem je proto specifické dimerní uspořádání D-domény tzv. D-dimery. D-dimer slouží jako marker trombofilních stavů. Splňuje totiž všechny požadavky na takovýto marker-tj. jeho aktuální hladina odráží aktuální aktivaci systému fibrinolýzy v organizmu a není ovlivněna externí produkcí. Hladina D-dimerů se zvyšuje u koagulačně aktivních stavů. Dochází ke zvýšené produkci trombinu, který následně vede ke zvýšené tvorbě nerozpustného fibrinu, a tím se výrazněji uplatňuje fibrinolýza s tvorbou D-dimerů. D-Dimér je jako laboratorní parametr klíčovým indikátorem

tromboembolické příhody. Jeho pozitivita se nachází u hluboké žilní trombózy, plicní embolie, DIC, z ostatních onemocnění se může vyskytnout pozitivita u jaterní cirhózy a u maliných onemocnění.

**R**eferenční interval D-dimerů se za normálních okolností pohybuje do 0,300g/l tj. negativní. Cutt off pro pozitivní test je závislá na citlivosti použité metody. Patologické hodnoty se pohybují v rozmezí 0,300 až 10 g/l. Stanovení D-dimerů se provádí z koagulační citrátové plazmy, je možné dle podmínek laboratoře i vyšetření z heparinové zkumavky či EDTA. Vzhledem k možné falešné negativitě není vhodné stanovení ze séra. Falešná pozitivita testu se může vyskytnout u nádorových onemocnění, přítomnosti zánětu, vysokých hodnot revmatoidního faktoru a v těhotenství.

**S**tanovení D-dimerů je vhodné zejména v urgentních případech u tromboembolie a má svůj diagnostický význam i u hlubokých žilních trombóz. Negativní prediktivní hodnota u plicní embolie je téměř 100%. Při hodnotách D-dimerů <0,500g/l je malé riziko tromboembolie i bez antikoagulační léčby. D-dimér slouží rovněž pro monitorování trombolytické léčby. Při screeningu trombózy hlubo-

kých žil je vylučující cutt off hodnotou 0,200g/l. Sledování D-dimerů se doporučuje s frekvencí 2-3 x týdně. D-dimery jsou stabilní při pokojové teplotě 8 hod, při uchování v chladničce je stabilita 24 hod.

**P**řítomnost D-dimerů jako biodegradabilního produktu fibrinolýzy je u DIC specifitější než FDP, zvýšení bývá až 10 násobné. Pro odlišení jiné etiologie dušnosti s výhodou použijeme testy k vyloučení akutního IM např. troponin T nebo I, příp. myoglobin, k odlišení chronického kardiálního selhávání jako důvodu dušnosti využijeme parametru NT pro BNP, kdy při hodnotě nižší než cutt off je možné vyloučit jako důvod dušnosti kardiální selhávání. Z palety standardních testů vždy zmiňujeme krevní obraz k vyloučení akutní krevní ztráty nebo chronické anemie a obecné parametry zánětu k vyloučení ovlivnění stavu při akutním zánětu.

**V**šechny výše zmiňované parametry jsou dostupné v laboratořích v režimu statim a mají sloužit pro urgentní diagnostiku i v ambulantní sféře.

*MUDr. Jana Doležalová, vedoucí lékař*

## AKTUALITY

**N**einvazivní testování přítomnosti chromozomálních aberací v rámci prenatalního screeningu vrozených vývojových vad začala v České a Slovenské republice zajišťovat společnost IMALAB Zlín, člen sdružení České Laboratoře. Laboratorní test označovaný Materiální T21TM PLUS je schopen analýzou cirkulující DNA plodu v krvi matky spolehlivě prokázat trizomii 21, 18 a 13. Více informací naleznete na <http://www.maternit21.cz/>

**L**aboratorní centrum MeDiLa v Pardubicích začne v průběhu prosince rutinně provádět stanovení nádorového markeru HE4, který souvisí s diagnosti-

kou karcinomu ovarií (viz MeDiLa Bulletin č. 2, září 2012). Využití HE4 se díky svým přednostem v porovnání se stanovením CA-125 v poslední době stále výrazněji uplatňuje.

