

# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 144  
2005, č. 11, s. 717–776  
CLC EAL 144 (4)  
717– 776 (2005)

INDEXED IN:  
EMBASE/Excerpta Medica  
MEDLINE/Index Medicus  
INIS Atomindex  
CHEMICAL ABSTRACTS  
Excerptováno v Bibliographia  
medica čechoslovaca

ROČNÍK 144 / 2005, č. 11

## VEDOUcí REDAKTOR

*Doc. MUDr. Petr Bartánek, CSc.*  
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

## REDAKČNÍ RADA

*Prof. MUDr. Pavel Barták, CSc.*  
Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV  
Šrobárova 50, 100 00 Praha 10

*Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.*  
ÚVN, 169 02 Praha 6

*Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.*  
Ústav hematologie a krevní transfuze  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

*Prof. MUDr. Evžen Čech, DrSc.*  
Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN  
Apolinářská 18, 128 08 Praha 2

*Prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.*  
Urologická klinika 1. LF UK a VFN  
Ke Karlovu 6, 128 00 Praha 2

*MUDr. Norbert Gaier, CSc.*  
Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN  
Albertov 4, 128 00 Praha 2

*Prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.*  
Chirurgická klinika ÚVN  
U Vojenské nemocnice 1/200, 169 02 Praha 6

*Pavel Hamet, M.D., PhD.*  
Centre hospitalier de l'université de Montreal  
Hotel Dieu, 3840, rue Saint-Urban  
Montreal (Québec) H2W 1T8, Canada

*Prof. MUDr. Jan Holčík, DrSc.*  
Ústav sociálního lékařství LF MU  
Komenského nám. 2, 662 43 Brno

*Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.*  
II. interní klinika LF UK a FN  
Pospíšilova 13, 500 05 Hradec Králové

*MUDr. Pavel Jerie*  
Leymenstrasse 49  
4153 Reinach, BL 1  
Švýcarsko

*Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.*  
1. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

*Doc. MUDr. Josef Kopecký, DrSc.*  
Zdravotně sociální fakulta Ostravské univerzity  
Syllabova 19, 703 00 Ostrava - Zábřeh

*MUDr. Lubomír Kukla, CSc.*  
Oddělení preventivní a sociální pediatrie LF MU  
Bieblova 16, 613 00 Brno

*Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc.* – čestný člen redakční rady  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

*Doc. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.*  
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

*Prof. Alexander Schirger, M.D.*  
Mayo Clinic, Hypertension W-9  
Rochester, Minnesota 55905, USA

*Doc. MUDr. Petr Smolík, CSc.*  
Psychiatrická klinika LF UK a FN  
500 05 Hradec Králové

*Prof. MUDr. Martin Vizek, CSc.*  
Ústav patologické fyziologie 2. LF UK  
Plzeňská 130/221, 150 00 Praha 5

*Prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc.*  
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FNM  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

*Doc. MUDr. Aleš Žák, DrSc.*  
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

## KONZULTANTI

*Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc.*  
Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN  
Ke Karlovu 2, 121 09 Praha 2

*Prof. MUDr. Marie Pešková, DrSc.*  
I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

*Prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.*  
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN  
Kateřinská 30, 120 21 Praha 2

**OBSAH**

**Úvodník**

Hájek M.: Proč jsem členem České lékařské společnosti  
Jana Evangelisty Purkyně ..... 719

**Přehledové články**

Vejražková D., Bendlová B.: Dva nadějně kandidátní geny  
v etiopatogenezi DM2 - PPAR $\gamma$ 2 a KCNJ11 ..... 721  
Komentář Svačina Š. .... 725  
Habart D.: Molekulární patogeneze hemofilie A ..... 727  
Hájek Z., Mašata J., Švihovec P.: Skřínink vaginálních infekcí  
v těhotenství ..... 733

**Původní práce**

Zeman M., Zák A., Vecka M., Tvrzická E., Písaříková A., Staňková B.:  
Vliv vícenenasycených mastných kyselin řady n-3 na plazmatické  
lipidy, lipoperoxidaci LDL, homocystein a ukazatele zánětu  
u diabetické dyslipidémie, léčené kombinací statin + fibrát ..... 737  
Mayer O. Jr., Čech J., Rosolová H., Pikner R., Šimon J.: Vztah mezi  
hladinami volného tyroxinu a stupněm srdečního selhání  
u pacientů s chronickou levostrannou kardiální insuficiencí ..... 742  
Prausová J., Kubáčková K., Linke Z., Kubala E., Pipková R.,  
Hladíková J.: Irinotecan v kombinaci s 5- fluorouracilem  
a leucovorinem v léčbě metastatického  
kolorektálního karcinomu ..... 747  
Komentář Jirásek V. .... 752

Mottl H., Ganevová M., Radvanská J., Cháňová M., Šmelhaus V., Kodet  
R., Mrhalová M., Tichý M.: Výsledky léčby histiocytózy  
z Langerhansových buněk protokolem LCH II ..... 753

**Kazuistika**

Šimek M., Vaverka M., Němec P., Krahulík D., Pálka J., Plesníková Y.:  
Kombinovaný přístup při řešení těžké aortální stenózy a onemocnění  
tří koronárních tepen u nemocného s mozkovým meningeomem  
a významnou stenózou pravé vnitřní krkavice ..... 756  
Komentář Tošovský J. .... 759  
Tylšarová V., Drlík L., Strnad M.: Erythema nodosum ..... 760  
Komentář Lukáš K. .... 762

**Dějiny lékařství**

Kohout J.: 200 let od narození profesora Josefa Škody ..... 763  
Bartůněk P.: Jak se diagnostikovalo a léčilo na interní klinice  
před 60 léty ..... 765  
Hach P.: 130 let od narození prof. MUDr. Otakara Srdínko ..... 767

**Sjezd**

Sucharda P.: 14. evropský kongres o obezitě ..... 769  
Barták P.: 35. European Society for Dermatological Research ..... 769

**Osobní zprávy**

Zprávy ..... 771  
Knihy ..... 775  
Nejvýznamnější osobnosti pražské lékařské fakulty  
Svobodný P.: Karel Maydl ..... 776

**CONTENTS**

(No. 11, 1st November 2005) Journal of Czech Physicians

**Topic**

Hájek M.: Why I am a Member of the Czech Medical  
Association J. Ev. Purkyně ..... 719

**Review Articles**

Vejražková D., Bendlová B.: Two Promising Candidate Genes in the  
Ethiopathogenesis of DM2 - PPAR $\gamma$ 2 and KCNJ11 ..... 721  
Commentary Svačina Š. .... 725  
Habart D.: Molecular Pathogenesis of Haemophilia A ..... 727  
Hájek Z., Mašata J., Švihovec P.: Vaginal Infections Screening  
in Pregnancy ..... 733

**Original Articles**

Zeman M., Zák A., Vecka M., Tvrzická E., Písaříková A., Staňková B.:  
Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Plasma Lipid, LDL  
Lipoperoxidation, Homocysteine and Inflammation  
Indicators in Diabetic Dyslipidemia Treated  
with Statin + Fibrate Combination ..... 737  
Mayer O. Jr., Čech J., Rosolová H., Pikner R., Šimon J.: Association  
Between Free Thyroxin Concentration and Degree of Heart Failure  
in Patients with Chronic Heart Insufficiency ..... 742  
Prausová J., Kubáčková K., Linke Z., Kubala E., Pipková R.,  
Hladíková J.: Irinotecan in Combination with 5- fluorouracil and  
Leucovorin in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer ..... 747  
Commentary Jirásek V. .... 752  
Mottl H., Ganevová M., Radvanská J., Cháňová M., Šmelhaus V.,  
Kodet R., Mrhalová M., Tichý M.: Treatment Results  
of Langerhans Cell Histiocytosis with LSH II Protocol ..... 753

**Case Reports**

Šimek M., Vaverka M., Němec P., Krahulík D., Pálka J., Plesníková Y.:  
Combined Approach to the Treatment of Severe Aortic Stenosis  
and to Three Coronary Vessel Diseases in Patients with Brain  
Meningioma and Severe Stenosis of Internal Carotid Artery ..... 756  
Commentary Tošovský J. .... 759  
Tylšarová V., Drlík L., Strnad M.: Erythema Nodosum ..... 760  
Commentary Lukáš K. .... 762

**History of Medicine**

Kohout J.: Two Hundred Years from the Birth  
of Professor Josef Škoda ..... 763  
Bartůněk P.: Diagnosis and Treatment at the Internal Clinic  
60 Years Ago ..... 765  
Hach P.: 130 Year Long from Birth of profesor Otakar Srdínko ..... 767

**Congress**

Sucharda P.: 14<sup>th</sup> European Congress on Obesity ..... 769  
Barták P.: 35. European Society for Dermatological Research ..... 769

**Personal News**

News ..... 771  
Books ..... 775  
The Most Eminent Personalities of the Prague Medical Faculty  
Svobodný P.: Karel Maydl ..... 776

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2005

**ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH**

Vydává Česká lékařská společnost J. Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.  
Vedoucí redaktor doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc. Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Glezgová.

**Příspěvky do časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.**  
**Articles published in the Journal of the Czech Physicians subject to double review.**

Tiskne: Tiskárna Prager – LD s.r.o., Kováků 9, 150 00 Praha 5.

Rozšiřuje: V České republice Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, do zahraničí (kromě SR) – Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O. Box 2, 142 01 Praha 4,  
ve Slovenské republice Mediaprint Kapa Pressegresso, a.s., předplatitelské oddělení Mediaprint-Kapa Pressegresso, a.s., P.O. BOX 183,  
Vajnorská 137, 831 04 Bratislava, e-mail: predplatne@abompkapa.sk, tel.: 02/444 588 21, fax: 02/444 588 19.

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1152 Kč (1560 Sk), jednotlivé číslo 96 Kč (130 Sk).

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP,  
Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Spalová, e-mail: spalova@cls.cz

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,  
tel.: 224 266 252-3, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntinszerce@cls.cz

Registrační značka MK ČR E 77.

Rukopisy zasílejte na adresu doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc., IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2.

Rukopis předán do výroby dne 18. 8. 2005. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jejich užití. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s. r.o., U Kněžské louky 2124/53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342-3, fax: 284 820 956, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

## ÚVODNÍK

## Proč jsem členem České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

Hájek M.

*Chirurgická klinika ÚVN, Praha*

V dnešní společensky vzrušené době častého porušování a opětného upevňování demokracie se mnoho kolegů a někdy oprávněně táže, proč vlastně vstoupili do společenské organizace, jakou je Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, její odborné lékařské společnosti a okresních Spolků lékařů a co jim toto členství přináší.

Pokud bude čtenáře zajímat názor jednoho z téměř 35 tisíců členů této dobrovolné stavovské organizace, vysvětlím stručně, co vedlo mne před mnoha lety – ještě jako mladého lékaře – ke vstupu do tohoto společenství a co se léty, která mezitím uběhla, změnilo.

Velká část dnes aktivních členů ČLS JEP vstupovala do této lékařské organizace ještě za doby, kdy žádná jiná profesní organizace neexistovala a kdy se členství mezi lékaři stejného oboru nebo ve stejném městě či regionu považovalo za vyjádření stavovské cti. ČLS JEP nabízela odborné přednáškové programy, společenská setkání, odborné publikace, možnosti spoluúčasti na lékařských sjezdech a konferencích, podporu ve vědecké práci, a i když ojediněle, ale přece jen každoročně a ve většině medicínských oborů i oceňování vědeckých publikací nebo doporučení k zahraniční prezentaci domácích léčebných výsledků.

V době dávno minulé, kterou pamatují již jen ti nejstarší lékaři, tj. za II. světové války bylo členství ve Spolku českých lékařů nebo v odborné lékařské komunitě tím jediným společenským uznáním, které příslušníkům porobeného a nacisty obsazeného Československa zbylo a velmi často bylo i prostředkem možné spoluúčasti v odboji proti nacistům nebo pomocí těm, kteří byli totalitním režimem postiženi. V dokumentech z té doby je mnoho příkladů, jak čeští lékaři pomáhali osobám policejně hledaným, uprchlým a také jejich perzekuovaným rodinám.

Pak přišlo v roce 1945 na krátký čas národní osvobození a s ním i rozvoj lékařské spolkové činnosti. Obnovila se lékařská komora a začaly se rozvíjet domácí i zahraniční styky lékařského stavu, jak ve specializovaných oborech, tak i ve spolicích lékařů v českých, moravských i slovenských městech. Nastalá euforie netrvala však dlouho a již od roku 1948 přišlo nové a velmi striktní omezení lékařské spolkové činnosti, které postihlo jak lékařskou komoru, tak i Československou lékařskou společnost, která sice nezanikla, ale byla tak jako veškerý domácí společenský život dána pod kuratelou komunistické strany. Ta nedovolovala nic, co by nebylo politicky řízené a jejími funkcionáři kontrolované. Československou lékařskou společnost JEP ovládali komunisté, kteří si rozdělili funkce v odborných společnostech a spolicích, rozdávali si čestná členství a Purkyňovy medaile, jmenovali zasloužilými domácími i zahraničními členy věrné soudruhy přednostně ze socialistických států a jen občas mezi sebe přizvali některé nestraníky, kteří je politicky neohrožovali, protože neměli o politiku zájem a věnovali se jen vědě a léčebné praxi. Také mezi komunistickými funkcionáři byli lidé, kteří odborně vynikali, ale to především proto, že měli pro svou činnost v lékařských oborech nesrovnatelně lepší podmínky nežli většina ostatních lékařů a byli na výsluní doby, protože byli členy totalitní strany.

Tento stav zdědila obrozená Československá republika v roce 1989 a prakticky s dvouřetěnovým potenciálem svého členstva vstupovala roku 1993 po rozdělení státu do nové éry působení i v lékařských organizacích. Nové bylo jen to, že se část lékařů dočasně zřekla totalitních praktik, ke kterým již neměla tolik příležitostí a že jiná část aktivistů zakládala nové stavovské a odborové organizace. Tím, jak pokračovala ve všech základních oborech specializace, začaly se objevovat další odborné lékařské společnosti, o nichž dříve neměl nikdo ani tušení. Některé z nich byly jistě vytvořeny účelně pro komunikaci odborníků pracujících ve stejném vědním oboru, který chtěli dále rozvíjet a mezinárodně se v jeho intencích také setkávat, ale jsou jiná oborová společenství, která vznikala účelově, oslabovala základní vědní obory a mnozí si o jejich existenci myslí, že vznikla jen proto, aby vynesla na stupínek cti kolegy, kteří si jako prezidenti a víceprezidenti připadají důležitější a snad i mocnější v odborném dějišti, které je již zaplněno jinými funkcionáři.

Ten, koho neklame paměť, si třeba vzpomene, že jistý kolega či kolegyně, kteří se dnes prezentují jako velcí demokraté a reprezentanti oboru či jeho úzké specializace, bývali před lety aktivními pracovníky totalitní strany a jako studenti nadšenými mládežníky. Také s těmi kolegy se ve své denní práci setkáváme a chtějí-li být dnešní lékaři a lékařky demokraty, musí se srovnat i s těmi, kterým minulý režim umožnil odborně vše anebo ještě více, než oni sami chtěli. Někdo v sobě prostě neumí potlačit touhu po vyniknutí za všech okolností, které jim skýtá moderní doba s relativní svobodou.

Po obnovení České lékařské komory v roce 1991 zaskočil část demokratických lékařů zákon schválený českým parlamentem – tedy především laiky a nezdravotníky – o povinném komorovém členství všech lékařů provozujících léčebnou praxi. Tím, že přikazuje povinné organizované členství v komorách jedné z nejsvobodnějších lidských profesí, jakou je lékařství, vybočuje z rámce toho, co ostatní občané pokládají spíše za morálně etické nebo cechovní. Vedle zákonné povinnosti členství v ČLK a ČSK existuje však v našem státě přece jen nějaká organizace, která je až do této doby nepovinná a má dobrovolné individuální členství lékaře podle jeho vlastního rozhodnutí. Organizace, která lékaři nic nenařizuje a jen ho nabádá k dodržování Hippokratovy přísahy, je příspěvkově přijatelná, nemá žádné postihy za výkon lékařské profese a přitom nabízí nejen to, co nabídl a často neplní jiné lékařské organizace – že se bude zastávat etiky lékařského povolání, že bude soustavně lékaře vzdělávat, že bude dbát na vysokou odbornou úroveň ve všech profesních společnostech, že poskyt-

ne zájemcům česky psané odborné lékařské časopisy, že bude organizovat odborně společenský život ve svých společnostech a že se lékařů zastane prostřednictvím znalců tam, kde jsou neoprávněně nařčeni ačkoli jednali lege artis a v dobrém přesvědčení své svobodné vůle. Touto organizací je Česká lékařská společnost JEP se svými odbornými společnostmi, jichž je dnes již přes 100 a vedle nich více než 40 spolků lékařů, které plní úkoly styku lékařů se zdravotnickým terénem. Stanovy ČLS JEP jsou demokratické, členy organizace k ničemu nenutí a přitom jim poskytují obdobná práva jako jiné profesní organizace.

Vážené kolegyně a kolegové, pokud nesledujete schválené české zákony a neumíte se bránit nesprávným tvrzením, která nás lékaře odsouvají spíše k nečinnosti a manipulují s námi, vězte, že máme možnost obrany, je-li nám křivděno a máme možnost vyjadřovat se ke zdravotnické politice státu i prostřednictvím ČLS JEP. Je jen třeba svá práva znát a umět je v pravý čas a na správném místě používat.

Ať se nám daří naše léčebná práce a ať máme úspěchy i v zastupování vlastních odborných zájmů. Naše odborné lékařské společnosti ani spolky lékařů nezahálejí a poskytují svými téměř 35 tisíci členy národu obnovu zdraví, bez které nemůže žádná lidská společnost žít a prezentovat se tak suverénně ve všech tištěných i obrazových médiích.

## Prosím, věnujte pozornost tomuto sdělení!

Po dohodě redakce ČASOPISU LÉKAŘŮ ČESKÝCH s nakladatelským a tiskovým střediskem ČLS JEP počínaje číslem 1/2005 zpoplatňujeme publikaci článku s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč včetně DPH, přičemž potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

Důvodem k zavedení poplatku je mj. skutečnost, že ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH v posledních dvou letech zveřejňuje téměř 53 % prací z oblasti výzkumu podporovaných z veřejných zdrojů.

Přes finanční podporu, které se prezidiálním časopisu dostává cestou vedení ČLS JEP, je ekonomická situace časopisu obtížná a limitující. Uvedené opatření považujeme za legitimní a doufáme, že se setká s pochopením autorů prací.

S oznámením o doručení rukopisu Vám redakce zašle formulář objednávky k publikaci vaší práce. Po navrácení vyplněné objednávky Nakladatelskému a tiskovému středisku ČLS JEP bude Vaše práce neprodleně předána k recenzi. Částka bude zálohově fakturována ve fázi korektury a daňový doklad Vám bude zaslán po zveřejnění článku.

Věnujte, prosím, zvýšenou pozornost aktualizovaným pokynům pro autory. Bližší informace Vám poskytne Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel./fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

*doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.  
vedoucí redaktor*

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

## Dva nadějně kandidátní geny v etiopatogenezi DM2 - PPAR $\gamma$ 2 a KCNJ11

Vejražková D., Bendlová B.  
Endokrinologický ústav, Praha

## SOUHRN

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je heterogenní onemocnění, na jehož rozvoji se podílejí genetické faktory i vnější prostředí. Přes značné úsilí, které je mapování genetického pozadí DM2 věnováno, nejsou genetické příčiny nejběžnějších forem diabetu objasněny. V posledních letech je věnována velká pozornost dvěma kandidátním genům, u nichž jsou opakovaně popisované asociace s DM2. Jde o gen PPAR $\gamma$ 2 (peroxisome proliferator-activated receptor) a KCNJ11 (potassium channel inwardly rectifying). Rodina jaderných receptorů, známých jako receptory aktivované peroxizómovými proliferátory, hraje důležitou úlohu v regulaci energetického metabolismu a adipogeneze. Gen KCNJ11 kóduje podjednotku draselných kanálů pankreatických beta buněk. Tyto kanály se přímo účastní regulace inzulínové sekrece. Práce shrnuje současné poznatky o zapojení těchto genů a jejich polymorfizmů do složitých metabolických dějů, zvláštní pozornost je věnována metabolismu glycidovému.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus 2. typu, inzulínová rezistence, gen PPAR $\gamma$ 2, gen KCNJ11, genetický polymorfismus, glukózový metabolismus.

## SUMMARY

*Vejražková D., Bendlová B.: Two Promising Candidate Genes in the Etiopathogenesis of DM2 - PPAR $\gamma$ 2 and KCNJ11*

Type 2 DM represents a multifactorial disease – both genetic and environmental factors are implicated in the etiology. In spite of an enormous effort, unraveling the genetics of type 2 DM has proved problematic. A polygenic inheritance is proposed for most cases. More than 250 candidate genes have been studied and increasing attention is being directed at two of them: the PPAR $\gamma$ 2 gene (peroxisome proliferator-activated receptor gamma2) and KCNJ11 (potassium channel inwardly rectifying). The PPAR $\gamma$ 2 is a member of the nuclear hormone receptor subfamily of transcription factors. It plays a key role in regulation of adipocyte differentiation and energy balance. The KCNJ11 gene codes for a pore-forming subunit of the inwardly rectifying ATP sensitive K<sup>+</sup> channel, which is involved in the direct regulation of insulin secretion. Here, recent knowledge regarding involvement of these two genes in complex metabolic pathways is summarized. In the whole review, we focus on the glucose homeostasis.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, PPAR $\gamma$ 2 gene, KCNJ11 gene, genetic polymorphism, glucose balance.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 721–725.

**D**iabetes mellitus 2. typu (DM2) patří k nejrozšířenějším civilizačním chorobám, v západních státech postihuje okolo 3–5 % populace. Výskyt stoupá s věkem a se vzrůstajícím počtem obézních lidí. Jde o heterogenní onemocnění, na jehož rozvoji se podílejí genetické faktory i vnější prostředí. Genetické studie DM2 se v současné době zaměřují na identifikaci tzv. kandidátních genů, které ovlivňují predispozici jednotlivce k DM2. Jakmile je vybrán kandidátní gen, jsou hledány jeho genetické varianty, často jednonukleotidové polymorfizmy. I když již bylo ve vztahu k DM2 studováno více než 250 kandidátních genů, výsledky nejsou zatím příliš povzbudivé. Opakovaně však byla potvrzena asociace DM2 s polymorfizmy dvou genů. Jde o gen PPAR $\gamma$ 2, který je transkripčním faktorem s přímým vlivem na diferenciaci adipocytů, a gen KCNJ11, který kóduje jednu z buněčných struktur nepostradatelnou pro správnou regulaci inzulínové sekrece, tzv. Kir6.2 podjednotku draselných kanálů pankreatických beta buněk.

### RODINA JADERNÝCH RECEPTORŮ OZNAČOVANÝCH JAKO PPAR $\gamma$

PPARs jsou obecné transkripční faktory nepostradatelné pro regulaci buněčného cyklu, uplatňují se v zánětlivém procesu a v řízení imunitní odpovědi (1), v karcinogenezi (2) a v aterogenezi (3). Zájem diabetologů a obezitologů vzbudilo zejména zjištění, že PPAR $\gamma$  hraje klíčovou roli v adipogenezi a dále že mezi jeho syntetické ligandy patří thiazolidindiony (4), látky stále hojněji využívané ke zlepšení citlivosti na inzulín u diabetiků 2. typu.

### KLASIFIKACE GENŮ PPAR $\gamma$ RODINY

Známý jsou tři typy PPARs:  $\alpha$ ,  $\beta$  (znám též pod názvem  $\delta$ ) a  $\gamma$ , každý je kódován na jiném chromozómu lidského genomu.

Gen pro PPAR $\alpha$  je umístěn v na 22. chromozómu v oblasti 22q13.31. U člověka je exprimován převážně v hnědé tukové tkáni a játrech, dále v ledvinách, srdci a kosterním svalstvu. Cílovými



geny PPAR $\alpha$  jsou geny účastníci se lipidového katabolizmu, tj. transportu mastných kyselin do buněk, jejich oxidace v mikrozómech, peroxizómech a mitochondriích.

Gen pro PPAR $\beta$  je lokalizován na 6. chromozómu v oblasti 6p21.2–p21.1. Exprimován je u člověka nejhodněji v tlustém střevě a placentě, dále v ledvinách a srdci. Ovlivňuje expresi acetyl-CoA syntázy 2 v mozku, je zapojen do procesu embryonální implantace a decidualizace, je prokázán vztah k rakovině tlustého střeva.

Gen pro PPAR $\gamma$  byl lokalizován na 3. chromozómu v oblasti 3p25 (5, 6). Existují jeho 4 formy: PPAR $\gamma$ 1, PPAR $\gamma$ 2, PPAR $\gamma$ 3 a PPAR $\gamma$ 4. Všechny vznikají alternativním sestřihem a jsou řízeny různými promotory. Gen pro PPAR $\gamma$ 1 je exprimován v mnoha různých tkáních (tuková tkáň, slabě též v kostní dřeni, slezině, ledvinách, játrech, testes, mozku, srdci, kosterních svalech). Gen pro PPAR $\gamma$ 2 je exprimován především v tukové tkáni. Gen pro PPAR $\gamma$ 3 je podle dosavadních znalostí exprimován v tlustém střevě a tukové tkáni. O tkáňové distribuci exprese genu pro PPAR $\gamma$ 4 není v současné době zatím mnoho známo (7).

PPAR $\gamma$  je aktivátorem buněčné diferenciaci adipocytů. Ve spojení s transkripčními faktory indukuje diferenciaci pre-adipocytů ve zralé tukové buňky (8–11). Účinek je zprostředkovan geny aktivními v tukové tkáni. K nim patří geny pro proteiny uplatňujícími se v regulaci množství zásobního tuku a v přenosu signálů ovlivňujících inzulínovou senzitivitu jako např. tumor nekrotizující faktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), lipoproteinová lipáza (LPL), adipocyte fatty acid binding protein 2 (aP2), acetyl-CoA syntáza, fatty acid transport protein (FATP), karnitin palmitoyltransferáza (CPT) nebo fosfoenol pyruvát karboxykináza (PEPCK).

### PŮSOBNÍ PPAR $\gamma$ A LÁTKY, KTERÉ HO MODULUJÍ

PPARs funkčně aktivované některým z ligandů (viz níže) se vážou na specifickou oblast v promotoru cílových genů (tzv. hormone response element) a moduluji tak jejich transkripci. PPARs se mohou na promotorovou oblast DNA vázat pouze ve formě heterodimeru s retinovým receptorem X (RXR) (12).

Mezi přirozené ligandy a funkční aktivátory PPARs patří mastné kyseliny a jejich deriváty (leukotrieny, některé prostaglandiny), přičemž polynenasycené mastné kyseliny s dlouhým řetězcem (např. kyselina linolová) se přednostně vážou na PPAR $\alpha$ . Efektivním funkčním aktivátorem PPAR $\gamma$  byl shledán prostaglandin 15-dPGJ2. Velmi potentními funkčními aktivátory PPAR $\gamma$  jsou deriváty produktů oxidace LDL: 9-hydroxy a 13-hydroxy octadecadienové kyseliny (HODE) a 15-hydroxyeicosatetraenová kyselina (15-HETE). I inzulín potencuje u člověka expresi a adipogenní aktivitu PPAR $\gamma$ 1 i PPAR $\gamma$ 2. Známa je nepřímá negativní regulace exprese PPAR $\gamma$  působením prostaglandinu F $_2$  (PGF $_2$ ) prostřednictvím MAP kináz.

K syntetickým ligandům PPAR, zejména PPAR $\alpha$ , se řadí tzv. fibrátové hypolipidemické léky jako bezafibrát, fenofibrát, gemfibrozil a klofibrát. K ligandům PPAR $\gamma$  se spíše slabší afinitou patří tzv. nesteroidní antiinflatorní léky (NSAIDs – nonsteroidal antiinflammatory drugs), např. indomethacin, fenoprofen, ibuprofen, kys. flufenamová). Selektivní afinitu k PPAR $\gamma$  vykazují tzv. tyrosinobased agonists. Silnou afinitu vykazují antidiabetika thiazolidindionové řady (troglitazon, pioglitazon, rosiglitazon, ciglitazon, englitazon). Vliv thiazolidindionů na PPAR  $\alpha$  a  $\beta$  je výrazně slabší. Pozornost zaslouží poznatek, že thiazolidindiony stimulují diferenciaci preadipocytů, publikovaný ještě před znalostí souvislosti s PPAR $\gamma$  (13). V současnosti je známo, že aktivace PPAR $\gamma$  prostřednictvím thiazolidindionů vyvolává zvýšení počtu malých adipocytů, které jsou v porovnání se staršími tukovými buňkami citlivější na inzulín, přinejmenším hodnotí-li se schopnost glukózového

transportu. Toto zjištění přispívá k pochopení mechanismu účinku thiazolidindionů jako farmak zlepšujících inzulínovou senzitivitu. Stimulace formace nových adipocytů spolu s posílením distribuce mastných kyselin do adipocytů a syntézou triglyceridů (TG) objasňuje i neblahý důsledek, který je popisován při dlouhodobé léčbě některými farmaky z řady thiazolidindionů, a tím je hmotnostní přírůstek (14). Zlepšení citlivosti na endogenní inzulín může být dosaženo též působením agonistů RXR, které s PPAR $\gamma$  tvoří heterodimery.

### POPSANÉ POLYMORFIZMY V GENU PRO PPAR $\gamma$ 2 A JEJICH ASOCIACE S OBEZITOU A DM2

Protože PPAR $\gamma$ 2 je transkripčním faktorem s přímým vlivem na diferenciaci adipocytů, bylo zjišťováno, jakou spojitost mají mutace a polymorfizmy v genu pro tento faktor s množstvím zásobního tuku a popřípadě s DM2.

Ve dvou studiích (15, 16) byla nalezena vzácná mutace genu PPAR $\gamma$ 2 ve 113. kodónu (substituce Pro113Gln, v literatuře často uváděno též jako Pro115Gln). Mutace má za následek zvýšenou aktivitu genu a následné zrychlení diferenciaci adipocytů, neboť je znemožněna fosforylace serinu v pozici 112. Právě tato fosforylace vede za normálních okolností k inhibici genové exprese. Mutace byla v heterozygotním stavu popsána u 4 z 358 vyšetřovaných nepříbuzných jedinců německé národnosti. Všichni nositelé byli těžce obézní s body mass indexem (BMI) nad 37,9 kg/m $^2$  ovšem se zachovanou citlivostí k inzulínu (15). Jeden nositel této mutace byl nalezen ve skupině jedinců s výraznou inzulínovou rezistencí (16), jeho BMI bylo 28,5 kg/m $^2$ . Širší vliv na prevalenci obezity v evropské populaci však vylučuje extrémní vzácnost mutace.

Běžný je oproti tomu polymorfizmus v pozici 12 (Pro12Ala) exonu B genu PPAR $\gamma$ 2. Je nalézán ve velmi různém frekvenčním zastoupení v závislosti na etnické příslušnosti testovaných jedinců. U hispánských populací je minoritní alela zastoupena až z 23%, u evropské populace a u Američanů evropského původu asi ve 12%, u mexických Američanů v 10%, u Američanů afrického původu a u Japonců jen ve 2–3 %. Polymorfizmus snižuje transaktivací kapacitu genu (17, 18), důsledkem je podle některých studií nižší BMI a vyšší inzulínová senzitivita, v souladu s tím je popisován též snížený výskyt minoritní alely 12Ala mezi diabetiky 2. typu (19, 20). Tato pozorování vycházejí z tzv. asocičních studií. Jedná se o studie, které obecně sledují vztah mezi určitým polymorfizmem a fenotypickými charakteristikami určité skupiny jedinců, vyžadují pro hodnotné statistické zpracování s dostatečnou silou testů početně velmi rozsáhlé soubory. I při splnění tohoto předpokladu nebývají závěry asocičních studií vždy jednoznačné. Liší se například v závislosti na etnické příslušnosti testované populace, ale i v rámci jednoho etnika mohou být mezi studii značné diskrepance. Proto se přistupuje k metaanalýzám. Úskalím metaanalýz je, že pozitivní pozorování, která svědčí o asociaci zkoumaného genetického polymorfizmu s daným onemocněním, mají vyšší publikační atraktivitu a jejich zastoupení v konečném hodnocení metaanalýz proto může být ve srovnání s pozorováními, která asociace nepotvrzují, uměle vyšší (tzv. publikační bias). S vědomím nezbytnosti opatrného přístupu je přesto velmi zajímavý závěr metaanalýzy hodnotící asociaci polymorfizmu Pro12Ala s DM2 (21). Potvrdila s vysokou statistickou významností protektivní vliv alely 12Ala. Vyplývá z ní, že kdyby celá populace byla složena jen z nositelů alely 12Ala, prevalence DM2 by se snížila o 25 %. Mnohé dílčí asociční studie však protektivní vliv minoritní alely ve vztahu k DM2 nepotvrzují. Pokud jde o asociaci polymorfizmu Pro12Ala s obezitou, jsou zajímavé závěry Eka et al. (22), který popisuje vyšší BMI u homozygotních nositelů alely 12Ala mezi 752 obézními muži

evropského původu, avšak mezi kontrolní neobézní skupinou 869 mužů vykazovali homozygotní nositelé alaninu BMI významně nižší. Některé studie asociaci s BMI nepozorovaly vůbec.

Několik dalších polymorfizmů v genu pro PPAR $\gamma$ 2 (Pro495Leu, Val318Met, Phe388Leu, Arg425Cys) je asociováno s částečnou lipodystrofií, těžkou inzulinovou rezistencí, DM2 a také s hypertenzí.

Na našem pracovišti jsme polymorfizmus Pro12Ala genu PPAR $\gamma$ 2 testovali u souboru 350 diabetiků 2. typu a 880 nediabetických jedinců. Srovnávali jsme parametry glukózového metabolismu u nositelů a nenositelů alely 12Ala. Vyšší inzulinovou senzitivitu u nositelů alely 12Ala jsme potvrdili pouze v souboru diabetiků.

### DRASELNÉ KANÁLY

ATP-senzitivní draselné kanály jsou přítomné v membránách mnoha typů buněk různých tkání, například v buňkách kosterního a srdečního svalu, v hladkých svalech cév, neuronech či v beta buňkách pankreatu. Řadí se k široké skupině membránových iontových kanálů, které koordinují buněčné funkce, jako je neurotransmise, kontrakce či sekrece. Pro všechny iontové kanály je charakteristická neustálá fluktuace mezi otevřeným a zavřeným stavem. Aktuální stav určuje intracelulární či extracelulární koncentrace látek, které otevírání stimulují či inhibují, nebo mohou kanály reagovat na změny membránového potenciálu. ATP-senzitivní draselné kanály beta buněk pankreatu umožňují převod vnitrobuněčných metabolických změn ve změny elektrické aktivity plazmatických membrán buněk a jsou klíčové pro regulaci inzulinové sekrece. Uzavření kanálů je důležitým předpokladem pro spuštění sekrece inzulinu, zatímco jejich otevření vede k inhibici inzulinové sekrece (23).

### STRUKTURA A FUNKCE DRASELNÉHO KANÁLU BETA BUNĚK

Draselné kanály v beta buňkách pankreatu jsou komplexy tvořené rozsáhlou regulační částí a vlastním pórem kanálu. Regulační část je složena ze sulfonylureových receptorů (SUR1), pór kanálu sestává z podjednotek nazývaných Kir6.2 (**potassium inward rectifier 6.2**).

Jak SUR1 podjednotky, tak Kir6.2 podjednotky jsou nezbytné pro správnou regulaci metabolické funkce kanálu, pro kterou je stěžejní koncentrace ATP uvnitř buňky (poměr ATP/ADP). Je-li koncentrace ATP nízká, draselné kanály jsou převážně otevřené a umožňují tok draslíku po směru elektrochemického gradientu ven z buňky, membránový potenciál je tak udržován v hyperpolarizovaném stavu. Příjem glukózy a následný vzestup intracelulární koncentrace ATP vede k uzavření kanálu vazbou ATP na Kir6.2 podjednotky, což spouští kaskádu reakcí umožňujících zahájení inzulinové sekrece: Draslík nemůže uzavřenými kanály unikat z buňky, dochází k depolarizaci buněčné membrány, tím jsou otevírány napětově závislé vápníkové kanály a následný vzestup intracelulárního vápníku proudícího po koncentračním spádu do buněk vede k exocytóze inzulinových granulí z beta buněk pankreatu. Sulfonylurea a její deriváty stimulují inzulinovou sekreci vazbou na svůj receptor, tedy na SUR1 podjednotku, což vede k uzavření draselného kanálu a sekreci inzulinu nezávisle na koncentraci ATP v beta buňce (23). Tohoto efektu sulfonylurey a jejich derivátů se využívá při léčbě DM2. Naopak ADP ve vazbě na hořčičnaté ionty (Mg-ADP) také interaguje se SUR1 podjednotkami draselného kanálu, působí však jejich otevření a je tak výrazným inhibitorem inzulinové sekrece.

### CHROMOZOMÁLNÍ LOKALIZACE GENŮ PRO DRASELNÝ KANÁL

Gen kódující SUR1 je nazýván ABCC8 (náleží do tzv. ATP-binding cassette rodiny, v jejím rámci do podrodiny C, člen 8), gen kódující Kir6.2 byl pojmenován KCNJ11 (patří do rodiny zvané **potassium channel inwardly rectifying**, podrodiny J, člen 11). Oba leží na krátkém raménku chromozómu 11 (proužek 11p15.1).

### POLYMORFIZMY A MUTACE SPOJENÉ SE ZMĚŇENOU FUNKCÍ DRASELNÝCH KANÁLŮ

Jak již bylo uvedeno, pro správnou regulaci funkce draselného kanálu, a tedy i pro vyváženou regulaci sekrece inzulinu je nezbytná bezchybná funkce jak SUR1, tak Kir6.2 podjednotek. Dokladem tohoto tvrzení je vrozená porucha glykoregulace nazvaná perzistentní hyperinzulinemická hypoglykémie dětí (PHHI – persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy). Jde o vzácnou metabolickou poruchu projevující se již u novorozenců těžkými stavy hypoglykémie s neschopností suprese inzulinové sekrece. Postiženou molekulou může být například regulační SUR1 podjednotka kanálu, ale též pór formující podjednotka Kir6.2. Onemocnění mohou navíc způsobit mutace i jiných molekul zapojených do glykoregulačních mechanismů, např. glukokinázy (24), glutamindehydrogenázy (25) a dalších. Ne vždy se podaří odpovědnou mutaci detekovat a najít účinnou terapii, ve vážných případech je třeba pro udržení přijatelného rozmezí hodnot glykémie a ochrany dítěte před mentální retardací přistoupit k částečné či subtotalní pankreatomii. S projevem PHHI byly poprvé spojeny mutace v genu pro SUR1 (26–28) a v současné době je známo přes 20 různých substitucí, inzercí a delecí v intronech i exonech tohoto genu s různým stupněm závažnosti onemocnění, od mírných farmakologicky zvládnutelných projevů až po úplnou absenci aktivity draselných kanálů v beta buňkách. V podjednotce Kir6.2 bylo popsáno též několik mutací vedoucích k projevům PHHI (29, 30). Na druhé straně jsou známy mutace a polymorfizmy, které vedou k vyšší aktivitě draselných kanálů v beta buňkách, a tím ve svém důsledku snižují schopnost inzulinové sekrece a mohou být jedním z významných faktorů predisponujících či přímo vedoucích (31) k rozvoji DM2. Takové polymorfizmy budí v posledních letech veliký zájem vědců i lékařů.

### POLYMORFIZMUS E23K

K nejčastěji diskutovaným genetickým variantám tohoto typu patří záměna obvyklé kyseliny glutamové ve 23. kodónu genu kódujícím Kir6.2 podjednotku draselného kanálu za lysin, substituce je značena podle jednopísmenných zkratk aminokyselin jako polymorfizmus E23K. Substituce zvyšuje práh koncentrace ATP, který je nutný pro uzavření draselných kanálů, a tím mírně snižuje inzulinovou sekreci (32). Vzhledem k tomu, že minoritní alela K kódující lysin je dosti hojně zastoupena (v závislosti na etnické příslušnosti studované populace přibližně od 30 do 40 %), může i její relativně malý vliv na schopnost inzulinové sekrece představovat pro populaci velkou predispoziční zátěž.

Asociační studie, která zahrnovala 2036 jedinců (33), zkoumala vztah polymorfizmu E23K k DM2. Byla porovnávána četnost minoritní alely a genotypická distribuce mezi skupinou diabetiků 2. typu a kontrolními zdravými jedinci. U diabetiků byla hojněji zastoupena riziková alela K (40 % oproti 36 % v kontrolní skupině) a také genotypické srovnání odhalilo vyšší procento rizikové kombinace alel KK mezi diabetiky (16 % oproti 13 % v kontrolní skupině). U kontrolních jedinců byla naopak ve srovnání s diabetiky

častější protektivní kombinace EE (42 % oproti 36 %). Studie uzavírá, že polymorfismus E23K je asociován s lehce zvýšeným rizikem DM2. I ze studie provedené na našem pracovišti u souboru 400 nediatetických jedinců vyplývá, že genotyp KK je asociován s funkcí beta buněk pankreatu, konkrétně s nižším inzulinogenním indexem. Metaanalytické zpracování studií publikovaných na toto téma vedlo k závěrům, že odhad populační zátěže, jímž polymorfismus E23K přispívá, činí v populaci kavkazského původu 15 % (34). Znamenalo by to, že kdyby v evoluci nedošlo v genu pro Kir6.2 ve 23. kodónu k substituci glutamové kyseliny za lysin a všichni lidé by tedy byli nositeli genotypu EE, bylo by v kavkazské populaci o 15 % diabetiků 2. typu méně. Přes výše zmíněné úskalí metaanalytického přístupu v hodnocení rizikovitosti určitého polymorfismu pro dané onemocnění patří v současné době polymorfismus E23K silou své asociace s DM2 k nejvýznamnějším.

Význam mapování genetického pozadí polygenických chorob, jako je DM2 či obezita, spočívá zejména v tom, že odhalení konkrétních polymorfizmů, určení jejich četnosti v populacích různé etnické příslušnosti, postupný odhad jejich rizikovosti pro danou populaci a zejména důkladné poznání jejich funkce ve složité etiopatogenezi skýtá pro postižené jedince, u nichž má na rozvoji onemocnění podíl konkrétní genotyp, naději na velmi přesně zacílenou léčbu. Farmaka by mohla působit přímo na funkci pozměněného genu a výrazně tak snížit závažnost onemocnění s minimálními vedlejšími účinky pro léčeného člověka.

#### Zkratky

ABC	– ATP-binding cassette
aP2	– adipocyte fatty acid binding protein 2
BMI	– body mass index
CPT	– karnitin palmitoyltransferáza
DM2	– diabetes mellitus 2. typu
FATP	– fatty acid transport protein
HODE	– 9-hydroxy a 13-hydroxy octadecadienová kyselina
15-HETE	– 15-hydroxyeicosatetraenová kyselina
KCNJ	– potassium channel inwardly rectifying
Kir	– potassium inward rectifier
LPL	– lipoproteinová lipáza
NSAIDs	– nesteroidní antiinflatomní léky (nonsteroidal antiinflammatory drugs)
PEPCK	– fosfoenol pyruvát karboxykináza
PHHI	– persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy
PPAR	– peroxisome proliferator-activated receptor
RXR	– retinový receptor X
SUR	– sulfonylureový receptor
TG	– triglyceridy
TNF	– tumor nekrotizující faktor

#### LITERATURA

1. He, T. Ch., Chan, T. A., Vogelstein, B., Kinzler, K. W.: PPARdelta is an APC-regulated target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cell*, 1999, 99, s. 335-345.
2. Sarraf, P., Mueller, E., Smith, W. M. et al.: Loss-of-function mutations in PPAR-gamma associated with human colon cancer. *Molec. Cell*, 1999, 3, s. 799-804.
3. Nagy, L., Tontonoz, P., Alvarez, J. G. A. et al.: Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR $\gamma$ . *Cell*, 1998, 93, s. 229-240.
4. Lehmann, J. M., Moore, L. B., Smith-Oliver, T. A. et al.: An anti-diabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, s. 12953-12956.
5. Greene, M., Blumberg, B., McBride, O. et al.: Isolation of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma cDNA: expression in hematopoietic cells and chromosomal mapping. *Gene Expr.*, 1995, 4, s. 281-299.
6. Beamer, B. A., Negri, C., Yen, C. J. et al.: Chromosomal localization and partial genomic structure of the human peroxisome proliferator activated receptor-gamma (hPPAR-gamma) gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1997, 233, s. 756-759.
7. Sundvold, H., Lien, S.: Identification of a novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma promoter in man and transactivation by the nuclear receptor RORalpha1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, 287, s. 383-390.
8. Rosen, E. D., Sarraf, P., Troy, A. E. et al.: PPAR-gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and *in vitro*. *Molec. Cell*, 1999, 4, s. 611-617.
9. Rosen, E. D., Walkey, C. J., Puigserver, P., Spiegelman, B. M.: Transcriptional regulation of adipogenesis. *Genes. Dev.*, 2000, 14, s. 1293-1307.
10. Rosen, E. D., Spiegelman, B. M.: PPARgamma: a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, s. 37731-37734.
11. Saladin, R., Fajas, L., Dana, S. et al.: Differential regulation of peroxisome proliferator activated receptor gamma1 (PPARgamma1) and PPARgamma2 messenger RNA expression in the early stages of adipogenesis. *Cell. Growth Differ.*, 1999, 10, s. 43-48.
12. Desvergne, B., Wahli, W.: Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr. Rev.*, 1999, 20, s. 649 až 688.
13. Kletzien, R. F., Clarke, S. D., Ulrich, R. G.: Enhancement of adipocyte differentiation by an insulin-sensitizing agent. *Mol. Pharmacol.*, 1992, 41, s. 393-398.
14. Larsen, T. M., Toubro, S., Astrup, A.: PPARgamma agonists in the treatment of type II diabetes: is increased fatness commensurate with long-term efficacy? *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2003, 27, s. 147-161.
15. Ristow, M., Muller-Wieland, D., Pfeiffer, A. et al.: Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, s. 953-959.
16. Bluher, M., Paschke, R.: Analysis of the relationship between PPAR-gamma 2 gene variants and severe insulin resistance in obese patients with impaired glucose tolerance. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*, 2003, 111, s. 85-90.
17. Deeb, S. S., Fajas, L., Nemoto, M. et al.: A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat. Genet.*, 1998, 20, s. 284-287.
18. Masugi, J., Tamori, Y., Mori, H. et al.: Inhibitory effect of a proline-to-alanine substitution at codon 12 of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 on thiazolidinedione-induced adipogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000, 268, s. 178-182.
19. Hara, K., Okada, T., Tobe, K. et al.: The Pro 12 Ala Polymorphism in PPAR  $\gamma$ 2 May Confer Resistance to Type 2 Diabetes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000, 271, s. 212-216.
20. Deeb, S. S., Fajas, L., Nemoto, M. et al.: A Pro 12 Ala substitution in PPAR $\gamma$ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nature Genet.*, 1998, 20, s. 284-287.
21. Altshuler, D., Hirschhorn, J. N., Klannemark, M. et al.: The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat. Genet.*, 2000, 26, s. 76-80.
22. Ek, J., Urhammer, S. A., Sørensen, T. I. A. et al.: Homozygosity of the Pro 12 Ala variant of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ 2 (PPAR- $\gamma$ 2): divergent modulating effect on body mass index in obese and lean Caucasian men. *Diabetologia*, 1999, 42, s. 892-895.
23. Gribble, F. M., Reimann, F.: Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. *Diabetologia*, 2003, 46, s. 875-891.
24. Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M. et al.: Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, s. 226-230.
25. Stanley, C. A., Lieu, Y. K., Hsu, B. Y., Poncz, M.: Hypoglycemia in infants with hyperinsulinemia and hyperammonemia: gain of function mutations in the pathway of leucine-mediated insulin secretion. *Diabetes*, 1997, 46, s. 217A.
26. Glaser, B., Chiu, K. C., Anker, R. et al.: Familial hyperinsulinism maps to chromosome 11p14-15.1, 30 cM centromeric to the insulin gene. *Nat. Genet.*, 1994, 7, s. 185-8.



27. **Thomas, P. M., Cote, G. J., Hallman, D. M., Mathew, P. M.:** Homozygosity mapping, to chromosome 11p, of the gene for familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Am. J. Hum. Genet.*, 1995, 56, s. 416-421.
28. **Thomas, P. M., Cote, G. J., Wohlk, N. et al.:** Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science*, 1995, 268, s. 426-429.
29. **Thomas, P., Ye, Y., Lightner, E.:** Mutation of the pancreatic islet inward rectifier Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Hum. Mol. Genet.*, 1996, 5, s. 1809-1812.
30. **Nestorowicz, A., Inagaki, N., Gono, T. et al.:** A nonsense mutation in the inward rectifier potassium channel gene, Kir6.2, is associated with familial hyperinsulinism. *Diabetes*, 1997, 46, s. 1743-1748.
31. **Gloyn, A. L., Pearson, E. R., Antcliff, J. F. et al.:** Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, s. 1838-1849.
32. **Schwanstecher, C., Meyer, U., Schwanstecher, M.:** K(IR)6.2 polymorphism predisposes to type 2 diabetes by inducing overactivity of pancreatic beta-cell ATP-sensitive K(+) channels. *Diabetes*, 2002, 51, s. 875-879.
33. **Gloyn, A. L., Weedon, M. N., Owen, K. R. et al.:** Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2003, 52, s. 568-572.
34. **Schwanstecher, C., Schwanstecher, M.:** Nucleotide sensitivity of pancreatic ATP-sensitive potassium channels and type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002, 51 (Suppl. 3), s. S358-S362.

*Práce je podporována grantovými úkoly IGA MZ ČR NR/7809-5 a COST OC B17.10 MŠMT.*

## KOMENTÁŘ

# Komentář k článku autorek J. Vejražkové a B. Bendlové „Dva nadějně kandidátní geny v etiopatogenezi DM2 - PPAR $\gamma$ 2 a KCNJ11“

Diabetes mellitus 2. typu je onemocnění s velmi zajímavou interakcí genetiky a prostředí. Bez genetické zátěže nemůže toto onemocnění prakticky vzniknout. Kdo má oba rodiče diabetiky 2. typu, dostane diabetes skoro ve 100 %. Druhé monozygotní dvojče dostane cukrovku také skoro určitě. Americké Pima indiány jezdí dnes zkoumat řada odborníků a výskyt diabetes mellitus je u nich skoro 100%. Před sto lety, když je zkoumal český antropolog Aleš Hrdlička, neměli cukrovku asi vůbec, a když je ve 40. letech 20. století zkoumal Joslin, měli jen trochu větší výskyt diabetu než ostatní populace. Podobně i naši předkové netrpěli tolik cukrovkou, dokonce ještě v 70. letech minulého století bylo diabetiků kolem 2 %. Dnes jich je více, než uvádějí autorky – je to 7 %, a to u nás neexistuje celopopulační skřínink diabetu. V jedné skříninkové bavorské studii (a tato populace se stravou určitě neliší a genetikou možná jen trochu liší od nás) byl výskyt diabetu 10 %. Tyto skutečnosti naopak ukazují, že diabetes mellitus je vyvolán prostředím, ale na genetickém základě. Možnost molekulárně genetické detekce osob s rizikem diabetu by byla velmi významná. Geny pro diabetes a metabolický syndrom hledá celý svět.