**L**aboratoř MeDiLa v Hradci Králové zahájila v průběhu listopadu rutinní vyšetřování D-dimerů. Význam stanovení je popsán v tomto čísle Bulletinu v článku MUDr. Doležalové. Stanovení se provádí v plazmě a je dostupné statimově.

**L**aboratoř MeDiLa v Žamberku byla v říjnu vybavena novým analyzátořem pro stanovení glykovaného hemoglobinu HbA1c. Analyzátoř TOSOH pracuje na

principu HPLC a jeho instalace výrazně zvyšuje spolehlivost tohoto stanovení.

**V** průběhu října a listopadu proběhla v Pardubicích, Brně a Hradci Králové tradiční akreditovaná školení pro zdravotní sestry a další SZP, zaměřená především na správné provádění odběrů a problematiku preanalytické fáze. Účast na školení byla pro klienty společnosti MeDiLa bezplatná a byla ohodnocena 4 kreditními body.

*Ing. František Šturm, Ph.D.*

## Očkování proti chřipce - úspěšné preventivní opatření, které je u nás opomíjeno

**C**hřipka nejčastější lidské infekční onemocnění, které každoročně postihne 10 % světové populace a v době pandemie dokonce 40 až 50 %. WHO odhaduje, že těžkou chřipku prodělá každoročně na celém světě 3-5 miliónů osob, z nichž 250 000 až 500 tisíc zemře. Proto je chřipka považována z celospolečenského hlediska za závažné onemocnění.

**V** mezipandemickém období (tj. při epidemiích s driftovými změnami viru) je nemocnost a úmrtnost u chřipky mnohem vyšší, než je oficiálně hlášeno. Nejvíce jsou postiženy tzv. „rizikové“ skupiny obyvatel, tj. především osoby vyššího věku, dále i osoby mladší, ale se základními chronickými onemocněními, či děti ve věku 2-5 let. U nich dochází mnohem častěji k závažným komplikacím a úmrtím.

**O**čkování proti chřipce má význam nejen pro ochranu rizikových skupin, ale také pro mladé a zdravé osoby, u kterých snižuje ekonomické ztráty vzniklé vysokou nemocností.

**O**čkování proti chřipce inaktivovanými trivalentními subjednotkovými

nebo štěpenými vakcínami představuje dnes velice účinnou možnost prevence proti chřipce. Protichřipková vakcína pro i.m aplikaci obsahuje 3x15 mcg antigenů tří aktuálních kmenů chřipky pro následující chřipkovou sezónu, které jsou adjustovány do 0,5 ml. Vakcíny pro i.d aplikaci obsahují 3x9 nebo 3x15 mcg antigenů adjustovaných do 0,1 ml. Ve vakcíně jsou obsaženy dva kmeny chřipky A (např. a nejčastěji kmeny A/H1N1 a A/H3N2) a jeden kmen chřipky B. Vakcíny by měly obsahovat dle doporučení WHO pro sezónu 2012-13 kmeny A/California/7/2009 (H1N1), A/Victoria/361/2011 (H3N2), B/Wisconsin/1/2010. Současná sezónní chřipková vakcína tak obsahuje i původní pandemický „prasečí“ kmen. Díky driftovým změnám je nutná každoroční příprava nové varianty vakcíny.

**S**oučasné schéma očkování proti sezónní chřipce pro dospělé je proto pouze jedna intramuskulární nebo intradermální injekce. Očkovací látka proti chřipce se aplikuje, jakmile jsou vakcíny k dispozici – většinou to bývá již koncem září. Od té doby je možné očkovat až do doby cca 14 dní před výskytem chřipky v sezóně. Pak se účinnost vakcíny může teoreticky snížit, protože není jistota,

zda je očkováná osoba ochráněna. Na ochranu je totiž třeba cca 14 dní od aplikace vakcíny. Na druhou stranu očkování během epidemie není kontraindikované, protože nedochází k interferenci mezi odpovědí na očkování a vlastní chřipkovou infekcí.