Cituji z mé dva roky staré knížky *Prevence diabetu (1)*: „Molekulárně geneticky byly prokázány 2 oblasti s vazbou na diabetes 2. typu Je to tzv. lokus NIDDM1 na chromozómu 2q shodný s tzv. genem pro calpain-10 a lokus NIDDM 2 na chromozómu 12q, kde není známo o jaký gen se může jednat. Vynecháváme přitom celou oblast MODY diabetu, která s touto statí a s diabetem 2. typu přímo nesouvisí.“

Další kandidátní geny byly prokázány ve vazbě na metabolický syndrom a inzulínovou rezistenci. Inzulínorezistence je dědičná asi ze 60 %, inzulínémie jen z 30 %. Jsou známy kandidátní geny pro obezitu, hypertriglyceridémii, hypertenzi, inzulínovou rezistenci, chuť k jídlu a energetický výdej. Patří sem například geny pro IRS proteiny, amylin, inzulín, inzulínový receptor, transportéry GLUT 1, 2, 4, glykogen syntázu, fatty acid binding globulin, CD36-FAT – součástí LDL receptoru, PPA receptory a FOXC2 gen-transkripční faktory. U defektu tohoto faktoru lze u myši snadno dietně indukovat inzulínorezistenci. Onemocnění má pak výraznou podobu s lidským metabolickým syndromem. Zcela recentně byly popsány i nové mutace v oblasti PPA receptorů gama s typickým časným rozvojem metabolického syndromu u člověka“ (1).

Na tyto věty odrážející stav znalostí před dvěma lety práce autorek zcela logicky navazuje.

S kolegou M. Haluzíkem jsme předali v prosinci 2004 do tisku knihu o PPAR receptorech (2). O subtypech gama ve vztahu k diabetu a metabolickému syndromu jsou zde pouhé necelé dvě stránky. Práce autorek je také vhodně doplňuje a navíc mají autorky vlastní data z české populace, škoda jen, že své výsledky necitují.

To, že v genetice diabetes mellitus 2. typu bude hrát roli struktura a funkce draselného kanálu beta buněk, je v podezření dávno. Sulfonylureová antidiabetika a příbuzné látky se u jednotlivců v efektu velmi liší. Před několika lety bylo definitivně uznáno, že cukrovka 2. typu je opravdu nemoc pankreatu a nejen nemoc vyvolaná inzulínorezistencí. Mechanizmy sekrece inzulínu musí být tedy geny ovliv-

ňujícími funkci draselných kanálů určitě ovlivněny. I v této oblasti je text autorek o genu KCNJ11, který má zásadní význam pro sekreci inzulínu velmi čtivý a přehledný.

Autorky vypracovaly hezký přehled o možném vlivu některých genů na vznik diabetes mellitus 2. typu. Snad jsme dnes od genů NIDDM 1 a 2 pokročili v detekci osob ohrožených obezitou a diabetes mellitus 2. typu dále.

Myslím, že to není ten definitivní krok a že kandidátních genů pro DM2 bude ještě objeveno mnoho. Rozhodně však platí, že autorky čtivě a přesvědčivě ukázaly na dvě kapitoly z moderní patofyziologie diabetes mellitus 2. typu, a to je na článku to nejpodstatnější.

## LITERATURA

1. Svačina, Š.: Prevence diabetu. Praha, Galén, 2003.

2. Haluzík, M. Svačina, Š.: Metabolický syndrom a jaderné receptory PPAR. Praha, Grada, 2005.

## KNIHY

### Málková, I.: HUBNEME S ROZUMEM, ZDRAVĚ A NATRVALO

Praha, Smart Press, 2005 (ve spolupráci s Grada Publishing, a.s. a společností STOB), 226 s., doporučená cena 299 Kč. ISBN 80-239-4112-7.

Není zvykem recenzovat v lékařském časopise knihu, určenou primárně laikům. Jestliže redakce v tomto případě udělala výjimku, bylo to z několika dobrých důvodů:

Obezita je spolu s kouřením považována za nejzávažnější ovlivnitelný zdravotní a společenský problém. Odhaduje se, že v důsledku obezity země v České republice ročně asi 10 000 obyvatel. I když jsou vypracovány relativně úspěšné postupy k redukci nadměrné tělesné hmotnosti a existují doporučení České obezitologické společnosti, jak postupovat u jednotlivých kategorií otýlosti, realita je bohužel zcela jiná.

Mnoho lékařů, jak prvního kontaktu, tak specialistů, si prostě neví s obezitou rady. Na jedné straně bagatelizuje i závažné případy, na druhé straně odesílají do některého z nemnoha specializovaných center pro diagnostiku a léčbu obezity i jednoduché, ba přímo banální případy. Takových lidí jsou ale v naší zemi statisíce a je zcela mimo možnosti zdravotnictví se všemi zabývat; dokonce je namístě otázka, zda péče o tyto případy má být hrazena z prostředků všeobecného zdravotního pojištění.

To, co potřebuje naprostá většina osob s nadváhou a nekomplikovanou obezitou, je komplexní kognitivně-behaviorální terapie, zahrnující úpravu stravovacích návyků v kombinaci s přiměřeným cvičením. To již více než 15 let poskytuje společnost STOB (Stop obezitě) Ivy Málkové v kurzech snižování nadváhy. Ne každý se však může takového kurzu zúčastnit z důvodů rodinných, časových, finančních nebo prostě proto, že v jeho okolí se žádný takový kurz nekoná. Díky recenzované knize však nyní opravdu kdokoli dostává možnost snížit svoji nadměrnou hmotnost – pokud ovšem opravdu chce. Pokud nechce, nemá ani lékařská péče žádnou šanci.

Autorka knihy, PhDr. Iva Málková, má nedocenitelnou zásluhu na vybudování systematické nezdravotnické péče o obézní. Recenzovaná kniha shrnuje vše podstatné, co Iva zavedla, ověřila a dovedla takřka k dokonalosti. V tučtu lekcí (odpovídajících 12 týdňům kurzů snižování nadváhy) je probráno vše, co si obézní člověk musí uvědomit, změnit, naučit a natrvalo osvojit. Stačí zmínit názvy některých lekcí – Mapujeme váš život; Chyby v životosprávě; Měníme stravovací návyky; Jak překonat vnější a vnitřní podněty; Podpora bližních – abychom doložili, že záběr knihy je opravdu široký. Samozřejmě, že nechybějí kapitoly o správném jídelníčku a pohybu. Kniha je doplněna o stručný přehled léčby obezity pod odborným vedením, na kterém spolupracovali přední čeští obezitologové a další odborníci. V samém závěru jsou uvedeny adresy obezitologických center, lektorů skupinových

kurzů STOBu ve všech krajích České republiky i další zajímavé kontakty včetně webových. Kniha je doplněna zmenšeninou Ledníčkového taháku, což je tabulkový přehled nejdůležitějších energetických hodnot potravin a nápojů.

Ohromným kladem publikace je její přitažlivost. Kniha je vytištěna celobarevně na kvalitním papíře a rozhodně nijak nepřipomíná obvyklé „zdravotní brožury“. Naopak, je více než důstojným soupeřem všech těch úžasných, záračných, a téměř vždy nesmyslných knížek i tlustých knih, na které narážíme v neobyčejném počtu ve všech knihkupectvích. Doba je taková, že i seriózní příručka musí být atraktivní, jinak nemá na trhu velkou šanci. Poutavá však není jen úprava, ale i obsah – knihu provází skutečný příběh rozhlasového a televizního moderátora Dana Kopála, který během tří let zhubnul 30 kg a dosaženou hmotnost si udržuje i po půl roce, v době vydání knihy.

Knihu Hubneme s rozumem by měl mít po ruce každý lékař, aby ji mohl doporučit svým pacientům s nadváhou či nekomplikovanou obezitou, kteří v ní najdou podrobnější a všestrannější návod na hubnutí, než mohou dostat i ve specializovaném zdravotnickém zařízení. Pevně doufám, že si ji lékaři předtím také projdou a získají mnoho potřebných informací, které pomohou zlepšit péči o obézní, u nás zatím velmi nedostatečnou.

Petr Sucharda  
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

## Molekulární patogeneze hemofilie A

Habart D.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

## SOUHRN

Hemofilie A patří mezi nejčastější vrozené krvácivé choroby. Krvácivý fenotyp je způsoben nedostatkem funkční aktivity faktoru VIII v krevní plazmě. V patogenezi hemofilie A se uplatňuje spektrum mutací od rozsáhlých inverzí, delecí a inzercí různého rozsahu až po jednonukleotidové záměny. Deficit faktoru VIII je tak důsledkem poruchy transkripce, translace nebo aminokyselinové sekvence. Studium aminokyselinových záměn s pomocí 3D-modelu ukázalo, které záměny vedou k abnormálnímu poskladání proteinu a jeho nestabilitě a které narušují jeho funkční interakce. Podařilo se také stratifikovat genetické defekty podle rizika vzniku inhibitoru a odhalit mechanismus působení inhibujících protilátek. Získané poznatky jsou postupně využívány v diagnostické praxi a vývoji nových léčebných postupů.

**Klíčová slova:** hemofilie A, faktor VIII, faktor VIIIa, gen F VIII, inhibitor, mutace, Willebradův faktor, faktor IXa, tenáza.

## SUMMARY

*Habart D.: Molecular Pathogenesis of Haemophilia A*

Haemophilia A is one of the most common inherited bleeding disorders. Bleeding phenotype is caused by mutations within factor VIII gene, which result in deficient activity of the factor VIII in plasma. Various genetic defects have been described to affect factor VIII transcription, translation or its amino acid composition. Utilisation of 3D-model of the factor VIII helped to identify amino acid substitutions which adversely affect the protein folding and those which disturb various factor VIII interactions. Genetic defects have been stratified with respect to the relative risk of factor VIII inhibitor formation and a mechanism by which the antibody inhibits its function has been described. The knowledge has been utilised in current diagnostic practice and development of future therapeutic strategies.

**Key words:** haemophilia A, factor VIII, factor VIIIa, factor VIII gene, inhibitor, mutation, von Willebrand factor, factor IXa, tenase.

Ha.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 727–732.

Dědičný charakter krvácivého onemocnění, které od doby Schoenleinovy nazýváme hemofilii, byl popsán ve starověku. Před padesáti lety umožnilo vypracování diagnostických metod rozlišit klasickou hemofilii A od vzácnější hemofilie B. Později se ukázalo, že hemofilii lze považovat za poruchu enzymového komplexu tenázy, a to buď jeho katalytické (faktor IX, hemofilie B) nebo kofaktorové (faktor VIII, hemofilie A) složky.

## DEFINICE A KLASIFIKACE HEMOFILIE A

Hemofilie A (OMIM 306700) je způsobena poruchami genu, který kóduje koagulační faktor VIII. V plazmě nemocných pozorujeme úplné chybění nebo částečné snížení koagulační aktivity faktoru VIII. Podle hloubky deficitu klasifikujeme hemofilii na těžkou (<1 %), středně těžkou (1–5 %) a lehkou (5–40 %) formu. Tíže krvácivých projevů s hloubkou deficitu poměrně dobře koreluje. Nemocní s těžkou formou hemofilie krvácejí typicky několikrát do měsíce bez zjevné příčiny, zejména do nosných kloubů a do svalů. Nemocní s lehčími formami zvýšeně krvácejí při malém traumatu nebo při chirurgických a stomatologických výkonech.

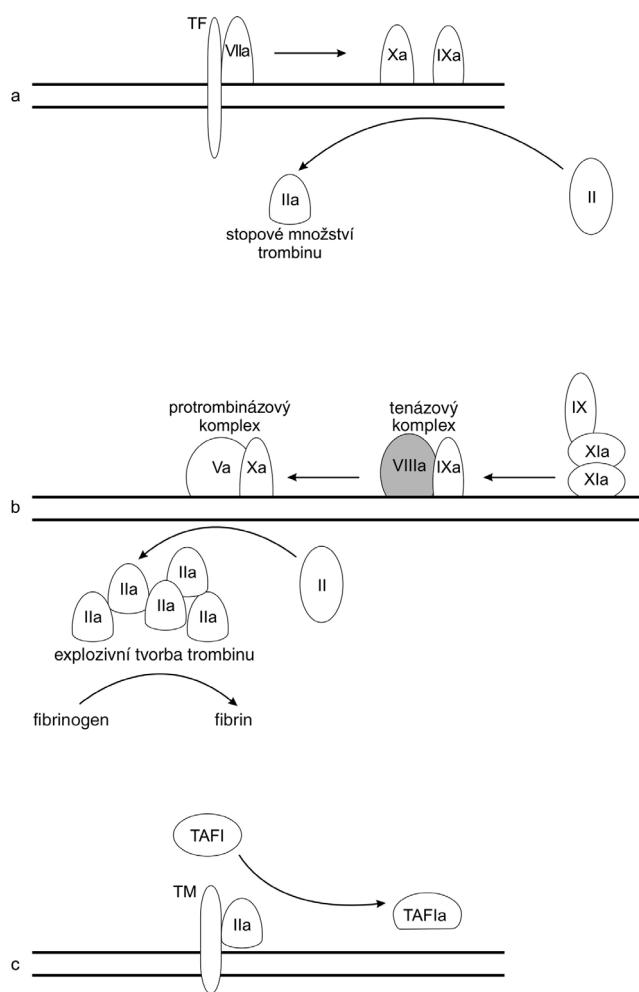
Pro výzkumné účely porovnáváme plazmatickou koagulační aktivitu (FVIII:C) s hladinou antigenu (FVIII:Ag, označován CRM

– cross-reactive material). Rozlišujeme fenotyp CRM-negativní, tj. úplné chybění faktoru VIII v plazmě, fenotyp CRM-pozitivní, tj. přítomnost dysfunkčního faktoru VIII v plazmě (definován poměrem FVIII:C / FVIII:Ag <0,3) a hemofilii A se sníženým CRM, kdy je v plazmě přítomna snížená hladina funkčního faktoru VIII.

Nejzávažnější komplikací substituční léčby hemofilie A je tvorba protilátek inhibujících faktor VIII. Vyskytuje se u 10–35 % nemocných s těžkou formou onemocnění. Inhibitor o aktivitě 1 Bethesda jednotky snižuje aktivitu faktoru VIII v normální plazmě na polovinu.

## ÚLOHA FAKTORU VIII

Provázaný systém specifických proteolytických reakcí plazmatické koagulace vede k regulované, časově a prostorově omezené tvorbě trombinu a fibrinu v místě poškozené cévní stěny. Na povrchu membrán určitých typů buněk postupně dochází k sestavení tří klíčových enzymových komplexů (obr. 1). Faktor VIII je součástí tenázového komplexu a působí v něm jako kofaktor. Nedostatečná funkce tenázového komplexu vede ke snížené generaci trombinu. Důsledkem je vznik defektního koagula na straně jedné a nedostatečná inhibice fibrinolýzy na straně druhé. Tyto



**Obr. 1.** Role faktoru VIII v plazmatické koagulaci  
 a. Proces koagulace je iniciován sestavením komplexu tkáňového faktoru (TF) s faktorem VIIa na povrchu obnažených subendoteliálních fibroblastů, aktivovaného endotelu nebo mikročastic původem z aktivovaných monocytů. Dochází k aktivaci faktorů X a IX a ke vzniku stopového množství trombinu, jehož role je spíše regulační než hemostatická – aktivuje zejména krevní destičky a kofaktory serinových proteináz (FVIII a FV).  
 b. Na povrchu aktivovaných krevních destiček je následně sestaven tenázový komplex (FIXa/FVIIIa), který velmi efektivně aktivuje faktor X umožňuje vznik protrombinázového komplexu na téže fosfolipidové membráně. Po aktivaci krevních destiček je faktor IX aktivován faktorem XI. Protrombinázový komplex (FXa/FVa) je klíčovým enzymem při explozivní tvorbě trombinu, která je nezbytná pro hemostaticky účinnou tvorbu fibrinu.  
 c. Trombin v komplexu s trombomodulinem (TM) mění svou substrátovou specifitu a kromě proteinu C aktivuje inhibitor fibrinolýzy TAFI (Thrombin-Activable Fibrinolysis Inhibitor).

mechanismy vyústí v krvácivou diatézu, kterou pozorujeme v klinickém obraze a která, podle tíže hemofilie, kolísá od úplného selhání zástavy krvácení po pozdní krvácení, které se typicky objevuje týden po poranění.

### GEN PRO FAKTOR VIII

Gen pro faktor VIII (obr. 2a) o délce 186 kb byl lokalizován na distální konec dlouhého ramene chromozómu X (Xq28), směrem k telomeře od genu pro faktor IX. Gen je přepisován ve směru od telomery k centroměře a sestává z 26 exonů o velikosti 70 bp – 3 kb (1–3). Zatím bylo identifikováno přes 10 intronových a exonových polymorfizmů a krátkých tandemových repetit, z nichž

část je využívána v klinické diagnostice. Rozsáhlý intron 22 obsahuje CpG ostrůvek a dva pseudogeny F8A a F8B. V intronu 22 je též lokalizována repetitivní oblast int22h-1 (~9kb), jejíž alespoň dvě homologní extragenové kopie se v obrácené orientaci vyskytují ve vzdálenostech 0,3 a 0,4 Mb směrem k telomeře. Jiná repetitivní sekvence int1h-1 byla zjištěna v intronu 1. Její extragenová kopie se v obrácené orientaci vyskytuje 0,1 Mb směrem k telomeře (obr. 2a).

### STRUKTURA FAKTORU VIII

Repetitivní struktura faktoru VIII (2332 AA, Mr 330 kD) je tvořena třemi typy domén A, B a C a třemi krátkými úseky ar1-3, které jsou bohaté na kyselé aminokyseliny (acidic amino acid-rich regions) (4). Lineární uspořádání domén odpovídá pořadí A1-ar1-A2-ar2-B-ar3-A3-C1-C2 (obr. 3). V nedávné době se podařilo vypracovat trojrozměrný model faktoru VIII zahrnující pět hlavních domén. Model neobsahuje oblasti ar1-3 ani doménu B, která je jedinečná pro faktor VIII. Rozměry spirálně stočené molekuly vázané prostřednictvím domény C2 na povrch lipidové membrány byly stanoveny 8x7x10 nm (obr. 4) (5). Struktura domény C2 byla studována pomocí rentgenové difrakce (6). Domény A1-3 byly modelovány podle homologní struktury ceruloplazminu (3). Doména C1 byla modelována podle struktury domény C2, obě náleží do diskoidinové rodiny (7).

### BIOSYNTÉZA FAKTORU VIII

Mediátorová RNA faktoru VIII (~9kb) byla detekována v řadě tkání včetně jater, ledvin a sleziny (8). Fyziologický význam produkce faktoru VIII játry byl potvrzen normalizací hladiny u hemofiliků po transplantaci jater (9). Přechodné zmírnění tíže hemofilie A bylo též pozorováno po transplantaci sleziny (10). Přesný buněčný typ, kde fyziologicky významná syntéza faktoru VIII probíhá, nebyl dosud určen a nebyla uzavřena otázka, zda k vazbě faktoru VIII na von Willebrandův faktor dochází intracelulárně nebo až v plazmě.

Signální peptid navádí tvořící se polypeptid faktoru VIII do endoplazmatického retikula, kde probíhá jeho poskládání do správné konformace. Tento proces závisí na postupné interakci pre-propoly-peptidu faktoru VIII s molekulovými chaperony (gardedáma). Chaperon BiP váže proteinovou složku tvořící se domény A1 (obr. 3a). Chaperony lektinového typu, calnexin a calreticulin, vážou monoglukosylované zbytky domény B (11). Systém kontroly kvality využívá deglukosylace a glukosylace k označování správně a nesprávně poskládaných molekul faktoru VIII. Aberantně poskládané molekuly jsou transportovány do cytoplazmy a degradovány. Transport správně poskládaného FVIII do Golgiho systému zajišťují specializované vesikuly ERGIC (Endoplasmic Reticulum – Golgi Intermediate Compartment). Klíčovou roli zde hraje komplex proteinů MCFD2 a LMAN1 (OMIM 601567 a 607788), který váže manosové zbytky přítomné na doméně B (obr. 3a), a tím slouží v membráně ERGIC jako receptor lektinového typu pro faktor VIII (a faktor V) (12).

Posttranslační úpravy faktoru VIII (obr. 3a) zahrnují tvorbu 8 disulfidických vazeb, inkorporaci atomu mědi, N-vázanou glykosylaci asi 23 aminokyselinových zbytků převážně v doméně B, sulfataci 6 tyrosinových zbytků v úsecích ar1-3, fosforylaci dalších aminokyselinových zbytků v těchto úsecích a proteolytické štěpení prekurzoru faktoru VIII furinem (obr. 3a). Zralý faktor VIII je sekretován buňkou ve formě heterodimerického glykoproteinu, který se skládá z lehkého (80 kD) a těžkého (200 kD) řetězce (obr. 3b).



### FUNKČNÍ INTERAKCE FAKTORU VIII

#### Stabilizace faktoru VIII

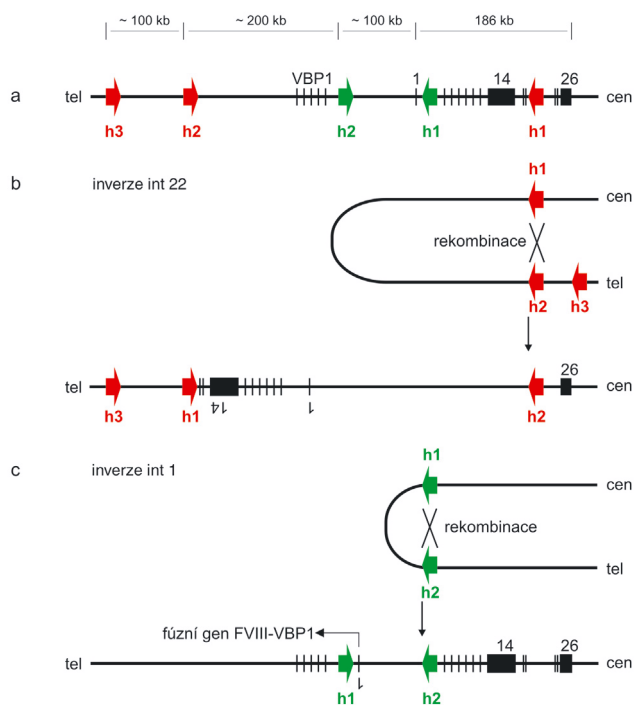
Faktor VIII cirkuluje v plazmě ve formě heterodimeru vázán na von Willebrandův faktor prostřednictvím domén ar1, C1 a C2 (obr. 3b) (13, 14). Tato vazba prodlužuje plazmatický poločas faktoru VIII ze 2 na 12 hodin, a tím významně ovlivňuje jeho výslednou plazmatickou hladinu.

#### Aktivace faktoru VIII

Faktor VIII je v plazmě aktivován působením stopového množství trombinu, který je generován v iniciální fázi koagulace (obr. 1a). Trombin (F IIa) se při tom váže na doménu C2 a štěpí heterodimer faktoru VIII na třech místech za specifickými argininy na okrajích oblastí ar1, ar2 a ar3 (obr. 3b). Tím je uvolněna doména B a vzniká heterotrimer aktivního faktoru VIIIa, který již neváže von Willebrandův faktor, a proto se může uplatnit afinita C2 domény k fosfolipidům. Doména A2 je ke zbytku heterotrimeru připojena jen slabou nekovalentní vazbou. Její disociace za fyziologických podmínek rozhoduje o ukončení aktivity faktoru VIIIa.

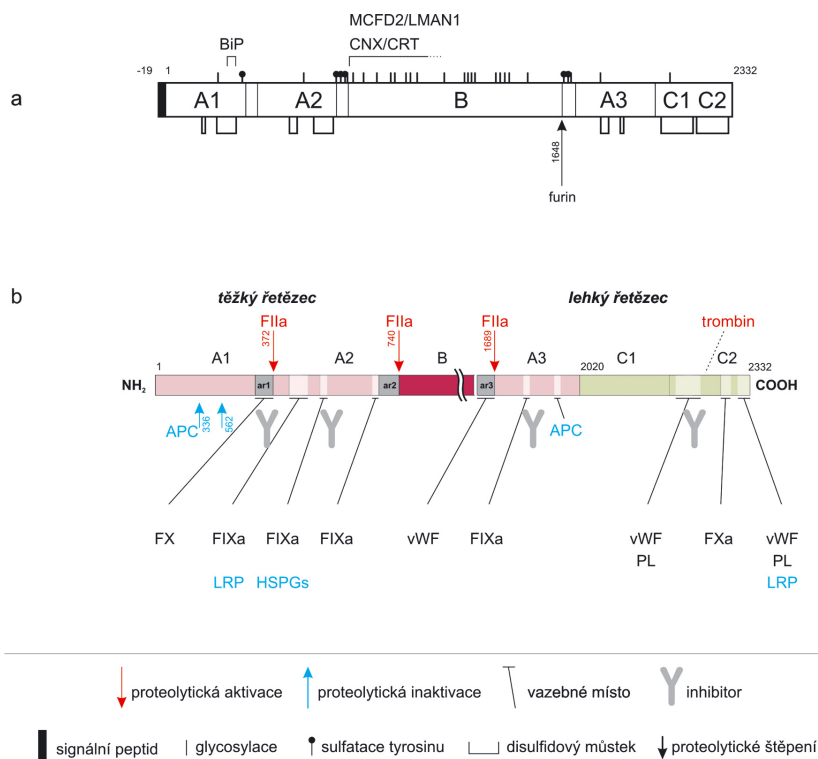
#### Tenázový komplex

Tvorba tenázového komplexu (obr. 1b a 4) vyžaduje přítomnost lipidové dvojvrstvy bohaté na fosfatidylserin, faktory VIIIa a IXa a ionty kalcia. Zdrojem vhodného povrchu je především membrána aktivovaných krevních destiček, v níž je fosfatidylserin translokován z vnitřního do zevního listu lipidové dvojvrstvy. Faktor VIIIa se na lipidovou membránu váže prostřednictvím domény C2. Její distální konec je tvořen shlukem hydrofobních aminokyselin, které jsou zanořeny do hydrofobní mezivrstvy lipidové membrány. Pozitivně nabitě aminokyseliny tvoří korunku distálního konce domény C2 se elektrostaticky vážou k negativně nabitým hlavičkám



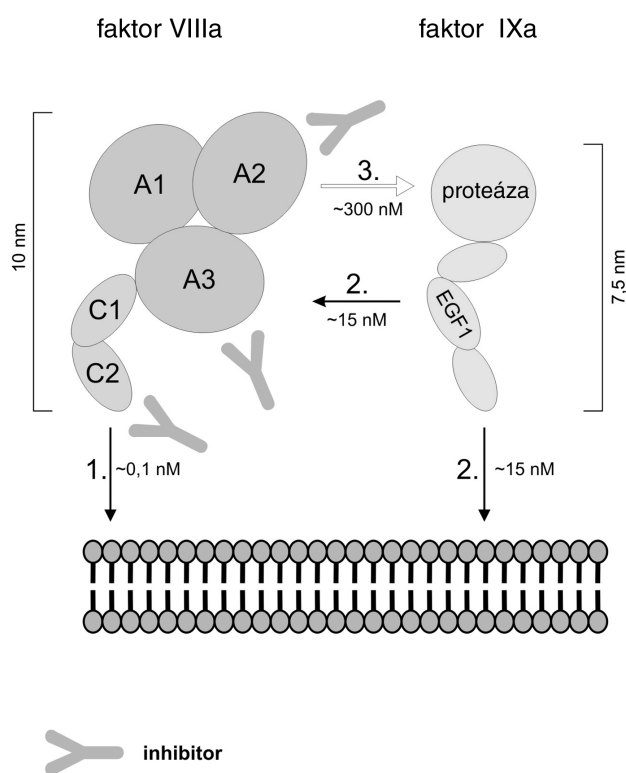
Obr. 2. Gen pro faktor VIII

a. Schematicky je znázorněno rozmístění exonů (červené boxy) a intronů genu pro faktor VIII. Repetitivní homologní sekvence h jsou znázorněny šipkami, které označují jejich vzájemnou orientaci (zelené jsou oblasti int22h, šedé oblasti int1h). Je též znázorněna lokalizace genu VBP1.  
 b. Rekombinace homologních oblastí int22h a výsledné uspořádání genu v případě proximální inverze intronu 22.  
 c. Rekombinace oblastí int2 a výsledné uspořádání genu pro faktor VIII a VBP1 v případě inverze intronu 1.



Obr. 3. Doménová struktura a funkční interakce faktoru VIII

a. Uspořádání repetitivních domén faktoru VIII s vazebnými místy chaperonů, lokalizací jednotlivých posttranslačních úprav (viz legenda) a vazebnými místy receptorů ERGIC.  
 b. Těžký a lehký řetězec faktoru VIII s aktivními a inhibičními štěpnými místy a s vazebnými místy pro vWF, FIXa, fosfolipidy (PL) a LRP a HSPG. Čísla určují pořadí aminokyselinových zbytků ve zralém řetězci. Interakce, které vedou k aktivaci faktoru VIII, jsou znázorněny červeně, inaktivující modře. Nejčastější epitopy inhibitorů se částečně překrývají s významnými funkčními místy.



**Obr. 4.** Tenázový komplex

Uspořádání domén ve faktorech VIIIa v IXa a vzájemná poloha obou faktorů na povrchu fosfolipidové membrány (5, 40). Sestavování tenázového komplexu je pravděpodobně postupné (pořadová čísla šipek) podle afinity jednotlivých interakcí (pro názornost jsou uvedeny disociační konstanty).

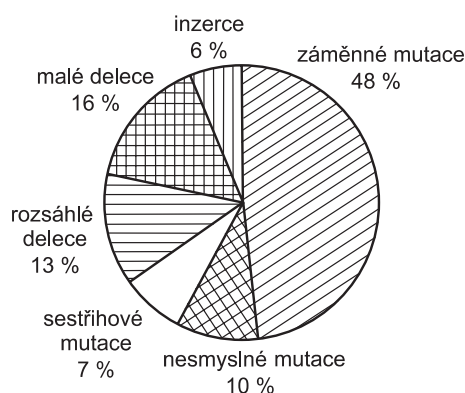
fosfatidylserinu na povrchu zevního listu membrány (15). Afinita faktoru VIIIa k fosfolipidům je řádově vyšší než afinita FIXa (obr. 4). Doména A3 faktoru VIII tak slouží jako receptor pro faktor IXa (váže jej prostřednictvím domény EGF1) (obr. 4). Doména A2 interaguje přímo s katalytickou doménou faktoru IXa. Významné kontaktní aminokyseliny na obou proteinech byly do značné míry identifikovány (16). Doména A1 váže substrát tenázového komplexu, faktor X. Kofaktorová funkce faktoru VIIIa se projeví zvýšením katalytické aktivity tenázového komplexu asi o tři řády ve srovnání se samostatným faktorem IXa.

**Clearance a degradace faktoru VIII**

Faktor VIII je vychytáván z cirkulace endoteliálními buňkami pomocí receptorového mechanismu (obr. 2b). Receptor LPR (LDL-receptor related protein) váže domény A1 a A2 a internalizuje faktor VIII clatrinovým mechanismem (17). Internalizace je dále posílena vazbou faktoru VIII na HSPG (heparan sulphate proteoglycan), který je přítomen na povrchu endotelu. V plazmě též dochází k proteolytické degradaci faktoru VIIIa prostřednictvím aktivovaného proteinu C (APC), který štěpí domény A1 a A2. Pokud je faktor VIII (VIIIa) vázán v makromolekulárním komplexu s von Willebradovým faktorem nebo v tenáze, je proti těmto mechanismům chráněn.

**MOLEKULÁRNĚ GENETICKÁ PODSTATA HEMOFILIE A**

Deficit faktoru VIII je způsoben širokým spektrem mutací v genu pro faktor VIII. Mutace vedou k poruše na úrovni transkripce nebo translace anebo ke změně aminokyselinové sekvence. Vyskytují se v celém rozsahu genu. S výjimkou inverzí bývají jedinečné pro



**Graf 1.** Typy jedinečných mutací u hemofilie A  
Graf vychází z údajů mezinárodní databáze HAMSTERS (18), která ke 12/2004 uvádí 953 jedinečných mutací.

danou rodinu. Relativní zastoupení různých typů genetických defektů v souboru 953 jedinečných mutací uvedených v mezinárodní databázi je znázorněno v grafu 1. Pro těžkou formu jsou typické inzerce, delece inzerce a nesmyslné mutace, vyskytují se též mutace sestřihové a záměnné. Lehčí formy hemofilie jsou zpravidla způsobeny záměnami aminokyselin, vyskytují se také jedno-nukleotidové delece a poruchy sestřihu.

**Inverze genu pro faktor VIII**

Inverze způsobuje asi polovinu případů těžké hemofilie A. K inverzi dochází v meiotické fázi spermatogeneze u zdravého otce budoucí přenašečky, matky prvního hemofilika v rodině. Asi 45 % těžkých hemofiliků postihuje inverze s místem zlomu v intronu 22, která vzniká v důsledku homologní rekombinace mezi oblastí int22h1 a některou z jejích extragenových kopií (19, 20) (obr. 2a, 2b). Podle vzdálenosti extragenové kopie zahrnuté do přestavby rozlišujeme distální nebo proximální inverzi, případně vzácnější varianty (21). Inverze s místem zlomu v intronu 1 vzniká podobným mechanismem (obr. 2a, 2c), ale důsledkem je nejen rozpad genu pro faktor VIII, ale navíc vznik nového fúzního genu, jehož význam zůstává nejasný (22). Výskyt inverze intronu 1 u těžkých hemofiliků se odhaduje na 1–5 % (22, 23).

**Inzerce a delece**

Rozsáhlé inzerce a delece, podobně jako inzerce a delece několika nukleotidů, obvykle způsobují těžkou formu hemofilie A. Patogeneticky se uplatňují různé typy repetitivních sekvencí včetně SINES a LINES, které se v genu pro faktor VIII vyskytují. Inzerce a delece jednoho nukleotidu způsobují posun čtecího rámce, a tím zpravidla těžkou formu onemocnění. Zajímavé jsou jednonukleotidové delece v souvislých řadách 6–9 adenosinů v exonu 14. Vznikají v průběhu replikace jako důsledek chybné inkorporace adenosinu DNA-polymerázou. Ukázalo se, že v těchto oblastech je k podobným chybám náchylná též RNA-polymeráza, která při transkripci poškozeného genu omylem syntetizuje některé molekuly mRNA se správnou sekvencí (inzerce chybějícího adenosinu) (24). Vzniká tak nepatrné, ale imunologicky významné, množství normálního faktoru VIII. Hemofilie u těchto nemocných se pohybuje na hranici těžké a středně těžké formy.

**DŮSLEDKY AMINOKYSELINOVÝCH ZÁMĚN**

Aminokyselinové záměny způsobují naprostou většinu lehčích forem hemofilie A. Důsledky záleží na lokalizaci a charakteru zaměněných aminokyselinových zbytků.

**Nestabilita proteinu, porucha intracelulárního transportu**

Aminokyselinové záměny postihující hydrofobní jádro některé z domén faktoru VIII způsobují aberantní poskládání této domény a degradaci mutovaného faktoru VIII v cytoplazmě. Příklady takových mutací byly popsány v doménách A1, A2, A3 a C2 (25–27). Bývají spojeny s lehčí formou hemofilie se sníženým CRM.

**Porucha interakce s von Willebrandovým faktorem a s fosfolipidy**

Některé aminokyselinové záměny v doménách ar3, C1 a C2 brání normální vazbě faktoru VIII na von Willebrandův faktor. Důsledkem je zkrácený poločas faktoru VIII v plazmě a lehká až středně těžká hemofilie se sníženým CRM. Zajímavá je záměna His2155Asp spojená se změnou náboje na povrchu domény C1 a s výrazným snížením vazby faktoru VIII na vWF (28). Dalším příkladem může být záměna sulfatovaného Tyr1680 v doméně ar3, která zároveň ukazuje na důležitost posttranslačních úprav pro funkční interakce faktoru VIII (29). 3D model odhalil, že v doméně C2 jsou mutace lokalizovány do oblasti vázající jak von Willebrandův faktor, tak fosfolipidovou membránu (30). Dosud však byla nalezena pouze jediná mutace (delece aminokyseliny) způsobující defekt v samotné interakci faktoru VIII s fosfolipidovou membránou (vysvětlováno vysokou redundancí vazebního mechanismu, viz tenázový komplex).

**Porucha aktivace trombinem**

Dva typy mutací vedou k nedostatečné aktivaci faktoru VIII trombinem. Většinu tvoří záměny aminokyselin přímo ve štěpném místě. Důsledkem bývá středně těžká CRM-pozitivní hemofilie s dysfunkčním faktorem VIII v plazmě. Byly popsány také mutace vně štěpného místa, například záměna sulfatovaného Tyr349 v doméně A1 – další příklad významu posttranslačních úprav (31).

**Urychlená disociace domény A2**

Zajímavou skupinu tvoří záměny aminokyselin, které se nalézají na styčných plochách mezi doménami A1-A2 a A2-A3. Způsobují destabilizaci nekovalentně vázané A2 domény v molekule aktivovaného faktoru VIIIa, a tím předčasné ukončení jeho aktivity. U těchto nemocných s lehkou až středně těžkou hemofilií nalézáme hlubší deficit aktivity FVIII:C při stanovení dvoufázovou (delší inkubační čas) než jednofázovou metodou (32).

**Porucha interakce s faktorem IXa**

Interakce mezi faktorem VIIIa a IXa na povrchu fosfolipidové membrány je narušena buď mutacemi domény A3, která tvoří receptorové místo pro faktor IXa, nebo v doméně A2. Záměny v doméně A2 postihují jednak rezidua, která jsou přímým kontaktem s katalytickou doménou faktoru IXa, jednak rezidua vzdálenější, u nichž se předpokládá vliv na konformaci kontaktního povrchu (33). Důsledkem těchto mutací je deficit kofaktorové aktivity faktoru VIIIa a CRM-pozitivní hemofilie různé tíže (od těžké po lehkou).

**INHIBITOR FAKTORU VIII**

Protilátky inhibující faktor VIII se začínají tvořit u části těžkých hemofiliků po prvních dávkách substituční léčby, obvykle již v dětském věku. Protilátky jsou většinou třídy IgG4, nevážou komplexem, a jejich tvorba podléhá regulaci T lymfocyty. V posledních letech se podařilo charakterizovat některé B-buněčné a T-buněčné epitopy v molekule faktoru VIII. Zajímavé je, že neinhibující protilátky namířené proti faktoru VIII se běžně vyskytují u zdravých dárců (34).

Mechanismus inhibice většinou spočívá ve sterické zábraně v důsledku navázání protilátky na faktor VIII. Epitopy protilátek se částečně překrývají s funkčními místy na povrchu faktoru VIII (obr. 3b a 4) (35). Protilátky, které jsou nejčastěji namířeny proti

doménám A2, A3 a C2, negativně ovlivňují aktivitu tenázového komplexu. Vazba inhibitoru na doménu A2 brání interakci faktoru VIII s katalytickou doménou faktoru IXa. Vazba protilátky na doménu A3 faktoru VIII blokuje interakci s doménou EGF1 faktoru IXa, a tím brání sestavení tenázového komplexu. Protilátky s epitopem v C2 doméně většinou rozpoznávají hydrofobní aminokyselinové zbytky vnořené do lipidové membrány, a tím brání vazbě faktoru VIIIa na lipidovou membránu a sestavení tenázového komplexu. Byl charakterizován zajímavý inhibitor, který zpomaluje uvolňování faktoru VIIIa po aktivaci trombinem z vazby na von Willebrandův faktor (36). Předpokládá se, že v důsledku tohoto zpoždění dochází k disociaci A2 domény ještě před sestavením tenázového komplexu. Byl popsán také inhibitor s epitopem v oblasti ar1, který se překrývá s vazebným místem faktoru VIIIa pro faktor X. U několika nemocných byly detekovány katalytické protilátky se specifickou hydrolytickou aktivitou štěpící faktor VIII (37).

Studie dvojčet a jiné rodinné studie ukázaly na existenci genetického podílu na riziku rozvoje inhibitoru. Typy mutací v genu pro faktor VIII se podařilo stratifikovat podle asociace s inhibitorem od 2 do 68 % (38). Nejvyšší riziko je spojeno s velkými delekcemi několika domén (68 % nemocných s mutací má inhibitor), non-sense mutacemi v lehkém řetězci (50 %) a inverzemi (35 %). Určité aminokyselinové záměny jsou spojeny se zvýšeným rizikem, např. 5 ze 14 hemofiliků s mutací Arg2150His vyvinulo inhibitor. Nízké riziko vzniku inhibitoru (2–6 %) je spojeno s poruchami sestřihu, většinou záměnných mutací v těžkém řetězci a s jednonukleotidovými delekcemi a inzercemi v souvislých řadách adeninů. Asociace alel HLA s rizikem inhibitoru není příliš výrazná (39).

**ZÁVĚR**

Znalost molekulární patogeneze hemofilie A má praktické využití v diagnostice a léčebné praxi. Pochopení úzkého vztahu mezi faktorem VIII a von Willebrandovým faktorem se uplatňuje v diferenciální diagnostice hemofilie A a von Willebrandovy choroby. Identifikace kauzální mutace umožňuje spolehlivé stanovení přenašečství a prenatální stanovení diagnózy. Podrobná znalost proteinu a genu faktoru VIII umožnila využít rekombinantní technologie jak k produkci terapeutických koncentrátů bez závislosti na plazmě dobrovolných dárců, tak k prvním klinickým pokusům o genovou terapii. Porozumění vztahům mezi strukturou a funkcí faktoru VIII a jeho funkčním interakcím umožňuje navrhovat nové vylepšené molekuly faktoru VIII a otevírá cestu k vývoji peptidových mimetik.

**Zkratky**

BiP	– immunoglobulin binding protein
CNX	– calnexin
CRM	– cross-reactive material
CRT	– calreticulin
ERGIC	– Endoplasmic Reticulum - Golgi Intermediate Compartment
F IIa	– trombin
FVIII:C	– koagulační aktivita faktoru VIII
FVIII:Ag	– antigen faktoru VIII
HSPG	– heparan sulphate proteoglycan)
LINES	– long period interspersed sequences
LMAN1	– lectin, mannose-binding 1
LPR – LDL	– receptor related protein)
MCFD2	– multiple coagulation factor deficiency 2
OMIM	– Online Mendelian Inheritance in Man
SINES	– short period interspersed sequences



LITERATURA

1. **Gitschier, J., Wood, W. I., Goralka, T. M. et al.:** Characterization of the human factor VIII gene. *Nature*, 1984, 312, s. 326-330.
2. **Wood, W. I., Capon, D. J., Simonsen, C. C. et al.:** Expression of active human factor VIII from recombinant DNA clones. *Nature*, 1984, 312, s. 330-337.
3. **Toole, J. J., Knopf, J. L., Wozney, J. M. et al.:** Molecular cloning of a cDNA encoding human antihemophilic factor. *Nature*, 1984, 312, s. 342-347.
4. **Vehar, G. A., Keyt, B., Eaton, D. et al.:** Structure of human factor VIII. *Nature*, 1984, 312, s. 337-342.
5. **Stoilova-McPhie, S., Villoutreix, B. O., Mertens, K. et al.:** 3-Dimensional structure of membrane-bound coagulation factor VIII: modeling of the factor VIII heterodimer within a 3-dimensional density map derived by electron crystallography. *Blood*, 2002, 99, s. 1215-1223.
6. **Pratt, K. P., Shen, B. W., Takeshima, K. et al.:** Structure of the C2 domain of human factor VIII at 1.5 Å resolution. *Nature*, 1999, 402, s. 439-442.
7. **Pellequer, J. L., Gale, A. J., Griffin, J. H., Getzoff, E. D.:** Homology models of the C domains of blood coagulation factors V and VIII: a proposed membrane binding mode for FV and FVIII C2 domains. *Blood Cells Mol. Dis.*, 1998, 24, s. 448-461.
8. **Wion, K. L., Kelly, D., Summerfield, J. A. et al.:** Distribution of factor VIII mRNA and antigen in human liver and other tissues. *Nature*, 1985, 317, s. 726-729.
9. **Bontempo, F. A., Lewis, J. H., Gorenc, T. J. et al.:** Liver transplantation in hemophilia A. *Blood*, 1987, 69, s. 1721-1724.
10. **Liu, D. L., Xia, S., Tang, J. et al.:** Allotransplantation of whole spleen in patients with hepatic malignant tumors or hemophilia A. Operative technique and preliminary results. *Arch. Surg.*, 1995, 130, s. 33-39.
11. **Kaufman, R. J.:** Post-translational modifications required for coagulation factor secretion and function. *Thromb. Haemost.*, 1998, 79, s. 1068-1079.
12. **Moussalli, M., Pipe, S. W., Hauri, H. P. et al.:** Mannose-dependent endoplasmic reticulum (ER)-Golgi intermediate compartment-53-mediated ER to Golgi trafficking of coagulation factors V and VIII. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, s. 32539-32542.
13. **Kaufman, R. J., Pipe, S. W.:** Regulation of factor VIII expression and activity by von Willebrand factor. *Thromb. Haemost.*, 1999, 82, s. 201-208.
14. **Jacquemin, M., Lavend'homme, R., Benhida, A. et al.:** A novel cause of mild/moderate hemophilia A: mutations scattered in the factor VIII C1 domain reduce factor VIII binding to von Willebrand factor. *Blood*, 2000, 96, s. 958-965.
15. **Pellequer, J. L., Gale, A. J., Getzoff, E. D.:** Blood coagulation: The outstanding hydrophobic residues. *Curr. Biol.*, 2000, 10, s. R237-R240.
16. **Fay, P. J., Jenkins, P. V.:** Mutating factor VIII: lessons from structure to function. *Blood Rev.*, 2005, 19, s. 15-27.
17. **Saenko, E. L., Yakhyaev, A. V., Mikhailenko, I. et al.:** Role of the low density lipoprotein-related protein receptor in mediation of factor VIII catabolism. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, s. 37685-37692.
18. **Kemball-Cook, G., Tuddenham, E. G. D.:** HAMSTERS. The Hemophilia A Mutation, Structure, 1999. Test and Resource Site: [http://europium.csc.mrc.ac.uk/WebPages/Main/road\\_map.htm](http://europium.csc.mrc.ac.uk/WebPages/Main/road_map.htm)
19. **Lakich, D., Kazazian, H. H., Jr., Antonarakis, S. E., Gitschier, J.:** Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe hemophilia A. *Nat. Genet.*, 1993, 5, s. 236-241.
20. **Naylor, J., Brinke, A., Hassock, S. et al.:** Characteristic mRNA abnormality found in half the patients with severe hemophilia A is due to large DNA inversions. *Hum. Mol. Genet.*, 1993, 2, s. 1773-1778.
21. **Antonarakis, S. E., Rossiter, J. P., Young, M. et al.:** Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A: results of an international consortium study. *Blood*, 1995, 86, s. 2206-2012.
22. **Bagnall, R. D., Waseem, N., Green, P. M., Giannelli, F.:** Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood*, 2002, 99, s. 168-14.
23. **Habart, D., Kalabová, D., Hrachovinová, I., Vorlová, Z.:** Significant prevalence of the intron 1 factor VIII gene inversion among patients with severe hemophilia A in the Czech Republic. *J. Thromb. Haemost.*, 2003, 1, s. 1323-1324.
24. **Young, M., Inaba, H., Hoyer, L. W. et al.:** Partial correction of a severe molecular defect in hemophilia A, because of errors during expression of the factor VIII gene. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, 60, s. 565-573.
25. **Gale, A. J., Pellequer, J. L., Getzoff, E. D., Griffin, J. H.:** Structural basis for hemophilia A caused by mutations in the C domains of blood coagulation factor VIII. *Thromb. Haemost.*, 2000, 83, s. 78-85.
26. **Voorberg, J., de Laaf, R. T., Koster, P. M., van Mourik, J. A.:** Intracellular retention of a factor VIII protein with an Arg2307→Gln mutation as a cause of hemophilia A. *Biochem. J.*, 1996, 318 (Pt 3), s. 931-937.
27. **Pipe, S. W., Kaufman, R. J.:** Factor VIII C2 domain missense mutations exhibit defective trafficking of biologically functional proteins. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, s. 25671-25676.
28. **Habart, D., Jacquemin, M., Lavend'homme, R. et al.:** The C1 domain substitution His2155Asp severely reduces factor VIII binding to von Willebrand disease. *J. Thromb. Haemost.*, 2003, 1 (Suppl. 1), Abstr. P 1064. [www.bladewellpublishing.com/isth2003](http://www.bladewellpublishing.com/isth2003).
29. **Leyte, A., van Schijndel, H. B., Niehrs, C. et al.:** Sulfation of Tyr1680 of human blood coagulation factor VIII is essential for the interaction of factor VIII with von Willebrand factor. *J. Biol. Chem.*, 1991, 266, s. 740-746.
30. **Gilbert, G. E., Kaufman, R. J., Arena, A. A. et al.:** Four hydrophobic amino acids of the factor VIII C2 domain are constituents of both the membrane-binding and von Willebrand factor-binding motifs. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, s. 6374-6381.
31. **Michnick, D. A., Pittman, D. D., Wise, R. J., Kaufman, R. J.:** Identification of individual tyrosine sulfation sites within factor VIII required for optimal activity and efficient thrombin cleavage. *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, s. 20095-20102.
32. **Pipe, S. W., Saenko, E. L., Eickhorst, A. N. et al.:** Hemophilia A mutations associated with 1-stage/2-stage activity discrepancy disrupt protein-protein interactions within the triplicated A domains of thrombin-activated factor VIIIa. *Blood*, 2001, 97, s. 685-691.
33. **Jenkins, P. V., Fay, P. J.:** Mutations associated with hemophilia A in the 558-565 loop of the factor VIIIa A2 domain alter the catalytic activity of the tenase complex. *Haemophilia Abstr.*, 2002, 16PO13, s. 558-562.
34. **Algiman, M., Dietrich, G., Nydegger, U. E. et al.:** Natural antibodies to factor VIII (anti-hemophilic factor) in healthy individuals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89, s. 3795-3799.
35. **Saenko, E. L., Ananyeva, N. M., Kouliavskaja, D. V. et al.:** Hemophilia A: effects of inhibitory antibodies on factor VIII functional interactions and approaches to prevent their action. *Haemophilia*, 2002, 8, s. 1-11.
36. **Saenko, E. L., Shima, M., Gilbert, G. E., Scandella, D.:** Slowed release of thrombin-cleaved factor VIII from von Willebrand factor by a monoclonal and a human antibody is a novel mechanism for factor VIII inhibition. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, s. 27424-27431.
37. **Lacroix-Desmazes, S., Moreau, A., Sooryanarayana, Bonnemain, C. et al.:** Catalytic activity of antibodies against factor VIII in patients with hemophilia A. *Nat. Med.*, 1999, 5, s. 1044-1047.
38. **Goodeve, A. C., Peake, I. R.:** The molecular basis of hemophilia A: genotype-phenotype relationships and inhibitor development. *Semin Thromb. Hemost.*, 2003, 29, s. 23-30.
39. **Hay, C. R., Ollier, W., Pepper, L. et al.:** HLA class II profile: a weak determinant of factor VIII inhibitor development in severe hemophilia A. UKHCDO Inhibitor Working Party. *Thromb. Haemost.*, 1997, 77, s. 234-237.
40. **Mertens, K., Celie, P. H., Kolkman, J. A., Lenting, P. J.:** Factor VIII-factor IX interactions: molecular sites involved in enzyme-cofactor complex assembly. *Thromb. Haemost.*, 1999, 82, s. 209-217.