**A**čkoliv je proočkovanosť proti chřipce na Americkém kontinentě až 30 % a v Evropě okolo 20 %, u nás se v posledních letech pohybuje okolo 5 %. To je dáno nedůvěrou ve vakcínu a neochotou praktických lékařů vakcínu nakupovat aplikovat a teprve poté vyúčtovávat zdravotním pojišťovám.

### Závěr

**A**čkoliv je chřipka závažným zdravotnickým a sociálním problémem, je u nás neustále podceňovaná. Očkování proti chřipce představuje dnes jedinou a velice účinnou možnost prevence.

*Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.  
Centrum očkování a cestovní medicíny  
Poliklinika II., Hradec Králové*

## Novinky ve zdravotnické legislativě II.

V dle zákona o zdravotních službách č. 372/2011 Sb., nové povinnosti zdravotnickým zařízením ukládá po novele provedené zákonem č. 298/2011 Sb. a 369/2011 Sb. také zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů (o veřejném zdravotním pojištění).

• V případě, že seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami (v příloze vyhl. č. 134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami, ve znění vyhl. č. 411/2011 Sb.) stanoví pro konkrétní zdravotní službu dvě varianty, základní variantu a variantu ekonomicky náročnější, je poskytovatel zdravotní služby (zdravotnické zařízení) povinen nabídnout pacientovi poskytnutí zdravotní péče v základní variantě a zároveň jej informovat o možnosti jeho volby výkonu v ekonomicky náročnější variantě a poskytnout mu informaci o výši paci-

entem hrazeného doplatku. Podání této informace, včetně informace o doplatku, a rozhodnutí pacienta, musí pacient písemně potvrdit ve zdravotnické dokumentaci (i v případě, že pacient zvolil základní variantu bez doplatku, neboť potvrzuje, že byl informován o obou variantách a že volby ekonomicky náročnější varianty nevyužil). Lékaři by měli v seznamu zdravotních výkonů s bodovými hodnotami ověřit, zda výkony, které poskytují, jsou uvedeny v jedné nebo ve dvou variantách, a pokud je dáno pacientovi právo volby, mít od pacienta vždy písemně potvrzeno, kterou variantu pacient zvolil, včetně souhlasu s doplatkem.

Při opakovaném porušení této povinnosti může být zdravotnickému zařízení uložena pokuta do výše 1.000.000 Kč.

• Zdravotnické zařízení je povinno sdělovat zdravotním pojišťovnám za uplynulé čtvrtletí, a to nejpozději do tři-

ceti dnů, seznam jednotlivých nositelů výkonů k poslednímu dni daného čtvrtletí, s uvedením jména, příjmení, titulu, rodného čísla a kategorie nositele výkonu. Tuto povinnost lze splnit i tak, že zdravotnické zařízení sdělí pouze změny, ke kterým došlo od předchozího hlášení. Tedy, pokud zdravotnické zařízení nejpozději do 30. července 2012 zaslalo zdravotním pojišťovnám uvedený seznam platný ke dni 30. června 2012, pak vždy do třiceti dnů po skončení čtvrtletí oznámí zdravotním pojišťovnám, zda došlo k nějakým změnám, popřípadě, že k žádným změnám od minulého hlášení nedošlo. Povinnost zdravotnického zařízení sdělovat seznam považuje VZP ČR za naplněnou evidencí řádně uzavřené a pravidelně aktualizované Přílohy č. 2 Smlouvy o poskytování a úhradě zdravotní péče.