*Děkuji svým školitelům a kolegům MUDr. Zdeně Vorlové, CSc., MUDr. Petru Turkovi, CSc. a RNDr. Ingrid Hrachovinové za uvedení do problematiky vrozených krvácivých chorob a prof. MUDr. Radimovu Brdičkoví, DrSc. za kritické přečtení rukopisu.*

*Práce byla podpořena IGA MZ ČR grantem č. NH/7615-3.*



## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

## Skrínink vaginálních infekcí v těhotenství

Hájek Z., Mašata J., Švihovec P.  
Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

## SOUHRN

Předčasný porod před ukončeným 37. týdnem těhotenství je nejčastěji vyvolán infekcí. Uplatňují se jak aerobní, tak anaerobní mikroorganismy. Nejčastější branou infekce je ascenze z pochvy. Mikroorganismy po vstupu do choriodeciduálního prostoru indukují prozánětlivé cytokiny, které spouští prostaglandinovou syntézu a zahajují kontrakční činnost dělohy, nebo uvolňují proteázy, které způsobují předčasný odtok plodové vody. Skrínink vaginálních infekcí je indikován vždy u případů hrozícího předčasného porodu a u rizikových skupin těhotných. Skrínink na streptokoky skupiny B je indikován u všech těhotných mezi 35.–37. týdnem gravidity. Kromě streptokokové infekce, kdy se riziko onemocnění novorozence vyskytuje ve frekvenci 2–3/1000 živě narozených, se objevuje často v těhotenství bakteriální vaginóza, jejímž hlavním vyvolavatelem je *Gardnerella vaginalis*. Účinným lékem u symptomatických těhotných žen v pokročilé graviditě je pětidenní léčba Metronidazolem nebo Clindamycin – vaginální krém. Dalším velmi častým původcem předčasného porodu jsou chlamydiové infekce. Dnes se v pětidenní léčbě nejčastěji používá Azitromycin. Léčba žen bez příznaků hrozícího předčasného porodu nesnižuje jeho výskyt. V současné době není doporučován, rovněž není indikace k léčbě u těhotných s asymptomatickou bakteriurií. V diagnostice vaginálních infekcí se využívá kromě běžných kultivací také detekce protilátek a DNA analýza, jakož i sérové markery infekce (leukocyty, C-reaktivní protein), vyšetření prozánětlivých cytokinů v séru i poševním sekretu těhotné (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  apod.)

**Klíčová slova:** vaginální infekce, skrínink, předčasný porod.

## SUMMARY

Hájek Z., Mašata J., Švihovec P.: *Vaginal Infections Screening in Pregnancy*

Preterm birth before the 37<sup>th</sup> gestational week is most frequently caused by infection. The agents are aerobic and anaerobic bacteria. Infection usually ascends from the vagina. Microorganisms entering the choriodecidual space induce pro-inflammatory cytokines, which trigger prostaglandin synthesis and contraction activity of the uterus. Cytokines can also release proteases, which cause premature outflow of the amniotic fluid. Screening of vaginal infections is indicated in all cases of imminent preterm parturition and in the group of risk pregnancies. Screening on Streptococcus B is indicated to all pregnant women in the gravidity weeks 35 to 37. Beside streptococcus infections with the risk of disease of the neonate being 2 to 3 per 1000 of vital newborns, bacterial vaginosis caused by *Gardnerella vaginalis* is frequently diagnosed. Effective treatment of symptomatic cases of the advanced pregnancy is five days long administration of Metronidazol or Clindamycin - vaginal crème. Another frequent cause of the preterm birth is chlamydial infection. The best contemporary treatment is Azitromycine for five days. Therapy of women without symptoms of the imminent preterm parturition does not decrease its occurrence. It is therefore not recommended as well as is not recommended the therapy of pregnant women with asymptomatic bacteriuria. Beside the classical cultivations, detection of antibodies, DNA analysis and serum infection markers (leucocytes, C-reactive protein), detection of pro-inflammatory cytokines in the serum and in the vaginal secret (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  etc.) are used to diagnose vaginal infections.

**Key words:** vaginal infection, screening, preterm birth.

Po.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 733–736.

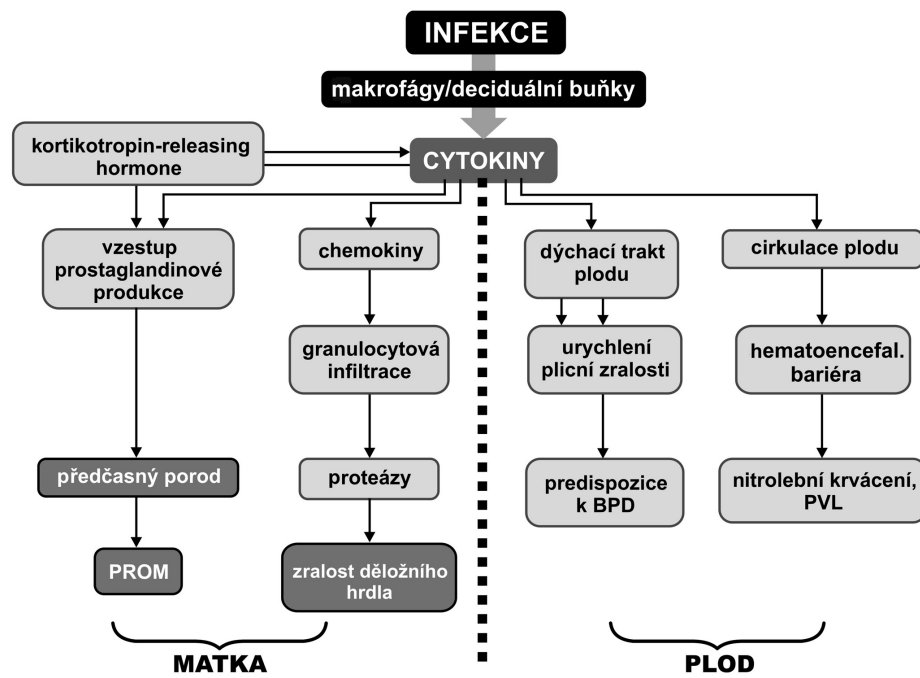
**P**ředčasný porod je definován jako porod, který nastane před ukončením 37. týdnem gravidity. Pokud nastane v nejnižších gestačních týdnech, např. ve 23.–26. týdnu, bývá častou příčinou časně novorozenecké úmrtnosti. Frekvence předčasných porodů v České republice již řadu let kolísá kolem 6 %. Nejčastější příčina předčasného porodu je infekce. První zprávy o této souvislosti byly prezentovány před padesáti lety (1).

## PATOGENEZE PŘEDČASNÉHO PORODU

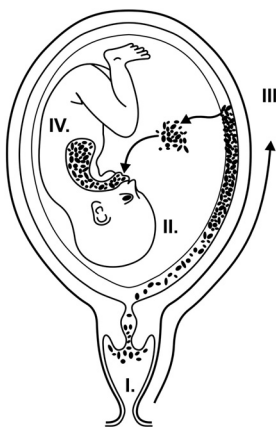
Infekční agens se uplatňuje několika způsoby (obr. 1). Po vstupu do choriodeciduálního prostoru indukují prozánětlivé

cytokiny (IL 6, IL 8, TNF $\alpha$ ), které spouští prostaglandinovou syntézu. Prostaglandiny zahajují kontrakční činnost dělohy. Cytokiny uvolňují rovněž proteázy, které narušují integritu plodových obalů, což vede k předčasnému odtoku plodové vody (PROM). Účast cytokinů ve fetálním oběhu není ještě dostatečně známa. Vyvolávají často cirkulační změny v oběhu plodu, mění prostupnost hematoencefalické bariéry a umožňují vstup endotoxinů do bílé hmoty centrálního nervového systému (CNS) (1–3). To má za následek možný výskyt periventrikulárních leukomalacií, které mohou způsobit trvalý handicap novorozence. Nejčastější branou vstupu bakterií je ascenze z pochvy, méně často přestup transplacentární nebo transabdominální. Příčiny mohou být i iatrogenní, například komplikace po výkonech invazivní prenatalní diagnostiky (obr. 2).

prof. MUDr. Zdeněk Hájek, DrSc.  
128 08 Praha 2, Apolinářská 18  
fax: 224 922 545, e-mail: hajekz@vfn.cz



Obr. 1. Mechanismus působení infekčního agens v těhotné děloze



Obr. 2. Nejčastější vstup infekce do intraamniálního prostoru

- I. ascendentní invaze
- II. transplacentární přenos
- III. transabdominální přenos
- IV. iatrogenní příčiny

Tab. 1. Výskyt mikroorganismů u pacientek s hrozícím předčasným porodem

Aerobní	anaerobní
ureaplazma urealyticum	fusobacterium
mycoplasma species	bacteroides
Chlamydia trachomatis	anaerobní streptokoky
Trichomonas vaginalis	mobiluncus
Escherichia coli	
streptokoky skupiny B (GBS)	

### INFEKCE STREPTOKOKY SKUPINY B (GBS)

Skrínink je indikovaný vždy u případů, kdy těhotná přichází se známkami hrozícího předčasného porodu. Doporučen je i skrínink u vysoce rizikových skupin ve 20.–24. týdnu gravidity. Skrínink na GBS infekci je navíc indikován u všech žen mezi 35.–37. týdnem, neboť GBS kolonizace u těhotných se vyskytuje kolem 20 %. Riziko infekce pro novorozence je vysoké. Riziko časně infekce se vyskytuje ve frekvenci 2–3/1000 živě narozených a pozdní výskyt infekce (s určitým odstupem od porodu) ve frekvenci 0,5/1000 živě narozených. Pokud je skrínink pozitivní je indikována antibiotická léčba (ATB) profylaxe při začátku porodu (4) (tab. 2).

Doporučení pro intrapartální profylaxi GBS infekce ukazuje tabulka 3.

### BAKTERIÁLNÍ VAGINÓZA

Bakteriální vaginóza je dnes diagnostikována jednak podle klinických příznaků „fishing odour“, pozitivní reakce s 10% hydroxydem draselným (KOH), vaginální pH vyšší než 4,5. V mikroskopu jsou přítomny tzv. *klíčové buňky*. Bakteriální vaginóza se uplatňuje

Při výskytu předčasného porodu se uplatňují jak aerobní, tak anaerobní mikroorganismy (tab. 1).

Z aerobních bakterií jsou nejčastější streptokoky skupiny B (GBS), ureaplazmata, mykoplazmata a chlamydie. Z anaerobních bakterií se nejčastěji uplatňuje tzv. bakteriální vaginóza. Jedná se o ženy, které mají výtok s rybím zápachem a nejčastějším vyvolavatelem je *Gardnerella vaginalis*. Aerobní a anaerobní bakterie se vyskytují u předčasného porodu až ve 40 % a jejich výskyt ve srovnání s infekcí u těhotných v porodním termínu je více než dvojnásobný (4).

Větší výskyt infekcí lze zjistit u tzv. *rizikových skupin těhotných žen*. Jsou to ženy s opakovanými předčasnými porody nebo potraty, ženy s opakovanými pánevními záněty, diabetičky a ženy s opakovanými záněty močových cest. Velkou skupinu tvoří dnes také imigrantky bez pravidelné prenatální péče v graviditě.

Mezi hlavní skupiny infekcí, které mohou vyvolat předčasný porod a u kterých zvažujeme skrínink jsou: streptokoky skupiny B (GBS infekce), bakteriální vaginóza (*Gardnerella vaginalis*), sexuálně přenosné patogeny (zejména chlamydie, mykoplazmata, ureaplazmata) a případy asymptomatické bakteriurie.

ve výskytu intrauterinní infekce v 1–10 %. Příznaky klinické chorioamniitidy se vyskytují ve 25 %. Pokud těhotná nemá klinické příznaky předčasného porodu, terapie není nutná (1, 5). Léčbu bakteriální vaginózy ukazuje tabulka 4.

### CHLAMYDIOVÉ INFEKCE

Prevalence chlamydiové infekce v těhotenství je 2–10 %. Kromě intrauterinní infekce velmi často způsobuje u novorozence oční komplikace. V diagnostice je využíváno stanovení antigenů, kdy specificita je 97 %. Přesnější je stanovení pomocí

Tab. 2. Indikace k intrapartální profylaxi antibiotiky

Předchozí porod novorozence s invazivní GBS infekcí  
 GBS bakteriurie v graviditě  
 pozitivní skrínink v současné graviditě  
 neznámý výsledek GBS kultivace v době porodu: ATB aplikovat u porodu před ukončeným 37. týdnem těhotenství  
 předčasný odtok plodové vody (PROM) >12 hodin  
 teplota matky >38 °C  
 GBS bakteriurie v těhotenství  
 předchází novorozenec postižen GBS infekcí

Tab. 3. Intrapartální profylaxe GBS infekce

ATB	doporučení	dávka
Penicilin G	1. volba	5 mil.j.i.v., po 4 hod. 2,5 mil.j.
Ampicilin	alternativní volba	2 g.i.v.,dále 1 g.á 4 hod. do porodu
Cefazolin	alergie na PNC	2 g.i.v. dále 1g.á 8 hod. do porodu
Clindamycin	vysoké riziko alergie	900mg i.v. á 8.hod. do porodu
Erytromycin	vysoké riziko alergie	500mg i.v. ,á 6 hod. do porodu
Vancomycin	rezistence na Clindamycin, Erytromycin	1 g i.v. á 12 hod. do porodu

Tab. 4. Léčba bakteriální vaginózy

Metronidazol (Entizol®)	2x1 tbl 1 týden (ne v 1. trimestru gravidity)
Metronidazol (Entizol®) vag. tablety	1x denně 5 dnů
Clindamycin 2% vag. krém (Dalacin®)	1x denně po dobu 3 dnů

amplifikační DNA analýzy (PCR), kdy specificita diagnostiky dosahuje téměř 100 %. Plošný skrínink chlamydiové infekce se doporučuje pouze v populaci, kdy výskyt onemocnění překračuje 4 % (6). Taková situace u nás není, proto je indikován pouze u symptomatických žen. Léčbu chlamydiové infekce ukazuje tabulka 5.

Tab. 5. Léčba chlamydiové infekce

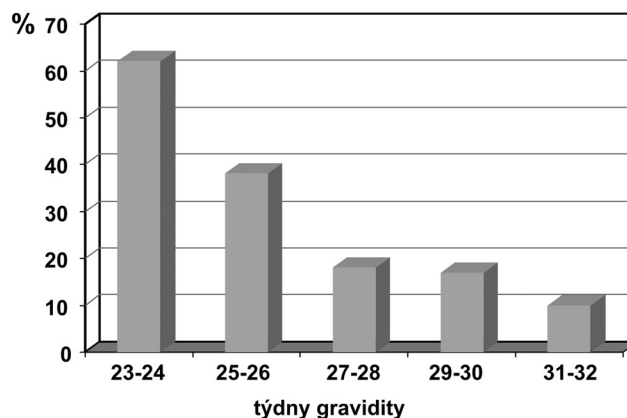
ATB	dávka	délka léčby
Erytromycin	500 mg 4x denně	7 dnů
Azitromycin	1 g denně	5 dnů
Roxitromycin	150 mg 2x denně	7 dnů
<b>alternativní léčba</b>		
Amoxicilin	500 mg 3x denně	14 dnů
Co- Amoxycilin	345 mg 3x denně	14 dnů

(WHO, European group for STD)

### ASYMPTOMATICKÁ BAKTERIURIE

Výskytu asymptomatické bakteriurie jsme v minulosti věnovali větší pozornost než dnes. Vyskytuje se cca u 3–10 % těhotných. Nejčastějšími bakteriemi jsou (*Escherichia coli*, *Klebsiela*, *Proteus*, *Staphylococcus saprophyticus*, GBS, *Enterococcus faecalis*). Pokud jsou léčeny bezpříznakové těhotné je až 30 % výskyt rekurentních infekcí. Po druhé léčbě je ještě 15 % těhotných pozitivních. Může dojít i k reinfekci jinou bakterií. Proto se dnes nedoporučuje léčit bezpříznakové těhotné s výskytem bakteriurie, neboť efekt léčby je nižší než 1 %. Pouze u streptokokové bakteriurie v graviditě je indikována intrapartální ATB profylaxe (7, 8).

Při diagnostice předčasného porodu kromě průkazu infekce je využívána rovněž detekce tzv. infekčních markerů, které mohou predikovat rozvoj infekce u těhotné ženy. Jsou to stanovení počtu leukocytů s diferencálním rozpočtem a C-reaktivní protein (CRP) z krve matky. Dnes jsou v klinických zkouškách prokázány úspěchy predikce zánětu při detekci CRP a neutrofilů z poševního sekretu. Vaginální skrínink je použit i pro stanovní prozánětlivých cytokinů IL6, IL 8, TNFα (tzv. bedside testy), albuminu, IL-1α a IL-1β, IL8mRNA a dalších (9).



Obr. 3. Výskyt chorioamniitidy v závislosti na gestačním stáří

Jednou z nejzávažnějších komplikací v souvislosti s výskytem předčasného porodu je průkaz chorioamniitidy u těhotné ženy. Diagnostika je založena především na klinických příznacích (febrilie matky, tachykardie u matky i plodu, hnisavý výtok, předčasně oteklá plodová voda, vysoké hodnoty leukocytů

a CRP). Výskyt chorioamniitidy je v nepřímé závislosti na gestačním stádiu, největší je v nízkých gestačních týdnech (obr. 3).

Při podezření na chorioamniitidu je nutno při aplikaci antibiotik co nejdříve těhotenství ukončit, nejčastěji císařským řezem (8).

### ZÁVĚR

Závěrem lze uvést, že skrínink vaginálních infekcí je plně indikovaný u žen s hrozícím předčasným porodem a u vysoce rizikových skupin gravidních žen. Při pozitivitě je nutná intrapartální profylaxe antibiotiky. U asymptomatických žen a žen s nízkým rizikem předčasného porodu indikován není a není nutná ani antibiotická profylaxe.

#### Zkratky

ATB – antibiotická léčba  
 CNS – centrální nervový systém  
 CRP – C-reaktivní protein  
 DNA – deoxyribonukleová kyselina  
 GBS – streptokoky skupiny B  
 KOH – hydroxyd draselný  
 PCR – amplifikační metoda DNA analýzy  
 PROM – předčasný odtok plodové vody

### LITERATURA

1. **Carey, J. C., Klebanoff, M. A.:** What have we learned about vaginal infections and preterm birth. *Sem. Perinatol.*, 2003, 27, s. 215-216.
2. **Goldenberg, R. L.:** The management of preterm labour. *Obstet. Gynecol.*, 2002, 100, s. 1020-1037.
3. **Goldenberg, R. L.:** Infection in preterm labour. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 2003, 110, s. 52-54.
4. **Mc Kenna, D. S., Matson, S., Northern, I.:** Maternal group B- streptococcal (GBS) genital tract colonization. *Inted. Dis. Obstet. Gynecol.*, 2003, 11, s. 203-207.
5. **Yudin, M. H., Landers, D. V., Meyn, L. et al.:** Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazol for bacterial vaginosis. *Obstet. Gynecol.*, 2003, 102, s. 527-534.
6. **Ghazal-Aswad, S., Badrinath, B., Osman, N. et al.:** Prevalence of chlamydia trachomatis infection. *BMC womens health*, 2004, 27, s. 3-5.
7. **King, J., Fenady, V.:** Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes (Cochrane Review), *The Cochrane Library*, 2002, Issue 2.
8. **Kenyon, S., Boulvain, M., Neilson, J.:** Antibiotics for preterm premature rupture of membranes (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, 2002, Issue 2.
9. **Simhan, H. N., Caritis, S. N., Krohn, M. A. et al.:** elevated vaginal pH and neutrophils are associated strongly with early spontaneous preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003, 189, s. 1150-1154.

*Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NH 7664-3.*

### Lyzofosfatidová kyselina-LPA a Smad-3

Lyzofosfatidová kyselina-LPA- 1-acyl-glycerol-3-fosfát je důležitý pro mnohé biologické akce a pochází z destiček po trombinové aktivaci a funguje hlavně při hojení ran. LPA aktivuje

Smad3 a váže komplex k promočním elementům DNA. Má tedy Smad3 význam pro biologické funkce LPA.

#### Literatura:

**Sauer, B. et al.:** Lysophosphatidic acid interacts with TGF- $\beta$  signaling to mediate keratinocyte growth arrest and chemotaxis. *J. invest. Dermatol.*, 2004, 123, s. 840-849.

*P. Barták*



## PŮVODNÍ PRÁCE

## Vliv vícenenasycených mastných kyselin řady n-3 na plazmatické lipidy, lipoperoxidaci LDL, homocystein a ukazatele zánětu u diabetické dyslipidémie, léčené kombinací statin + fibrát

<sup>1</sup>Zeman M., <sup>1,2</sup>Žák A., <sup>1</sup>Vecka M., <sup>1</sup>Tvrzická E., <sup>1</sup>Písaříková A., <sup>1</sup>Staňková B.

<sup>1</sup>IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup>Ústav lékařské chemie a biochemie 1. LF UK a VFN, Praha

## SOUHRN

**Východisko.** Cílem této práce bylo zjistit, jak přidavek polyenových mastných kyselin (PUFA) řady n-3 k dosavadní kombinaci léčby statin + fibrát u diabetické dyslipidémie ovlivní plazmatické lipidy a lipoproteiny, lipoperoxidaci LDL, glukózovou homeostázu a koncentrace sérového homocysteinu a vybrané ukazatele zánětu.

**Metody a výsledky.** Skupině 24 diabetiků 2. typu, kteří při užití kombinaci hypolipidemické léčby (pravastatin 20mg + mikronizovaný fenofibrát 200 mg denně) dlouhodobě nedosahovali doporučených cílových hodnot, byl po dobu tří měsíců denně podáván suplement obsahující 3,6 g PUFA n-3 nebo placebo (olivový olej), rovněž po dobu tří měsíců. Na začátku studie, po třech měsících podávání PUFA n-3 a po dalších tří měsících podávání placebo byly stanoveny koncentrace plazmatických lipidů, složení mastných kyselin plazmatického fosfatidylcholinu (PC), esterů cholesterolu (CE) a triglyceridů (TG), koncentrace tHcy, konjugovaných dienu (CD) v LDL a vybraných ukazatelů zánětu (IL-6, TNF $\alpha$ , VCAM-1). Podávání PUFA n-3 vedlo k významnému poklesu koncentrace tHcy (-29 %, P<0,01) a TG (-28 %, P<0,05) v plazmě, přičemž po období placebo docházelo k návratu k výchozím hodnotám. Koncentrace CD v LDL po PUFA n-3 statisticky nevýznamně stouply o 15 % (P<0,15), zatímco po placebo obsahující olejovou kyselinu došlo k jejich poklesu o 18 % (P<0,05).

**Závěry.** Tyto výsledky ukazují, že přidavek PUFA n-3 ke kombinaci léčby statin + fibrát u nemocných s DDL by mohl významně přispět k snížení rizika kardiovaskulárních onemocnění.

**Klíčová slova:** diabetická dyslipidémie, PUFA n-3, homocystein, mastné kyseliny, lipoperoxidace.

## SUMMARY

Zeman M., Žák A., Vecka M. et al.: Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Plasma Lipid, LDL Lipoperoxidation, Homocysteine and Inflammation Indicators in Diabetic Dyslipidemia Treated with Statin + Fibrate Combination

**Background.** The aim of the study was to determine how addition of n-3 polyenic fatty acids (PUFA) to the present treatment with statin + fibrate combination in diabetic dyslipidemia effects plasma lipids and lipoproteins, LDL lipoperoxidation, glucose homeostasis, concentration of serum homocysteine and selected inflammation indicators.

**Methods and Results.** 24 patients with type 2 diabetes, who after the combined hypolipidemic treatment (pravastatin 20mg + micronized fenofibrate 200 mg per day) cannot reach the recommended target values for long time, received for three consecutive months supplementation of 3,6 g PUFA n-3 per day or a placebo (olive oil). At the beginning of the study, after three months of PUFA supplementation and after another three months of placebo administration, concentrations of plasma lipids, composition of fatty acids, plasma phosphatidylcholine (PC), cholesterol esters (CE) and triglycerides (TG), concentration of tHcy, conjugated diens (CD) in LDL and selected inflammation indicators (IL-6, TNF $\alpha$ , VCAM-1) were determined. n-3 PUFA supplementation resulted in the significant decrease of tHcy concentration (-29 %, P<0.01) and TG (-28%, P<0.05) in plasma. During the period of placebo administration, values returned to base line levels. CD concentration in LDL after n-3 PUFA increased by 15% (P<0.15, not significant), meanwhile after the placebo containing oleic acid it decreased by 18% (P<0.05).

**Conclusions.** Our results show that n-3 PUFA supplementation together with statin + fibrate combination in DDL patients can significantly decrease the risk of cardiovascular diseases.

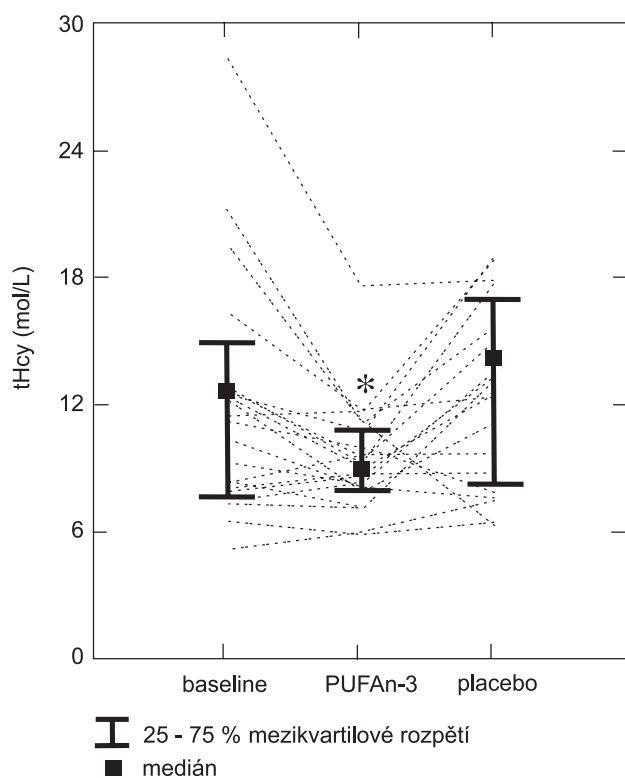
**Key words:** diabetic dyslipidemia, n-3 PUFA, homocysteine, fatty acids, lipoperoxidation.

Po.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 737-741.

V léčbě diabetické dyslipidémie (DDL) je nyní stále častěji zvažována kombinaci hypolipidemická léčba (1, 2), jelikož doporučené cílové hodnoty plazmatických lipidů (3) jsou monoterapií dosahovány jen zřídka (4). Mezi nejčastěji používané kombinace patří statin + fibrát, statin + niacin, nebo statin + ezetimib (1).