*JUDr. Marcela Kislingerová, advokát*

## proPSA, nový diagnostický marker karcinomu prostaty

Stanovení hladiny prostatického specifického antigenu (PSA), jeho volné formy (fPSA) a výpočet kritéria %fPSA je dnes významnou součástí diagnostiky karcinomu prostaty. Výsledky nedávných výzkumů přinesly zjištění, že i fPSA má různé formy a některé z nich se specificky více vyskytují v maligní než v benigní tkáni prostaty. Nejvýznamnější forma z tohoto hlediska je označována jako [-2] proPSA a specialistům společnosti Beckman Coulter Inc. (USA) se nedávno podařilo úspěšně dokončit vývoj jejího stanovení v krevním séru. Následně provedené multicentrické klinické studie prokázaly, že toto stanovení je významným pokrokem v diagnostice karcinomu prostaty. Z hladin všech tří analytů (PSA, fPSA a proPSA) se počítá kritérium tzv. „prostate health index (phi)“ – index zdravé prostaty pomocí vzorce:  $\phi = (\text{proPSA}/\text{fPSA}) \times \sqrt{\text{PSA}}$ .

Při vykazuje 3x vyšší klinickou specifitu při 90% senzitivitě vůči kritériu % fPSA. Tento index pak představuje zásadní výhodu při diferenciaci diagnostice prostaty pro odlišení karcinomu od benigních prostatických stavů u mužů ve věku nad 50 let s celkovým PSA od 2 do 10 ug/l, u nichž nálezy digitálního rektálního vyšetření nezbuzují podezření na výskyt karcinomu.

Při lze rovněž použít k hodnocení rizika stanovení pravděpodobnosti vzniku karcinomu u individuálního pacienta. Vyšší hodnoty phi jsou spojeny s vyšším rizikem karcinomu.

Od využití tohoto stanovení se dále v praxi očekává významné snížení počtu biopsií, zpřesnění prognóz z hlediska agresivity nádoru a zpřesnění monitoringu cytostatické a hormonální terapie.

Naše Laboratorní centrum v Pardubicích ve spolupráci se společností Beckman Coulter ČR poskytlo v uplynulých měsících pardubickým urologům jako jedněm z prvních v ČR příležitost vyzkoušet stanovení proPSA (není hrazeno zdravotními pojišťovnami) ve své praxi. O výsledku testů vás budeme po jejich skončení informovat prostřednictvím Bulletinu. Více informací o stanovení proPSA naleznete také na [www.medila.cz](http://www.medila.cz), kde je zveřejněno naše odborné sdělení na uvedené téma, kterým jsme se aktivně zúčastnili mezioborového onkologicko-urologického krajského semináře „Karcinom prostaty“, konaném dne 19. září 2012 v kongresovém centru Golf Resortu Kunětická hora.

*Ing. František Šturm, Ph.D.*

**MeDiLa**  
LABORATOŘE

Vydává:

MeDiLa spol. s r.o.

Adresa:

Štrossova 239, 530 03 Pardubice

E-mail: [medila@medila.cz](mailto:medila@medila.cz)

Web: [www.medila.cz](http://www.medila.cz)

Pardubice, Štrossova 239, 530 03 Pardubice - areál „Veteriny“  
tel. 800 737 304; +420 466 310 965, e-mail: [pardubice@medila.cz](mailto:pardubice@medila.cz)

Hradec Králové, II. poliklinika, Slezské předměstí, Bratři Štefanů 895  
tel. 800 737 305; +420 495 865 227, e-mail: [hradec.kralove@medila.cz](mailto:hradec.kralove@medila.cz)

Brno, Poliklinika Lesná, Halasovo nám. 1  
tel. 800 111 210; +420 545 213 662, e-mail: [brno@medila.cz](mailto:brno@medila.cz)

Žamberk, Poliklinika, nám. Gen. Knopa 837  
tel. 800 737 306; +420 465 320 587, e-mail: [zamberk@medila.cz](mailto:zamberk@medila.cz)

Dačice, areál Nemocnice Dačice, Antonínská 85/II  
tel. 800 111 210; +420 384 422 122, e-mail: [dacice@medila.cz](mailto:dacice@medila.cz)