Jednou z možností příznivého ovlivnění DDL je použití vícenenasycených mastných kyselin (PUFA – polyunsaturated fatty acids) řady n-3. Hlavními představiteli jsou kyselina eikosapentaenová (EPA, 20:5n-3) a dokosaheptaenová (DHA, 22:6n-3). Podávání PUFA n-3 příznivě ovlivňuje hlavní komponenty DDL – snižuje v plazmě koncentrace triglyceridů (TG) nalačno i postprandiálně,



**Obr. 1.** Pokles koncentrace plazmatického tHcy po podávání PUFA n-3. Hodnoty jsou udány jako medián a mezikvartilové rozpětí (μmol/l). \*P<0,05 Scheffe's ANOVA post hoc test. Hodnoty po období PUFA n-3 byly statisticky významně odlišné jak od počátku (baseline), tak od placeboového období. Čárkované linie představují jednotlivé pacienty.

zvýšuje koncentrace HDL-C, zvětšuje i průměrnou velikost částic LDL; někdy (zejména u vysokých vstupních hladin TG) působí vzestup LDL-C a u osob se zvýšenými koncentracemi Lp[a] vede naopak k jejich poklesu (5, 6). Epidemiologické i dietní intervenční studie prokázaly asociace mezi vysokým obsahem PUFA n-3 v dietě i jejich zastoupením v tělesných tkáních s poklesem kardiovaskulární i celkové mortality (7, 8). Tento efekt PUFA n-3 je pravděpodobně působen vedle snížení koncentrace plazmatických lipidů, zejména TG (5), také jejich účinkem antitrombotickým, antiarytmickým, protizánětlivým a úpravou endoteliální dysfunkce (9, 10). Někteří autoři popsali u diabetiků po podávání PUFA n-3 zhoršování glukózové homeostázy (11). PUFA jsou náchylné k lipoperoxidaci a zejména podávání PUFA n-6 zvyšuje oxidabilitu částic LDL, zatímco v případě PUFA n-3 nejsou literární údaje jednotné (12). Zvýšená lipoperoxidace by mohla zvyšovat hladinu oxidačního stresu, přítomného u hypercholesterolemie, hypertriglyceridémie i u diabetu (13). Olszewski et al. (14) popsali po podávání PUFA n-3 snížení hladiny tHcy, jehož zvýšené koncentrace také zvyšují oxidační stres s následným poklesem dostupnosti NO, působí toxicky na endoteliální buňky, zvyšují adhezi neutrofilů k endoteliu a patří k rizikovým faktorům aterosklerózy (15, 16). Snížení hladin tHcy podáváním PUFA n-3 by mohlo mít u diabetiků velký význam, protože hyperhomocysteinémie (HHcy) u nich podstatně zvyšuje mortalitu na kardiovaskulární onemocnění (KVO) (17).

Práce byla pilotní studií, ve které jsme zjišťovali, jak podávání PUFA n-3 diabetikům s těžkou DDL, dosud nedostatečně léčenou kombinací statin-fibrát, ovlivní plazmatické lipidy, kompenzaci diabetu, lipoperoxidaci LDL, koncentrace sérového tHcy a vybraných ukazatelů zánětu.

## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

### Pacienti

Do studie bylo v době od března do května 2003 konzekutivně zařazeno 24 diabetiků 2. typu (13 mužů, 11 žen) s těžkou smíšenou diabetickou hyperlipidémií (HLP), z okruhu lipidové a diabetologické ambulance IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN, doposud dlouhodobě (alespoň 12 měsíců) léčených kombinací pravastatin (Lipostat®, Bristol-Myers-Squibb) 20 mg + micronised fenofibrate (Lipanthyl 200 M®, Laboratoires Fournier, France), aniž by dosáhli doporučených cílových hodnot plazmatických lipidů. V souboru bylo 8 kuřáků a 10 hypertoniků. Průměrný věk činil 48,8 let (rozsah 29–64 let). Hmotnostní index (BMI) činil 29,8±2,9 (průměr ± SEM, kg/m<sup>2</sup>). Hmotnost i BMI byly u všech nemocných stabilní alespoň 3 měsíce před zařazením do studie, rovněž hodnoty glykémie a glykovaného hemoglobinu (HbA1c) byly před započítáním studie stabilní během dvou následných vyšetření. Ze studie byli vyloučeni probandí se známkami jaterní či renální insuficience, hypothyreózy, nemocní s makroalbuminurií (proteinurie vyšší než 300 mg/den) či s manifestními mikro- nebo makrovaskulárními komplikacemi diabetu. Všem pacientům byla alespoň 12 měsíců před začátkem studie doporučena dieta podle platných doporučení pro diabetiky s dyslipidémií (18). Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas se zařazením do studie.

### Uspořádání studie

Šlo o jednoduše slepou, placebem kontrolovanou studii. Po zařazení do studie byl nemocným po dobu 3 měsíců podáván preparát Omega-3 Forte (SVUS-Pharma, Hradec Králové, Czech Republic), v kapslích, přičemž denní dávka PUFA n-3 činila 3,6 g. Obsah EPA a DHA v preparátu Omega 3 forte byl 57,4 a 28,7 % (w/w). Ve druhém tříměsíčním období byly nemocným podávány kapsle s placebem, obsahujícím 3,6 g olivového oleje. V tomto přípravku byly z mastných kyselin zastoupeny hlavně kyselina olejová (74,9 %), palmitová (10,1 %) a linolová (9,2 %), w/w.

### Laboratorní vyšetření

Na začátku a na konci každého období byla provedena následující laboratorní vyšetření: celkový cholesterol (TC), triglyceridy (TG), HDL-C, glykémie, urikémie, jaterní testy (bilirubin, ALT, AST, GMT, ALP), aktivita kreatininkázy (CK), volné mastné kyseliny (NEFA), apolipoproteiny (apo) A-I, B a Lp(a) v plazmě, složení mastných kyselin (MK) v plazmatickém fosfatidylcholinu (PC), esterech cholesterolu (CE) a v TG a koncentrace IL-6, TNFα, VCAM-1. Stanovena byla hladina konjugovaných diennů (CD) v LDL (19). Odběry krve byly prováděny po celonočním lačnění do K2EDTA (1 mg/ml krve). Koncentrace TC, TG, kyseliny močové a glukózy byly stanovovány enzymaticko-kolorimetrickými metodami (CHOD/PAP, GPO/PAP, Test Combination, Boehringer Mannheim, FRG, Oxochrom kyselina močová, GOD-PAP Oxochrom Glukosa Lachema a.s., Brno, HDL-C v supernatantu po precipitaci lipoproteinů B užitím PTA/Mg<sup>2+</sup>. Non-HDL-C byl vypočítán jako rozdíl TC – HDL-C. Koncentrace apolipoproteinů byly stanoveny metodou EIA podle Laurella s pomocí specifických standard a protilátek (apo B, apo A-I, (Behring Werke AG, Marburg, Germany), Lp[a] (Immuno AG, Wien, Austria)). Koncentrace glykovaného hemoglobinu (HbA1c) byla měřena vysokouúčinnou kapalnou chromatografií (HPLC) (Biorad, Richmond, Ca.). Koncentrace NEFA byly určovány za použití enzymaticko-kolorimetrické metody (NEFA, Randox Laboratories, U.K.). Složení MK v plazmatickém PC, TG a CE bylo stanoveno kapilární plynovou chromatografií (CGLC) (20). Koncentrace sérového tHcy byly stanovovány HPLC podle Araki a Sako (21). Koncentrace IL-6, TNFα, VCAM-1 byly stanoveny metodou ELISA s použitím kitů Biovendor, Brno, ČR. Kyselina listová a vitamin B12 byly měřeny v séru za použití chemiluminiscenční metody (Abbott, GB). Statistické hodnocení bylo prováděno s použitím STATISTICA Software (Tulsa, OK, U.S.A., 2000).

## VÝSLEDKY

Během studie nedošlo k významným změnám tělesné hmotnosti, neměnily se významně hodnoty krevního tlaku. Změny plazmatických lipidů, apolipoproteinů, volných mastných kyselin, koncentrace CD, IL-6, TNFα, VCAM-1 a dalších sledovaných biochemických ukazatelů jsou uvedeny v tabulce 1. Přidání n-3 MK v denní dávce 3,6 g k dosavadní kombinaci hypolipidemické léčbě

**Tab. 1.** Vliv přidání suplementu PUFA n-3 (3,6 g/denně) ke kombinaci léčby pravastatin + mikronizovaný fenofibrát u nemocných s diabetickou dyslipidemií

Analyt	výchozí hodnoty	PUFA n-3	placebo	P <sup>2</sup>
celkový cholesterol (mmol/l)	5,99±0,421	5,69±0,39	5,90±0,45	NS
triglyceridy (mmol/l)	4,77±0,98 <sup>a</sup>	3,45±0,67	4,14±0,92b	0,05
HDL-cholesterol (mmol/l)	0,93±0,05 <sup>a</sup>	1,07±0,04	1,04±0,05	NS
non-HDL-cholesterol (mmol/L)	4,91±0,45	4,70±0,38	4,93±0,46	NS
NEFA (mmol/l)	0,80±0,06	0,88±0,07	0,87±0,11	NS
apo A-1 (g/l)	1,65±0,08	1,70±0,07	1,72±0,07	NS
apo-B (g/l)	1,14±0,07	1,08±0,09	1,11±0,06	NS
lipoprotein (a) (g/l)	0,21±0,09	0,20±0,09	0,18±0,06	NS
f-glukóza (mmol/l)	9,4±0,9	9,9±0,7	9,7±0,8	NS
HbA1c (%)	7,75±1,94	7,53±0,69	7,56±1,74	NS
urikémie (mmol/l)	316±22	309±24	321±23	NS
homocysteinémie (mmol/l)	13,78±1,78 <sup>a</sup>	9,75±0,84	14,18±1,40 <sup>b</sup>	0,01
vitamin B12 (ng/l)	365 ± 29	385 ± 36	377 ± 38	NS
kyselina listová (g/l)	12,7±3,4	14,6±6,3	13,8±7,7	NS
konjugované dieny (mmol/l)	54,2±3,7	62,5±7,8	51,7±6,5b	0,05
IL-6 (pg/ml)	13,5±5,0	15,0±6,4	14,2±6,3	NS
TNF@ (pg/ml)	25,6±8,0	22,2±7,4	24,9±7,6	NS
VCAM-1 (ng/ml)	349,2±128,2	269,1±92,5	221,9±112,6	0,10
bilirubin (μmol/l)	9,4±0,6	8,9±0,8	9,1±0,8	NS
ALT (mkat/l)	0,37±0,01	0,38±0,06	0,38±0,06	NS
AST (mkat/l)	0,31±0,06	0,35±0,07	0,35±0,07	NS
ALP (mkat/l)	1,44±0,07	1,56±0,08	1,56±0,08	NS
GMT (mkat/l)	0,61±0,08	0,56±0,06	0,56±0,06	NS
CK (mkat/l)	1,84±0,30	1,95±0,23	1,90±0,26	NS

<sup>1</sup> průměr ± SEM, <sup>2</sup> ANOVA, <sup>a</sup> statisticky významný rozdíl výchozí hodnota vs. PUFA n-3 (P<0,05), <sup>b</sup> statisticky významný rozdíl PUFA n-3 vs. placebo (P<0,05); Scheffé test

**Tab. 2.** Složení relevantních mastných kyselin v lipidových třídách plazmy

Mastná kyselina	estery cholesterolu			triglyceridy			fosfatidylcholin		
	výchozí	PUFA n-3	placebo	výchozí	PUFA n-3	placebo	výchozí	PUFA n-3	placebo
16:0	11,5±0,4	11,6±0,3	10,7±0,2	30,8±0,7	30,7±0,7	29,0±0,7	32,0±0,6	32,1±0,6	30,7±0,3
16:1n-7	5,1±2,9	4,8±3,4	4,3±2,4	4,5±2,2	4,5±2,2	4,2±2,0	0,8±0,3	0,7±0,3	0,7±0,4
18:0	0,8±0,9	0,7±0,2	0,7±0,2	3,8±1,4	3,5±1,2	3,7±1,1	14,5±1,4	14,6±1,8	14,1±1,1
18:1n-9	21,1±2,9	20,3±2,8	22,4±3,8	38,6±3,9	37,3 ± 2,7	40,9± 2,9	11,0±2,3 <sup>aaa</sup>	9,7±1,8 <sup>***</sup>	11,3±2,2 <sup>bb</sup>
18:2n-6	45,7±6,7	45,5±7,1	47,1±5,9	12,5±4,1	13,0±3,3	12,7±3,4	18,2±0,5 <sup>a</sup>	16,7±3,7 <sup>***</sup>	19,0±3,7 <sup>bb</sup>
18:3n-6	1,4±0,6 <sup>aaa</sup>	1,1±0,3 <sup>***</sup>	1,2±0,3	0,3±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1	0,1±0,05	0,1±0,05	0,1±0,03
18:3n-3	0,5±0,6	0,5±0,1	0,5±0,1	0,8±0,3	0,8±0,2	0,7±0,2	0,2±0,05	0,1±0,05	0,2±0,05
20:3n-6	0,6±0,1	0,6±0,1	0,7±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,3±0,1	3,1±0,7 <sup>aaa</sup>	2,6±0,5 <sup>***</sup>	3,1±0,6 <sup>bbb</sup>
20:4n-6	8,4±2,2	7,7±1,3	8,4±2,1	1,5±0,5	1,4±0,4	1,5±0,4	11,9±1,7 <sup>aaa</sup>	10,3±1,3 <sup>***</sup>	12,3±2,1 <sup>bbb</sup>
20:5n-3	1,6±0,6 <sup>aaa</sup>	3,9±1,5 <sup>***</sup>	1,1±0,5 <sup>bbb</sup>	0,4±0,2 <sup>aaa</sup>	1,0±0,5 <sup>***</sup>	0,3±0,1 <sup>bbb</sup>	1,4±0,8 <sup>aaa</sup>	4,1±1,5 <sup>***</sup>	1,2±0,5 <sup>bbb</sup>
22:5n-3	0,04±0,02	0,05±0,01	0,05±0,01	0,3±0,1 <sup>aaa</sup>	0,6±0,2 <sup>***</sup>	0,3±0,1 <sup>bbb</sup>	0,9±0,2 <sup>aaa</sup>	1,1±0,3 <sup>***</sup>	0,8±0,2 <sup>bbb</sup>
22:6n-3	0,5±0,1 <sup>aaa</sup>	0,8±0,2 <sup>***</sup>	0,5±0,2 <sup>bbb</sup>	0,6±0,2 <sup>aaa</sup>	1,6±0,8 <sup>***</sup>	0,7±0,5 <sup>bbb</sup>	3,2±0,6 <sup>aaa</sup>	5,3±1,2 <sup>***</sup>	3,7±0,9 <sup>bbb</sup>
S SFA	13,0±1,7 <sup>cc</sup>	13,0±1,3	12,0±0,8	36,4±4,3	35,8±3,9	34,4±3,9	46,4±2,8	47,0±2,9 <sup>*</sup>	45,2±1,1 <sup>b</sup>
S MFA	27,9±5,5	26,1±5,9	28,3±5,9	46,6±5,1	45,1±3,9 <sup>**</sup>	48,4±3,1 <sup>bb</sup>	13,4±0,3 <sup>aaa</sup>	12,1±2,3 <sup>***</sup>	13,7±2,6 <sup>bbb</sup>
S n-6 PUFA	56,5±6,4	55,1±6,2 <sup>*</sup>	57,6±5,9 <sup>b</sup>	14,9±4,2	15,1±3,4	15,2±3,9	34,1±0,4 <sup>aaa</sup>	30,3±3,5 <sup>***</sup>	35,3±3,2 <sup>bbb</sup>
S n-3 PUFA	2,6±0,8 <sup>aaa</sup>	5,2±2,0 <sup>***</sup>	2,2±0,7 <sup>bbb</sup>	2,2±0,6 <sup>aaa</sup>	4,0±1,4 <sup>***</sup>	2,0±0,8 <sup>bbb</sup>	5,7±1,4 <sup>aaa</sup>	10,6±2,5 <sup>***</sup>	5,9±1,3 <sup>bbb</sup>

<sup>1</sup> průměr ± SEM (mol %), <sup>2</sup> ANOVA, <sup>\*</sup>P<0,05, <sup>\*\*</sup>P<0,01, <sup>\*\*\*</sup>P<0,001, <sup>a</sup> statisticky významný rozdíl výchozí hodnota vs. PUFA n-3 P<0,05, <sup>aa</sup>P<0,01, <sup>aaa</sup>P<0,001, <sup>b</sup> statisticky významný rozdíl PUFA n-3 vs. placebo, P<0,05, <sup>bb</sup>P<0,01, <sup>bbb</sup>P<0,001, <sup>c</sup> statisticky významný rozdíl výchozí hodnota vs. placebo, <sup>cc</sup>P<0,01, Scheffé test

(pravastatin 20 mg + mikronizovaný fenofibrát 200 mg) vedlo v plazmě k významnému poklesu TG (o 27 %, P<0,01), po placebové fázi koncentrace TG opět stoupla. Hladina HDL-C po PUFA n-3 stoupla, po placebo se však dale neměnila. Koncentrace TC, apo B, apo A-I, Lp[a], NEFA, lačná glykémie, glykovaný hemoglobin, kyselina močová ani kyselina listová či vitamin B12 se významně

neměnily. Neměnily se hodnoty zajišťovacích laboratorních vyšetření (bilirubin, alkalická fosfatáza, transaminázy, kreatinináza).

Po podávání PUFA n-3 jsme zaznamenali statisticky významný pokles koncentrace plazmatického tHcy (-29 %, P<0,01), která po podávání placebo opět vzrostla (obr. 1).

Přídavek PUFA n-3 v denní dávce 3,6 g vedl ke statisticky nesig-

nifikantnímu vzestupu koncentrací CD v LDL (+15 %,  $P < 0,15$ ). Po placebové fázi došlo k jejich signifikantnímu poklesu (+18 %,  $P < 0,05$ ).

Změny relevantních mastných kyselin v průběhu studie jsou uvedeny v tabulce 2. Podávání PUFA n-3 vedlo ke statisticky vysoce významnému vzestupu jejich obsahu v plazmatických CE, TG i PC a po placebové fázi došlo opět k jejich poklesu. ( $P < 0,0001$ ). Suplementace PUFA n-3 způsobila také pokles celkových PUFA n-6 v CE ( $P < 0,05$ ) a v PC ( $P < 0,0001$ ), dále významný pokles kyseliny linolové (18:2 n-6), dihomogammalinolenové (20:3 n-6) a arachidonové (20:4 n-6) v PC (všechna  $P < 0,0001$ ), stejně jako pokles celkových monoenoových mastných kyselin (MFA) a kyseliny olejové (18:1 n-9) v PC ( $P < 0,001$ ). Podávání placebo (bohatého na kyselinu olejovou) působilo signifikantní vzestup celkových MFA v TG ve srovnání s obdobím podávání PUFA n-3 a také k poklesu celkových nasycených mastných kyselin (SFA) v CE ve srovnání s výchozím stavem ( $P < 0,01$ ).

Při statistické analýze korelací mezi změnami mastných kyselin a ostatními ukazateli byly zjištěny tyto významné korelace: Koncentrace tHcy korelovala pozitivně s koncentracemi SFA i kyseliny stearové (18:0) v PC ( $r = 0,446$ ,  $P < 0,05$ ,  $r = 0,556$ ,  $P < 0,01$ , resp.). Ostatní korelace nedosáhly statistické významnosti.

## DISKUZE

V této pilotní studii jsme podle našich informací poprvé použili přidání n-3 PUFA k dosavadní dvojkombinační hypolipidemické terapii statin + fibrát u diabetické dyslipidémie. Léčba byla dobře snášena a nemusela být v žádném případě vysazena.

Ve světové literatuře je zatím popsáno jen několik studií, převážně u nediatetických osob, ve kterých byly PUFA n-3 použity v kombinační léčbě HLP. Přidávání 3 až 3,6 g PUFA n-3 denně k pravastatinu (22) či simvastatinu (23) vedlo k poklesu LDL-C o 13–24% a TG o 27–30%. Ve dvojité slepé studii u nemocných s kombinovanou HLP působilo podávání etylesterů EPA a DHA v denní dávce 1,68 g spolu s 10 mg atorvastatinu významný vzestup HDL-C (o 6% ve srovnání s atorvastatinem), i když k dalšímu poklesu TG a LDL-C po přidání n-3 PUFA nedošlo. Suplementace n-3 PUFA byla spojena s dalším poklesem koncentrace malých denzních LDL a postprandiální HTG (24). V jiné studii vedl přidávek 2x2 g/den koncentráty n-3 PUFA k simvastatinu 10–40 mg denně po dobu 24 týdnů nemocným s ICHS (z nichž byla 1/3 diabetiků), u kterých přes léčbu statinem přetrvávala HTG ( $> 2,3$  mmol/l) k poklesu TG o 20–30% a VLDL-cholesterolu (VLDL-C) o 30–40% (25). Na našem pracovišti jsme prokázali dobrý efekt kombinace PUFA n-3 s fibráty v léčbě těžké HTG (26).

V této práci jsme přidávali 3,6 g PUFA n-3, resp. kyselinu olejovou denně po dobu 3 měsíců nemocným s těžkou DDL, kterou se dlouhodobě nedařilo uspokojivě kompenzovat ani kombinační léčbou pravastatin 20 mg + mikronizovaný fenofibrát 200 mg. Po přidání PUFA n-3 jsme zjistili významný pokles TG v plazmě a vzestup HDL-C podobně jako Durrington et al. (25). Po placebové fázi se koncentrace TG vracely k původním hodnotám, na rozdíl od HDL-C. Zvýšená lipoperoxidace, honocená měřením koncentrací CD v LDL, která byla zjištěna po tříměsíčním podávání 3,6 g PUFA n-3 denně, ukazuje na vzestup koncentrací minimálně modifikovaných (oxidovaných) LDL (mm-LDL) *in vivo*. Literární údaje nejsou v tomto směru jednotné. Ve studii holandských autorů zvyšovaly n-3 PUFA parametry oxidace měřené metodou sledování kinetiky konjugovaných dienu (27). Existují však také práce, ve kterých byly ukazatele oxidačního stresu ovlivněny příznivě (28). V těchto studiích nebyli většinou nebyli zařazeni diabetici.

Přidání 3,6 g n-3 PUFA denně k dosavadní kombinační léčbě pravastatinem a fenofibrátem nevedlo v naší studii k významným změnám

lačných glykemií či hodnotám glykovaného hemoglobinu, což odpovídá výsledkům nedávno zveřejněných metaanalýz, které negativní ovlivnění glukózové homeostázy také spíše nepotvrzují (29). V průběhu studie jsme nepozorovali ani významné změny v koncentracích IL-6, TNF $\alpha$  a VCAM-1, jejichž ovlivnění je po PUFA n-3 někdy popisováno. V jedné studii vedla suplementace PUFA n-3 u nemocných s HTG k poklesu ICAM-1 a E-selektinu (30), v jiné studii došlo ke snížení exprese adhezních molekul indukované oxidovanými LDL (31). Byla také popsána negativní korelace VCAM-1 a von Willebrandova faktoru s koncentrací DHA a EPA (32).

Po podávání PUFA n-3 jsme v této práci zjistili pokles koncentrace sérového Hcy, aniž by došlo ke změnám koncentrace folátu či vitamínu B12. Zvýšená hladina sérového Hcy je u nemocných s DM2 spojena se zvýšenou prevalencí makroangiopatie, ischemické choroby srdeční (ICHS), renální insuficience (33) a je nezávislým prediktorem ICHS (17). O vlivu PUFA n-3 na hladiny homocysteinu není zatím v literatuře mnoho údajů. V roce 1993 publikovali Olszewski a McCully studii, ve které třítýdenní podávání 12 g rybího oleje denně vedlo u 15 nemocných s hyperlipidemií typu IIA a IIB k významnému poklesu tHcy (14). Jiní autoři však tento nálezh nepotvrdili (34). Nedávno byly zveřejněny výsledky prospektivní studie, ve které jednorozční podávání 850–882 mg EPA+DHA denně nemocným po akutním infarktu myokardu, z nichž bylo 12% diabetiků, vedlo k významnému poklesu tHcy, aniž by se změnilly markery zánětu a endoteliální aktivace (hsCRP, ICAM-1, E-selektin). Nezměnily se ani hladiny folátu či ciancobalaminu, nebyly prokázány korelace poklesu Hcy se změnami koncentrací mastných kyselin (35). V jiné studii u normolipidemiků (36) došlo naopak po podávání 6 g rybího oleje denně k vzestupu tHcy. Autoři předpokládali, že užití rybího oleje by mohlo být k vzestupu koncentrace NO s následnou inhibicí methionin syntázy. V každém případě vztahy mezi koncentracemi tHcy a n-3 PUFA nejsou jasné a zaslouží si podrobnější studium. Jelikož je známo, že fibráty, ale i např. metformin, homocysteinémií zvyšují (37, 38), mohlo by případně pozitivní působení PUFA n-3 v tomto ohledu spolu s jejich hypotriglyceridemickým účinkem znamenat významný příspěvek ke zlepšení úrovně léčby diabetické dyslipidémie.

## ZÁVĚRY

Výsledky této pilotní studie ukazují na možné příznivé efekty podávání n-3 PUFA diabetikům s těžkou DDL, kteří jsou léčeni kombinací statin-fibrát. Nejvýznamnějším nálezem byl zde významný pokles sérového tHcy po podávání PUFA n-3. Pozorovali jsme také další zlepšení lipidového profilu (snížení TG). Při hodnocení lipoperoxidace jsme po PUFA n-3 zjistili statisticky nesignifikantní zvýšení CD v LDL, odpovídající zvýšené koncentraci mmLDL.

### Zkratky

ALP	– alkalická fosfatáza
ALT	– alaninaminotransferáza
apo	– apolipoproteiny
AST	– aspartátaminotransferáza
BMI	– hmotnostní index (body mass index)
CD	– konjugovaný dienu
CE	– ester cholesterolu
CGLC	– kapilární plynová chromatografie
CK	– aktivita kreatininkinázy
DDL	– diabetická dyslipidémie
DHA	– kyselina dokosahexaenová
DM2	– diabetes mellitus 2. typu
EPA	– kyselina eikosapentaenová
GMT	– gamaglutamyltransferáza
HbA1c	– glykovaný hemoglobin
HDL-C	– cholesterol v lipoproteidech o vysoké hustotě



HHcy	– hyperhomocysteinémie
HLP	– hyperlipidémie
HPLC	– vysokoučinná kapalinová chromatografie
HTG	– hypertriglyceridémie
ICHS	– ischemická choroba srdeční
IL-6	– interleukin 6
KVO	– kardiovaskulární onemocnění
LDL	– lipoproteiny o nízké hustotě
Lp[a]	– lipoprotein a
MFA	– monoenoové mastné kyseliny
MK	– mastné kyseliny
NEFA	– volné mastné kyseliny
PC	– plazmatický fosfatidylcholin
PUFA	– polyenoové mastné kyseliny (polyunsaturated fatty acids)
SFA	– nasycené mastné kyseliny
tHcy	– koncentrace sérového homocysteinu
TG	– triglycerid
TNF $\alpha$	– tumor necrosis factor alfa
VCAM-1	– cévní adhezivní molekula (vascular cell adhesion molekule 1)

## LITERATURA

- Xydakis, A. M., Ballantyne, C. M.:** Combination therapy for combined dyslipidemia. *Am. J. Cardiol.*, 2002, 90 (Suppl.), s. 21K-29K.
- Athyros, V. G., Papageorgiou, A. A., Athyrou, V. V. et al.:** Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care*, 2002, 25, s. 1198-1202.
- American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in adults with diabetes [Position Statement]. *Diabetes Care*, 2002, 25, s. 74-77.
- Kanters, S. D. J. M., Algra, A., DeBruin, T. W. A. et al.:** Intensive lipid-lowering strategy in patients with diabetes mellitus. *Diabet. Med.*, 1999, 16, s. 500-508.
- Harris, W. S.:** Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J. Lipid. Res.*, 1989, 30, s. 785-807.
- Knopp, R. H.:** Drug treatment of lipid disorders. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, s. 498-511.
- Erkkilä, A. T., Lehto, S., Pyörälä, K., Uusitupa, M. I. J.:** n-3 fatty acids and 5-y risk of death and cardiovascular disease events in patients with coronary artery disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003, 78, s. 65-71.
- Bucher, H. C., Hengstler, P., Schindler, C., Meier, G.:** n-3 Polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Med.*, 2002, 112, s. 298-304.
- Connor, W. E.:** Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 71 (Suppl.), s. 171S-175S.
- Goodfellow, J., Bellamy, M. F., Ramsey, M. W. et al.:** Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 35, s. 265-270.
- Kasim, S. E.:** Dietary marine fish oils and insulin action in type 2 diabetes. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1993, 683, s. 250-257.
- Nenseter, M. S., Drevon, C. A.:** Dietary polyunsaturates and peroxidation of low density lipoprotein. *Curr. Opin. Lipidol.*, 1996, 7, s. 8-13.
- Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A., Grodsky, G. M.:** Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction? *Diabetes*, 2003, 52, s. 1-8.
- Olszewski, A. J., McCully, K. S.:** Fish oil decreases serum homocysteine in hyperlipemic men. *Coron. Artery Dis.*, 1993, 4, s. 53-60.
- Clarke, R., Daly, L., Robinson, K et al.:** Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, s. 1149-1155.
- Bolander-Gouaille, C.:** Focus on homocysteine and the vitamins involved in its metabolism. 2nd edition. Springer, France, 2002, s. 32-69.
- Soinio, M., Marniemi, J., Laakso, M. et al.:** Elevated plasma homocysteine level is an independent predictor of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.*, 2004, 140, s. 94-100.
- American Diabetes Association: Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2001, 24 (Suppl.), s. S44-S47.
- Ahotupa, M., Ruutu, M., Mantyla, E.:** Simple methods of quantifying oxidation products and antioxidant potential of low density lipoproteins. *Clin. Biochem.*, 1996, 29, s. 139-144.
- Tvrzická, E., Vecka, M., Staňková, B., Žák, A.:** Analysis of fatty acids in plasma lipoproteins by gas chromatography-flame ionisation detection. Quantitative aspects. *Anal. Chim. Acta*, 2002, 465, s. 337-350.
- Araki, A., Sako, Y.:** Determination of free and total homocysteine in human plasma by HPLC with fluorescence detection. *J. Chromatogr.*, 1987, 422, s. 43-52.
- Contacos, C., Barter, P. J., Sullivan, D. R.:** Effect of pravastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in patients with combined hyperlipidemia. *Arteriocler. Thromb.*, 1995, 13, s. 1755-1762.
- Nordoy, A., Bonna, K. H., Nilsen, H. AT et al.:** Effects of simvastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in patients with combined hyperlipidaemia. *J. Intern. Med.*, 1998, 243, s. 163-170.
- Nordoy, A., Hansen, J. B., Brox, J., Svensson, B.:** Effects of atorvastatin and  $\Omega$ -3 fatty acids on LDL subfractions and postprandial hyperlipidemia in patients with combined hyperlipemia. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2001, 11, s. 7-16.
- Durrington, P. N., Bhatnagar, D., Mackness, M. I. et al.:** An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridemia. *Heart*, 2001, 85, s. 544-548.
- Žák, A., Hrabák, P., Zeman, M.:** Treatment of severe hypertriglyceridemia with a combination of n-3 fatty acids and bezafibrate. In: Treatment of severe dyslipidemia in the prevention of coronary heart disease, 3rd Int. Symp., Munich, 1990 (Gotto, A. M. Jr., Mancini, M., Richter, W. O., Schwandt, P. eds.), Basel Karger, 1992, s. 240-244.
- Stalenhoef, A. F. H., De Graaf, J., Wittekoek, M. E. et al.:** The effect of concentrated n-3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*, 2000, 153, s. 129-138.
- Kesavulu, M. M., Kameswararao, B., Apparao, Ch. et al.:** Effects of omega-3 fatty acids on lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab.*, 2002, 28, s. 20-26.
- Montori, V. M., Farmer, A., Wollan, P. C., Dineen S. F.:** Fish oil supplementation in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2000, 23, s. 1407 až 1415.
- Abe, Y., El-Masru, B., Kimball, K. T. et al.:** Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998, 18, s. 723-731.
- Chen, H., Li, D., Roberts, G. J. AT et al.:** EPA and DHA attenuate ox-LDL-induced expression of adhesion molecules in human coronary artery endothelial cells via protein kinase B pathway. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 2003, 35, s. 769-775.
- Yli-Jama, P., Seljeflot, I., Meyer, H. E. et al.:** Serum non-esterified very long-chain PUFA are associated with markers of endothelial dysfunction. *Atherosclerosis*, 2002, 164, s. 275-281.
- Buyschaert, M., Dramais, A.-S., Wallemacq, P. E., Hermans, M. P.:** Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes. Relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance. *Diabetes Care*, 2000, 23, s. 1816-1822.
- Grundt, H., Nilsen, D. W. T., Hetland, Ø. et al.:** Atherothrombotic risk modulation by n-3 fatty acids was not associated with changes in homocysteine in subjects with combined hyperlipidaemia. *Thromb. Haemost.*, 1999, 81, s. 561-565.
- Grundt, H., Nilsen, D. W. T., Mansoor, M. A. et al.:** Reduction in homocysteine by a-3 polyunsaturated fatty acids after 1 year in a randomised double-blind study following an acute myocardial infarction: no effect on endothelial adhesion properties. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.*, 2003, 33, s. 88-95.
- Pirot, A., Blache, D., Boulet, L. et al.:** Effect of fish oil on LDL oxidation and plasma homocysteine concentrations in health. *J. Lab. Clin. Med.*, 2003, 141, s. 41-49.
- Bissonette, R. et al.:** Fenofibrate raises plasma homocysteine levels in the fasted and fed states. *Atherosclerosis*, 2001, 155, s. 455-462.
- Carlsen, S., Folling, I., Grill, V. et al.:** Metformin increases total serum homocysteine levels in non-diabetic male patients with coronary heart disease. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1997, 57, s. 521-527.

Práce byla podporována grantem IGA MZČR NB/7377-3.

## PŮVODNÍ PRÁCE

## Vztah mezi hladinami volného thyroxinu a stupněm srdečního selhání u pacientů s chronickou levostrannou kardiální insuficiencí

Mayer O. jr., Čech J., Rosolová H., Pikner R., Šimon J.  
Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika LF UK, Plzeň

## SOUHRN

**Východisko.** Manifestní dysfunkce štítné žlázy (hypo- i hypertyreóza) bývá spojená s poruchou funkce levé komory. Cílem naší analýzy bylo prokázat, zda-li i mírné změny volného thyroxinu (fT4) mohou ovlivnit stupeň srdečního selhání u pacientů s chronickou kardiální insuficiencí.

**Metody a výsledky.** 148 pacientů (m 121, ž 27, průměrný věk 63,8±1,14) s manifestním chronickým selháváním, fT4 v rozmezí normálních hodnot (9–22 pmol/l), bez tyreostatické či substituční léčby. Stupeň srdečního selhání byl kvantifikován pomocí biologických markerů: B-typu natriuretického peptidu (BNP), N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) a big endotelinu. Pacienti s fT4 v rozmezí 11,9–14,6 pmol/l (optimální fT4) měli signifikantně nižší hladiny NT-proBNP (718±70,4 pg/ml) než pacienti s fT4 9–11,8 (nízké-normální) (1236±223,6 pg/ml; p<0,03) i pacienti s fT4 14,6–22 pmol/l (vysoké-normální) (1192±114,9 pg/ml; p<0,0002). Rozdíly zůstaly statisticky významné i po adjustaci na věk, pohlaví a další faktory, adjustované odds ratio činilo 1,30 (1,05–1,59) pro rozdíl optimální vs. nízký-normální a 1,27 (1,04–1,55) vs. vysoký-normální. Významné rozdíly byly nalezeny i u BNP a big-endotelinu, ale pouze mezi optimálním a vysokým-normálním fT4.

**Závěry.** Závažnost srdečního selhání mohou ovlivnit změny fT4 také již v rozmezí normálních hodnot.

**Klíčová slova:** štítná žláza, dysfunkce, srdeční selhávání.

## SUMMARY

*Mayer O. Jr., Čech J., Rosolová H. et al.: Association Between Free Thyroxin Concentration and Degree of Heart Failure in Patients with Chronic Heart Insufficiency*

**Background.** It is evident, that overt thyroid dysfunction (both, hypo- or hyperthyroidism) could be associated with heart failure. The aim of our study was to establish whether also mild changes in free thyroxin (fT4) may influence the degree of heart failure in patients with chronic heart insufficiency.

**Methods and Results.** There were included 148 patients (m 121, f 27, mean age 63,8±1,14) with clinical chronic heart failure were, with fT4 levels within the normal range (9-22 pmol/l) and without thyroid suppression or substitution treatment. Degree of heart failure was quantified by plasma B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) and big endothelin. Patients with fT4 in the range 11,9–14,6 pmol/l (optimal, 3<sup>rd</sup>-6<sup>th</sup> decile) had significantly lower NT-proBNP (718±70,4 pg/ml), than those with fT4 ≤11,8 (low-normal, bottom two deciles) (1236±223,6 pg/ml; p<0,03) and those with fT4 over 14,6 pmol/l [high-normal, top four deciles] (1192±114,9 pg/ml; p<0,0002). These differences remain significant also if adjusted for age, gender and other confounders; adjusted odds ratio was 1,30 (1,05–1,59) for optimal vs. low-normal and 1,27 (1,04–1,55) for optimal vs. high-normal. Similar statistical differences were found also in BNP and high endothelin, but only between optimal and high-normal fT4 strata.

**Conclusions.** The degree of heart failure could be influenced also by mild changes in fT4 concentration.

**Key words:** thyroid, dysfunction, heart failure.

Ma.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 742–746.

Kardiovaskulární systém je jedním ze základních cílových orgánů hormonů štítné žlázy. Z klinicko-patofyziologických účinků je sice nejlépe doložena a nejvíce akceptována akcelerace aterosklerózy spojená s hypofunkcí štítné žlázy, tyroidní hormony však ovlivňují kardiovaskulární systém i na buněčné úrovni. Zejména u myokardiální buňky tyroidní hormony regulují expresi a funkci celého komplexu enzymů a buněčných transporterů, zodpovědných za výkon srdečního svalu (1–6). Trijodtyronin ovlivňuje funkci kontraktálního aparátu myokardiální buňky cestou regulace exprese  $\alpha$  i  $\beta$  těžkých myozinových řetězců, reguluje aktivitu Na/K ATPázy, kalcium aktivované ATPázy v sarkoplazmatickém retikulu a voltážově řízených kaliových kanálů. Trijodtyronin rovněž moduluje

funkční stavu  $\beta$  adrenergních receptorů. Patofyziologicky může být dysfunkce štítné žlázy provázena nejen poruchou isovolemické relaxace a plnění levé komory, ale v důsledku změny funkčního stavu kontraktálního aparátu i poklesem tepového objemu a ejekční frakce, zejména za podmínek fyzické zátěže, a dále pak zvýšenou konzumací kyslíku v myokardu. Kromě výše zmíněných mechanismů na úrovni myokardu je hypothyreóza spojena také s vzestupem periferní vaskulární rezistence. Sumací a klinickou manifestací všech těchto jevů může být selhávání levé komory srdeční.

Výše zmíněné alterace kardiovaskulárního aparátu bývají typicky popisovány u pacientů s manifestními hypo- či hyperthyreózou, jednoznačně prokázány však nejsou u subklinických forem dys-

funkce štítné žlázy. Cílem naší analýzy bylo stanovit, zdali i minimální změny v sérových hladinách volného tyroxinu (a to ještě v rozmezí normálních hodnot) mohou ovlivnit závažnost srdečního selhání, kvantifikovanou pomocí biologických markerů, a to u pacientů s klinicky manifestní chronickou levostrannou kardiální insuficiencí.

### SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Studovaný soubor této studie představovali pacienti s klinicky manifestní chronickou levostrannou kardiální insuficiencí, vyšetřeni v rámci evropského multicentrického průzkumu EuroHeart Failure survey. Zařazovací kritéria respektovala centrální protokol této studie, detailně je metoda výběru popsána jinde (7, 8). Do studie EuroHeart Failure survey byli zařazeni pacienti hospitalizovaní v průběhu předcházejících 12 měsíců pro kardiální dekompenzaci či léčení v době propuštění pro manifestní srdeční selhání. Výběr byl proveden na základě údajů z chorobopisů. V rámci této studie byly analyzovány pouze subjekty z plzeňského centra (cca 30 % celého českého souboru), naopak vyřazeni byli pacienti s hladinou volného tyroxinu mimo rozsah normálních hodnot (9–22 pmol/l) či léčenou manifestní dysfunkcí štítné žlázy (s tyreostatickou léčbou či substitucí L-tyroxinen).

Všichni pacienti byli vyšetřeni podle standardního protokolu. Anamnestická data zahrnovala kromě jiného osobní anamnézu vaskulárních a metabolických chorob, aktuální léčbu, údaje o kouření a příjmu alkoholu. Antropometrická vyšetření zahrnovala měření tělesné výšky s přesností na 0,5 cm a hmotnosti v lehkém oblečení s přesností na 0,1 kg, použito bylo váhy SECA 707 s připojeným měřidlem. Krevní tlak byl měřen rtuťovým sfygmomanometrem s přesností na 2 mmHg, při obvodu paže širším 35 cm bylo použito široké manžety. Pro hodnocení bylo použito průměru ze dvou měření.

Žilní krev byla odebrána z venepunkce po alespoň 12hodinovém lačnění. Hladiny celkového cholesterolu, HDL, triglyceridů a glykémie byly stanoveny z čerstvé krve pomocí komerčně dostupných kitů (Unimate, Roche Diagnostics, Mannheim, Německo) na analyzátoru rovněž fy Roche.

Sérové hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH), volného thyroxinu (fT4), homocysteinu a plasmatické hladiny B-typ natriuretického peptidu (BNP) byly stanoveny v sériích ze vzorků zamražených na teplotu -80 °C, pomocí FPIA kitů fy Abbott Laboratoires (Wiesbaden, Německo) na analyzátoru AxSYM. Intraindividuální variabilita těchto stanovení byla méně než 2 %. N-terminální pro-BNP (NT-proBNP), atriálního natriuretického peptidu a big-endotelinu byly stanoveny metodikou ELISA pomocí standardních kitů fy BIOMEDICA (Vídeň, Rakousko), variabilita stanovení byla méně než 6 %.

Statisticky byla data testována pomocí software STATA 6, kromě deskriptivní statistiky bylo použito Mann-Whitneyova U testu, Spearmanovy korelace, Fisherova  $\chi^2$  testu a mnohočetné logistické regrese.

Studie byla realizována podle principů Správné klinické praxe, protokol byl předložen lokální Etické komisi FN v Plzni, od všech vyšetřených osob byl získán písemný informovaný souhlas a data byla zpracována a jsou skladována v souladu se Zákonem na ochranu osobních údajů.

### VÝSLEDKY

V naší studii bylo vyšetřeno 148 pacientů se srdečním selháním (121 mužů a 27 žen o průměrném věku 59,1 let). Základní anamnestické, antropometrické a biochemické charakteristiky souboru udává tabulka 1. Soubor byl rozdělen do tří skupin podle hladiny fT4: nízké-normální fT4 (9–11,8 pmol/l, I. kvintil); optimální fT4 (11,9–14,6 pmol/l, II. a III. kvintil) a vysokým-normálním (14,7–22 pmol/l, IV. a V. kvintil). Pacienti s nízkým-normálním fT4 byli statisticky významně mladší než pacienti s optimálním fT4 (58,5±2,35, 64,9±1,64, resp. p<0,03). Pacienti s vysokým normálním fT4 měli významně nižší body mass index (BMI) (26,3±0,63, 31,0±1,98, p<0,009) a hladinu TSH (1,15±0,14, 1,66±0,15, resp. p<0,003). Jinak se mezi sebou pacienti nelišili v žádném ze sledovaných ukazatelů, uvedených na tabulce 1. či v proporcí udávané farmakoterapie.

Tab. 1. Základní parametry studovaného souboru – průměr (SD) či prevalence

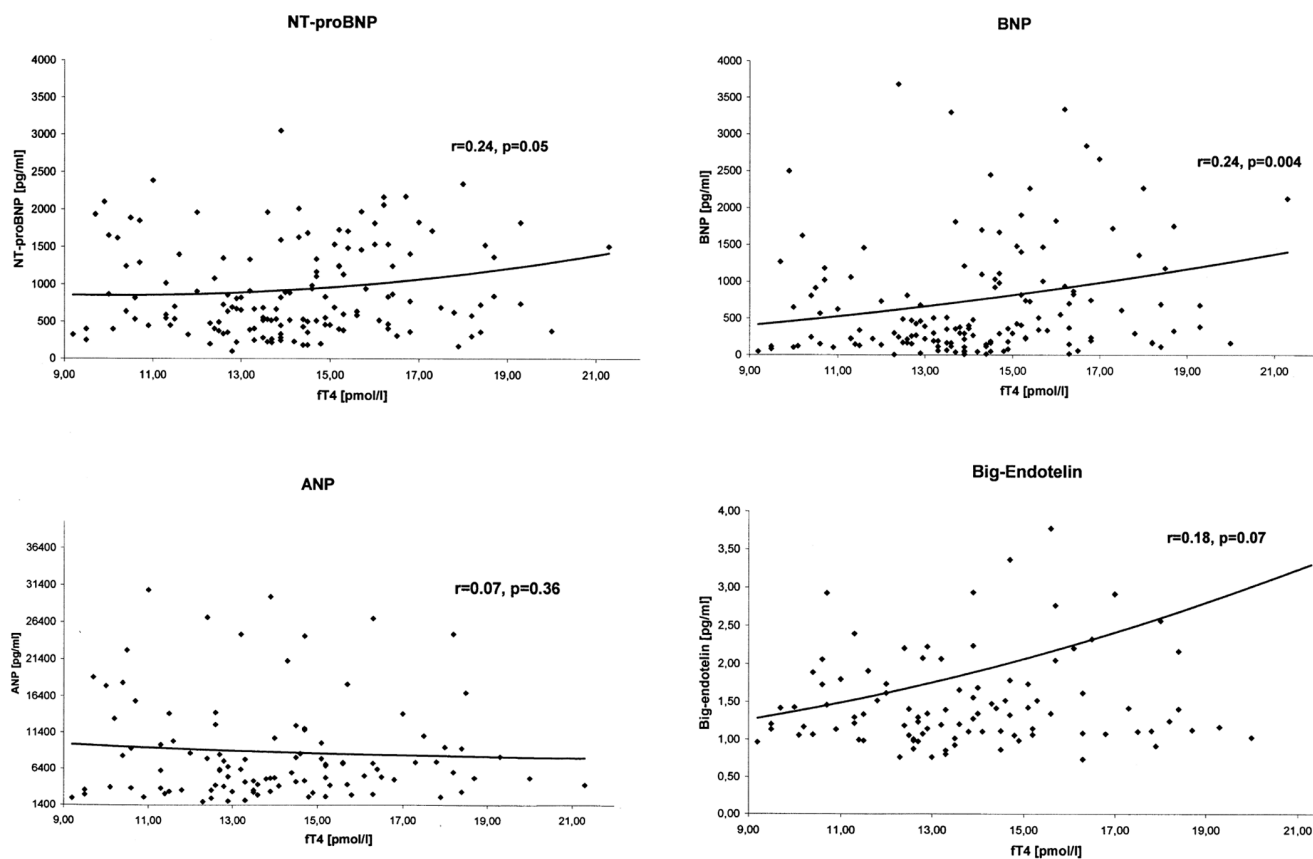
n (muži/ženy)	148	(121/27)
věk (roků)	59,1	(11,58)
aktuální kouření (%)	8,0	
aktuální nebo ex-kouření (%)	70,0	
etiologie srdečního selhání (ICHS/HPT/IKMP, %)	66/17/18	
ejekční frakce	26,02	(10,51)
léčba srdečního selhání (%):		
<i>diuretika</i>	34	
<i>ACE inhibitory nebo sartany</i>	93	
<i>betablokátory</i>	51	
<i>digoxin</i>	34	
<i>spironolakton</i>	61	
hypolipidemická léčba (%)	18	
antidiabetická léčba (%)	30	
body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	28,9	(12,16)
systolický krevní tlak (mmHg)	120,6	(16,63)
diastolický krevní tlak (mmHg)	72,7	(7,24)
celkový cholesterol (mmol/L)	6,94	(13,57)
HDL cholesterol (mmol/L)	1,34	(1,266)
triglyceridy (mmol/L)	1,76	(1,984)
glykémie (mmol/L)	6,73	(4,92)
celkový homocystein (μmol/L)	14,62	(6,31)
thyreostimulační hormon (mU/L)	2,36	(4,47)
volný tyroxin (pmol/L)	12,65	(3,34)
N-terminální proBNP (pg/ml)	956,9	(843,80)
BNP (pg/ml)	967,6	(841,88)
atriální natriuretický peptid (pg/ml)	11033,0	(10950,45)
big-endotelin [pg/ml]	1,83	(1,70)

ICHS – ischemická choroba srdeční, HPT – arteriální hypertenze, IKMP – idiopatická kardiomyopatie, ACE – angiotenzin konvertující enzym, HDL – high density lipoprotein, BNP– b-typ natriuretický peptid

Korelaci mezi hladinou volného thyroxinu a parametry srdečního selhání udává graf 1. Statisticky významná pozitivní korelace s fT4 byla nalezena u BNP a NT-proBNP. Podobně vzestupný, ale ještě nevýznamný trend vykazoval big-endotelin. Pacienti s nízkým normálním fT4 vykazovali statisticky významně vyšší hladiny NT-proBNP při srovnání s pacienty s optimálními hladinami fT4. Podobně, pacienti s vysokým-normálním fT4 měli statisticky významně vyšší hodnoty všech čtyř sledovaných markerů srdečního selhání, tj. NT-proBNP, BNP, ANP a big endotelinu (graf 2). Asociaci mezi stratifikovaným fT4 (tj. optimálním, nízkým- či vysokým- normálním), adjustovanou na možné spolupodílející se faktory udává tabulka 2. Pacienti s nízkým-normálním fT4 vykazovali asi o 30 % vyšší riziko zvýšeného NT-proBNP. Rovněž pacienti s vysokým-normálním fT4 měli významně vyšší riziko zvýšeného NT-proBNP, BNP a big endotelinu (o 27 %, 26 % a 28 %, resp.).

### DISKUZE

Ve studii jsme prokázali, že i mírné změny ještě v rozmezí normální hodnot fT4 mohou ovlivnit závažnost srdečního selhání u pacientů s klinicky manifestovanou levostrannou kardiální insuficiencí. Vztah mezi fT4 a závažností srdečního selhání má charakter J křivky. Pacienti s fT4 14,7–22 pmol/l vykazovali významně vyšší koncentrace parametrů kvantifikujících závažnost srdečního selhání



**Graf 1.** Korelace mezi hladinou volného tyroxinu a jednotlivými biologickými markery srdečního selhání Spearmanova korelace; korelační koeficient a statistická významnost

**Tab. 2.** Adjustované relativní riziko zvýšení biologických markerů srdečního selhání v závislosti na stratifikovaných hladinách volného tyroxinu – odds ratio (95% konfidenční interval)

	Optimální	nízký-normální	vysoký normální
NT-proBNP	1	1,30 (1,05–1,59)	1,27 (1,04–1,55)
BNP	1	1,12 (0,84–1,41)	1,26 (1,03–1,53)
ANP	1	1,16 (0,92–1,46)	1,08 (0,88–1,32)
big-endotelin<	1	1,21 (0,95–1,55)	1,28 (1,02–1,61)

mnohočetná lineární regrese, jednotlivé parametry srdečního selhání jako závislé proměnné, adjustováno na věk, pohlaví, body mass index, systolický krevní tlak, celkový cholesterol, glykémii a celkový homocystein

než pacienti pohybující se uvnitř intervalu 11,9–14,6 pmol/l. Podobně zvýšený stupeň srdečního selhávání měli i pacienti s nízkým-normálním fT4 (9–11,8 pmol/l), avšak pouze při použití parametru NT-proBNP.

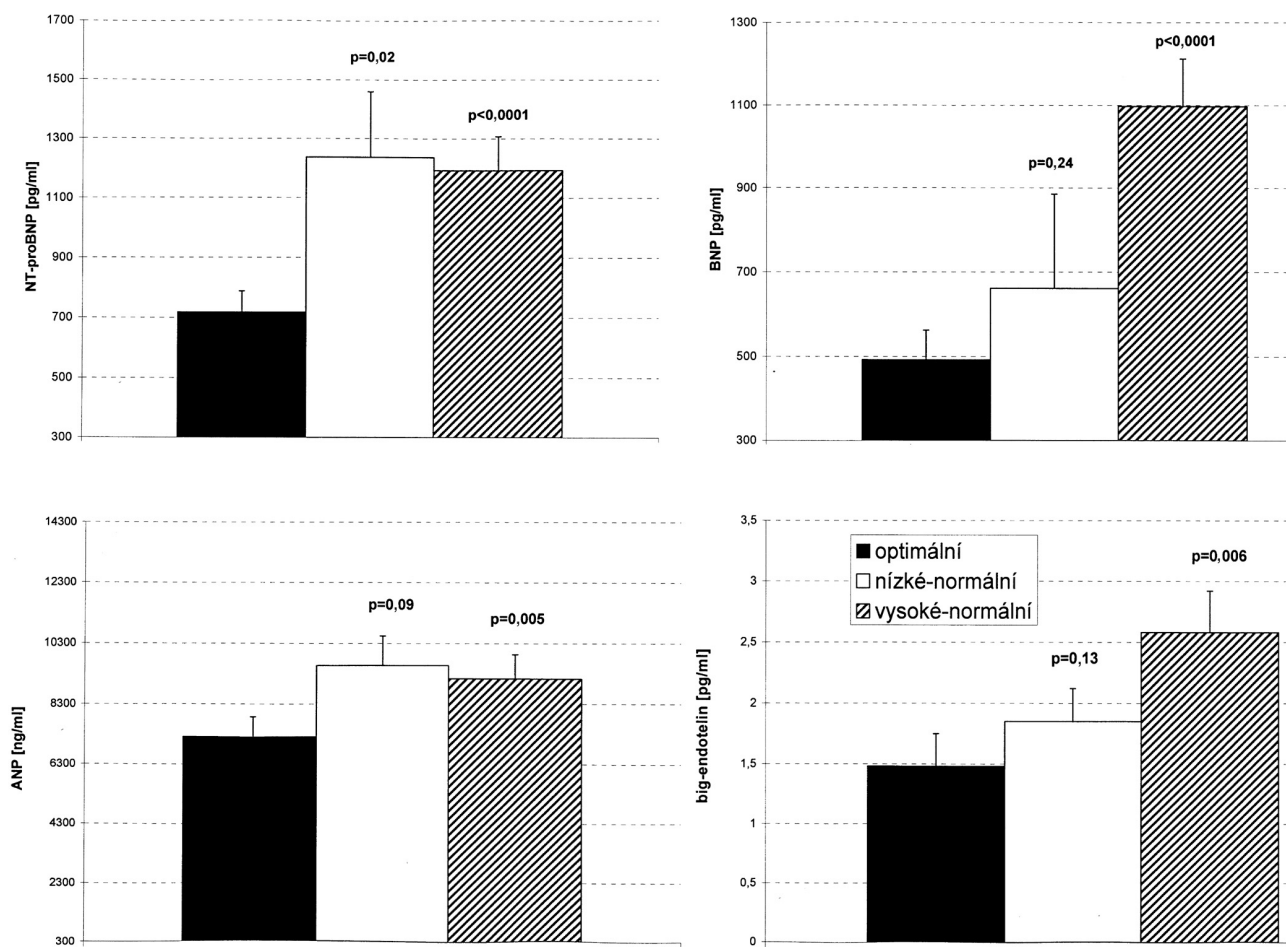
Alterace funkce levé komory srdeční je dobře prokázána u manifestní hypofunkce štítné žlázy. U pacientů po totální tyroidektomii pro karcinom štítné žlázy byla vzniklá sekundární hypothyreóza provázena signifikantním zhoršením ejekční frakce a dalších hemodynamických ukazatelů funkce levé komory (měřených pomocí magnetické rezonance (MRI)) při srovnání se skupinou pacientů, kteří obdrželi po tyroidektomii substituci T hormonu (5). Podobný efekt byl však popsán rovněž u subklinických forem dysfunkce štítné žlázy. Pacienti se subklinickou hypothyreózou (tj. s mírně zvýšeným TSH, ale ještě normálním fT4) vykazovali významně snížený end-diastolický objem levé komory, kardiální index a naopak zvý-

šenou systémovou vaskulární rezistenci než kontrolní populace, a to opět při měření pomocí magnetické rezonance (6).

Alterace funkce levé komory je však spojena i s klinickou hypertyreózou. Ve studii Weie byly u pacientů s manifestní hypertyreózou asi 6x vyšší vyšší hodnoty BNP než u kontrolních zdravých subjektů (9). V literatuře je popsána také celá řada kazuistik těžkého srdečního selhání s dilatací a výrazně sníženou ejekční frakcí levé komory u pacientů během ataky tyreotoxikózy (10). Mechanismus účinku může být u hypertyreózy v některých aspektech odlišný. Zejména se na selhání levé komory z velké části podílí chronotropická alterace daná tachykardií, která je nejběžnějším klinickým projevem hypertyreózy. V detailních inotropických mechanismech může mít sice vzestup T hormonů zdánlivě příznivé důsledky (např. vzestup kontraktility myokardu a srdečního výdeje), v dlouhodobějším měřítku je však klinickou výslednicí opět selhávání levé komory srdeční (11). Příčinou mohou být i změny na histologické úrovni. Již v roce 1974 byly u pacientů s hypertyreózou popsány fokální nekrózy a fibrotizace myocytů (12). Novější experimentální práce Kuzmana a kolegů (13) udává vzestup diametru levé komory a pokles ejekční frakce u křečků navozenou hypertyreózou, a to již po 2 měsících. Řada klinických studií popisuje hypertrofii levé komory srdeční, spojenou se excesivním vzestupem T hormonů (14, 15).

Otevřenou otázkou zůstává, při jakých hodnotách tyroidálních parametrů se má zahájit u pacientů se srdečním selháním a subklinickou dysfunkcí štítné žlázy substituční či tyreostatické léčba. Již výše zmíněná studie Ripoli et al. prokázala na souboru 26 pacientů, že se hemodynamická alterace levé komory (měřené pomocí MRI) spojená se subklinickou hypothyreózou normalizovala po substituční terapii T hormonu (6). Vliv tyreostatické léčby na hemodynamiku levé komory srdeční není dostatečně doložen. V podstatě existuje jen několik kazuistik popisujících, že dilatace a pokles ejekční





**Graf 2.** Hladiny biologických markerů srdečního selhání ve skupinách podle stratifikovaného volného tyroxinu (optimálního, nízkého-normálního a vysokého-normálního) průměr, standardní chyba průměru, p hodnota Mann-Whitney U testem

frakce levé komory, provázející u některých pacientů ataku tyreotoxikózy, jsou reverzibilní; po farmakologickém zklidnění hypertyreózy došlo i k normalizaci těchto hemodynamických ukazatelů (16). Studii zabývající se cíleně účinkem tyreostatické léčby na funkci levé komory srdeční u pacientů se subklinickou či mírnou hypertyreózou se nám v literatuře nepodařilo nalézt. Jednoznačná doporučení ve smyslu „Medicíny založené na důkazu“, kdy přistupovat k intervenci dysfunkce štítné žlázy u pacientů se srdečním selháním, tedy prozatím nelze stanovit.

V naší studii jsme kvantifikovali srdeční selhání pomocí řady biomarkerů. BNP je hormon vznikající především v levé komoře, to jako reakce na stoupající stress stěny levé komory srdeční. Diagnostická hodnota jak BNP, tak amino-terminálního konce jeho pro-hormonu (NT-proBNP) při diagnóze a kvantifikaci srdečního selhání je prokázána poměrně rozsáhlou evidencí (17, 18); tyto markery vykazují také významný prediktivní potenciál ve smyslu morbidity i mortality (19, 20). Podobně byla diagnostická i prognostická signifikance u srdečního selhání prokázána u dvou dalších použitých parametrů, ANP a big endotelinu (21).

Souhrnně z naší studie vyplývá, že u chronické levostranné kardiální insuficience jsou biochemické ukazatele srdečního selhávání příznivější, pokud se hladiny fT4 těchto pacientů pohybují uvnitř užšího intervalu (11,9–14,6 pmol/l), než je obvyklé normální rozmezí pro obecnou populaci. S ohledem na retrospektivní charakter studie a chybění jakýchkoliv dalších podpůrných studií se však zatím nelze vyjádřit, zda-li by tito pacienti profitovali z eventuální intervence L- tyroxinem či tyreostatiky.

**Zkratky**

- ANP – atriální natriuretický peptid
- BMI – body mass index
- BNP – B-typ natriuretického peptidu
- fT4 – volný tyroxin
- HDL – high density lipoprotein
- MRI – magnetická rezonance
- N NT-proBNP – terminal pro-BNP
- TSH – tyreostimulační hormon

**LITERATURA**

1. **Biondi, B., Palmieri, E. A., Lombardi, G. et al.:** Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann. Intern. Med.*, 2002, 137, s. 904-914.
2. **Klein, I.:** Thyroid hormones and the cardiovascular system. *Am. J. Med.*, 1990, 88, s. 631-637.
3. **Biondi, B., Palmieri, E. A., Lombardi, G. et al.:** Effects of thyroid hormones in cardiac function: The relative importance of heart rate, loading conditions and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, s. 968-974.
4. **Feldman, T., Borrow, K. M., Sarne, D. H. et al.:** Myocardial mechanics in hyperthyroidism: importance of left ventricular loading conditions, heart rate and contractile state. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1986, 7, s. 967-974.
5. **Bengel, F. M., Nekolla, S. G., Ibrahim, T. et al.:** Effect of thyroid hormones in cardiac function, geometry and oxidative metabolism assessed noninvasively by positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, s. 1822-1827.

6. **Ripoli, A., Pingitore, A., Favilli, B. et al.:** Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance. *JACC*, 2005, 45, s. 439-445.
7. **Cleland, J. et al.** for the Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Mason, J. et al. for the Medicines Evaluation Group Centre for Health Economics. The EuroHeart Failure Survey of the EUROHEART Survey Programme: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. *Eur. J. Heart Fail.*, 2000, 2, s. 123-132.
8. **Rosolová, H., Čech, J., Šimon, J. et al.:** Short to long term mortality of patients hospitalised with heart failure in the Czech Republic – a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur. J. Heart Fail.*, 2005 (in press).
9. **Wei, T., Zeng, C., Tian, Y. et al.:** B-type natriuretic peptide in patients with clinical hyperthyroidism. *J. Endocrinol. Invest.*, 2005, 28, s. 8-11.
10. **Baccalandro, C., Baccalandro, F., Orlander, P. et al.:** Severe reversible dilated cardiomyopathy and hyperthyroidism: case report and review of the literature. *Endocr. Pract.*, 2003, 9, s. 140-146.
11. **Biondi, B., Fazio, S., Cuocolo, A. et al.:** Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81, s. 4224-4228.
12. **Callas, G., Hayes, J. R.:** Alterations in the fine structure of cardiac muscle mitochondria induced by hyperthyroidism. *Anat. Rec.*, 1974, 178, s. 539-549.
13. **Kuzman, J. A., Thomas, T. A., Vogelsang, K. A. et al.:** Effects of Induced Hyperthyroidism in Normal and Cardiomyopathic Hamsters. *J. Appl. Physiol.*, 2005, Jun 23, [Epub ahead of print]
14. **Ching, G. W., Franklyn, J. A., Stallard, T. J. et al.:** Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis. *Heart*, 1996, 75, s. 363-368.
15. **Fazio, S., Biondi, B., Carella, C. et al.:** Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating-hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of  $\beta$  blockade. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 80, s. 2222-2226.
16. **Baccalandro, C., Baccalandro, F., Orlander, P. et al.:** Severe reversible dilated cardiomyopathy and hyperthyroidism: case report and review of the literature. *Endocr. Pract.*, 2003, 9, s. 140-146.
17. **Cowie, M. R., Struthers, A. D., Wood, D. A. et al.:** Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet*, 1997, 350, s. 1349-1353.
18. **Hobbs, F. D., Davis, R. C., Roalfe, A. K. et al.:** Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *BMJ*, 2002, 324, s. 1498.
19. **Bettencourt, P., Azevedo, A., Pimenta, J. et al.:** N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*, 2004, 110, s. 2168-2174.
20. **Bettencourt, P., Ferreira, A., Dias, P. et al.:** Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J. Card. Fail.*, 2000, 6, s. 306-313.
21. **Van Beneden, R., Gurne, O., Selvais, P. L. et al.:** Superiority of big endothelin-1 and endothelin-1 over natriuretic peptides in predicting survival in severe congestive heart failure: a 7-year follow-up study. *J. Card. Fail.*, 2004, 10, s. 490-495.

*Práce byla podpořena grantem IGA MZ 7534-3.*

## Léčba cytokiny u Crohnovy nemoci – nová paradigmatata

Přes veškerý pokrok v diagnostice, zůstává základní příčina Crohnovy nemoci (CN) nadále neznámá. V důsledku toho není dosavadní léčba kurativní a nese s sebou riziko vedlejších účinků. Současná představa o etiologii CN vychází z hypotézy o geneticky zakotvené, přehnaně agresivní imunitní odpovědi organismu vůči střevním komenzálním bakteriím. Dosavadní paradigma vymezuje v patogenezi CN důležité místo cytokinům spjatých s T helper lymfocyty 1. typu (Th1 cytokiny), jako je TNF-alfa, interleukin 12 a interferon gama.

Tato představa vedla k vyvinutí léků, které specificky blokují produkci klíčových cytokinů. Prvním takovým lékem byl infliximab, faktor anti-TNF alfa, jehož aplikace přinesla stejně tolik odpovědí jako nových otázek. Ukazuje se, že v léčbě Crohnovy choroby jsou vhodné další cílové cytokiny, jako jsou interleukiny 1, 2, 6, 12 a 18 a interferon gama. Tak jako TNF alfa, je i interleukin 12 důležitým Th1 cytokinem, který

hraje významnou roli v patogenezi CN. Terapie zaměřená proti TNF alfa a proti interleukinu 12 hraje mimo neutralizaci zánětlivých procesů též roli v indukci apoptózy aktivovaných lymfocytů, které infiltrují střevní sliznici. Protizánětlivá léčba navíc naopak ochraňuje buňky střevní sliznice před apoptózou. Tyto nadějně výsledky podnítily výzkum dalších možných terapeutických cílů, jímž jsou interleukiny 18, 23, 27 a 31 a rovněž TL1A (nově objevený cytokin patřící k superfamili TNF). Zkoumá se dále možný terapeutický potenciál cytokinů, které patří ke klasické Th2-polarizující třídě a které zahrnují IL4 a IL13. Ukazuje se, že cytokinová blokáda monoklonálními protilátkami, fúzní proteiny a antagonisté receptorů zůstávají imunomodulačními prostředky perspektivně vhodnými k léčbě Crohnovy choroby. Je přesto nutno brát v úvahu některé závažné okolnosti, např. fakt, že klasické Th1-cytokiny jsou důležité v obraně organismu před infekcemi. Proto např. léčba anti-TNF alfa se spojena s možným rizikem reaktivace latentní tuberkulózy. Nelze ani vyloučit zvýšené riziko vzniku malignit u dlouhodobé

anticytokinové léčby a u léčby anti-interleukinem 12 nelze vyloučit zvýšené riziko reaktivace astmatu. Určitým popudem ke změně terapeutického paradigmatu může být i bližší poznání různých fází průběhu Crohnovy nemoci, kdy v jedné fázi může být blokáda určitých cytokinů spíše škodlivá než prospěšná. Neschopnost infliximabu navodit u významného procenta nemocných remisi naznačuje, že u daného případu dominuje vliv non-Th1 efektorových imunitních drah anebo že dominuje jiná fáze nemoci, pro kterou infliximab není efektivní. Účinnou strategií u takových nemocných může být spíše blokáda více cytokinů, aby bylo postiženo více efektorových drah. Přes tyto uvedené problémy a limity, je anticytokinová léčba Crohnovy nemoci významným léčebným nástrojem.

### Literatura:

**Cominelli, F.:** Cytokine-Based Therapy for Crohn's Disease – New Paradigms. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 2045-2048.

*O. Louthan*

## PŮVODNÍ PRÁCE

# Irinotecan v kombinaci s 5- fluorouracilem a leukovorinem v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu

Prausová J., Kubáčková K., Linke Z., Kubala E., <sup>1</sup>Pipková R., <sup>2</sup>Hladíková J.

*Radioterapeuticko-onkologické oddělení 2. LF UK a FNM, Praha*

*2Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK a FNM, Praha*

*3Ústav lékařské statistiky 2. LF UK a FNM, Praha*

## SOUHRN

**Východisko.** Zavedením irinotecanu a oxaliplatinu do léčby metastatického karcinomu tlustého střeva došlo k výraznému zlepšení léčebných výsledků. První výsledky studií v kombinaci irinotecanu s fluorouracilem a leukovorinem, které přinesly zásadní obrát do léčby, byly publikovány v roce 2000.

**Metody a výsledky.** Na našem pracovišti bylo od roku 1999 do 2004 léčeno 51 nemocných kombinací 180 mg/m<sup>2</sup> irinotecanu v 90 minutové infuzi první den s následným bolusovým podáním leukovorinu 200 mg/m<sup>2</sup> a 400mg/m<sup>2</sup> bolusovou aplikací 5-FU s nasedající 22 hodinovou infuzí první a druhý den každého cyklu po 14 dnech (FOLFIRI). Kompletní léčebné odpovědi bylo dosaženo u 6 nemocných (11,76 %), partiální odpověď u 11 (21,57 %), ke stabilizaci onemocnění došlo u 23 (45,1 %) nemocných a 11 (21,57 %) nemocných progredovalo na této léčbě. Medián přežívání v našem souboru byl 18 měsíců (95% CI, 16,93–19,07). Medián trvání odpovědi byl 9 měsíců (CI 95% 8,25–11,5).

**Závěry.** Kombinace FOLFIRI je léčbou pro první linii metastatického kolorektálního karcinomu prodlužující přežití se zvládnutelnými nežádoucími účinky a při zachování dobré kvality života. Nicméně začlenění nových přípravků biologické cílené léčby může nadále zlepšit přežívání nemocných s touto diagnózou.

**Klíčová slova:** metastatický kolorektální karcinom, paliativní léčba-chemoterapie, irinotecan, leucovorin, 5-fluorouracil.

## SUMMARY

*Prausová J., Kubáčková K., Linke Z. et al.: Irinotecan in Combination with 5-fluorouracil and Leucovorin in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer*

**Background.** Introducing irinotecan and oxaliplatin in to the treatment of advanced colorectal cancer substantially improved the therapeutic results for this malignancy. The first results of clinical trials with these two drugs were published in 2000.

**Methods and Results.** Between 1999 to 2004 we treated 51 patients with the combination of irinotecan 180mg /m<sup>2</sup> on day 1 and two hour infusion of leucovorin 200mg/m<sup>2</sup> and 5-FU push of 400mg/m<sup>2</sup> followed by infusion of 5-FU for 22 hours on days 1 and 2 every 2 weeks. Six patients (11.7 %) achieved complete response, 11 (21.57 %) partial response, stabilisation was observed by 23 patients (45.1 %) and 21 patients were progressive (21.5 %). The median survival time was 18 months (95% CI, 16.93–19.7), median duration of response was 9 months (CI 95% 8.25–11.5).

**Conclusions.** The combination of FOLFIRI is an effective and tolerable treatment of advanced colorectal cancer. However new treatment modalities to improve further the results of the treatment are still warranted.

**Key words:** metastatic colorectal cancer, palliative treatment, chemotherapy, irinotecan, leucovorin- 5- fluorouracil.

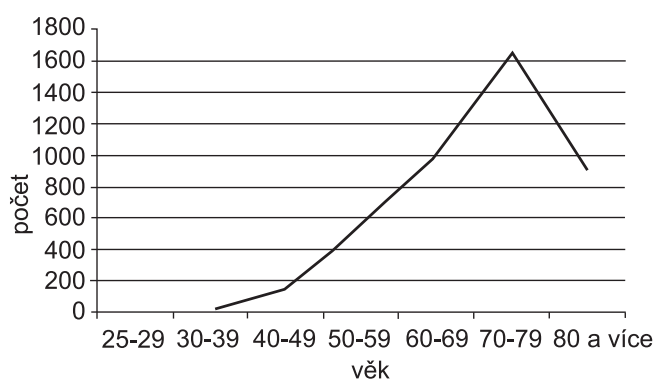
*Pr.*

*Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 747–751.*

**K**olorektální karcinom (KRK) je druhá nejčastější příčina úmrtí na zhoubné nádory ve vyspělých státech, a to jak u mužů, tak i u žen. Dvacet pět procent nemocných s primárně diagnostikovaným KRK přichází již ve stadiu metastatického onemocnění. Na generalizované onemocnění umírá 50 % pacientů. Nejčastějším místem, kam KRK metastazuje, je jaterní parenchym a až dvě třetiny nemocných mají pouze jaterní postižení bez známek jiné generalizace. V ČR dle údajů ÚZIS z roku 2002 bylo v roce 1999 nově diagnostikováno 7445 nemocných a tomuto onemocnění podleho 4395 nemocných (graf 1) (1). Až do 80. let minulého století byl

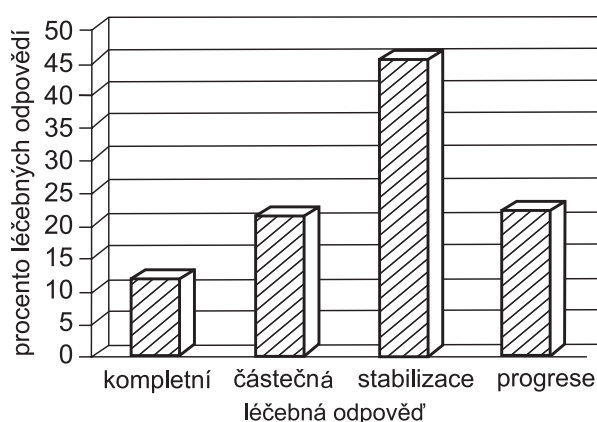
5-fluorouracil (5-FU) jediným účinným cytostatikem pro léčbu tohoto onemocnění. Snaha o zlepšení výsledků léčby vedla k přidáním biochemomodulačního leukovorinu či kombinací s metotrexátem nebo k aplikaci protražované infuze (5-FU), čímž došlo až ke zdvojnásobení léčebné odpovědi v paliativní léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu (2, 3). Metaanalýza 6 velkých studií prokázala větší účinnost a nižší toxicitu u režimů s protražovaným podáním 5-FU (4). V roce 1998 publikoval de Gramont srovnání Mayo režimu (leucovorin 20mg/m<sup>2</sup> s bolusovým podáním 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup> 1.–5.den) a režimu s vysokými dávkami leukovorinu a 5-FU (LV/FU) podaných ve 48hodinové infuzi každých 14 dnů.

MUDr. Jana Prausová  
150 00 Praha 5, V Úvalu 84  
fax: 224 434 720, e-mail: jana.prausova@lfmotol.cuni.cz

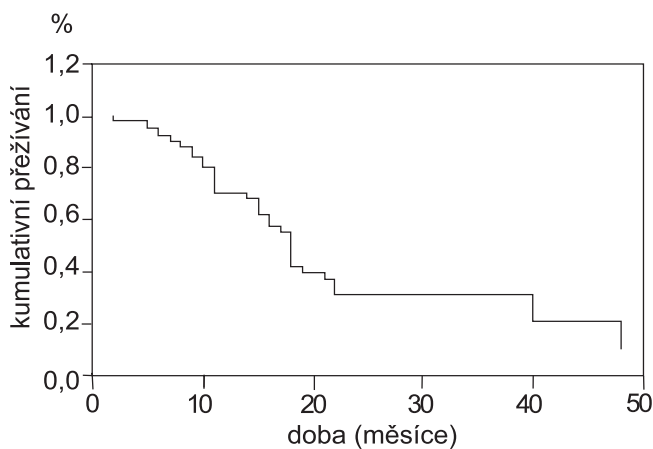


(ÚZIS ČR 2002)

**Graf 1.** Výskyt kolorektálního karcinomu v České republice – věkové rozložení



**Graf 2.** Hodnocení léčebné odpovědi



**Graf 3.** Kaplan-Meierova křivka absolutního přežívání

Výsledkem byla signifikantně vyšší celková léčebná odpověď a delší doba do progresse onemocnění ve skupině nemocných léčených infuzním režimem dvakrát měsíčně (5).

V 90. letech minulého století se objevuje nové cytostatikum irinotecan (Campto®). Studie fáze II/III prokázaly jeho účinnost u KRK rezistentního na 5-FU s léčebnou odpovědí pohybující se mezi 11 až 23 % (6) a signifikantní zlepšení přežívání s lepší kvalitou života (7, 8). Dalším vývojovým stupněm bylo zařazení CPT-11 do I. linie metastatického KRK. V roce 2000 byly publikovány dvě randomizované studie srovnávající CPT-11 v kombinaci s LV/FU s režimem bez CPT-11 (9, 10). Výsledky těchto studií vedly Federal

**Tab. 1.** Výskyt KRK podle pohlaví

Pohlaví	počet	procento
muž	27	52,94
žena	24	47,06
celkem	51	100

**Tab. 2.** Hodnocení dle stupnice WHO

Stupnice WHO	počet	procento
0	25	49,02
1	24	47,06
2	2	3,92
celkem	51	100

**Tab. 3.** Stadium primárně diagnostikovaného pokročilého onemocnění

Stadium	počet	procento
1	1	1,96
2	6	11,76
3	11	21,57
4	33	64,71
celkem	51	100

**Tab. 4.** Stupeň diferenciacie nádoru grade

Grade	počet	procento
1	3	7,14
2	22	52,38
3	17	40,48
celkem	42	100

**Tab. 5.** Diagnostika metastáz

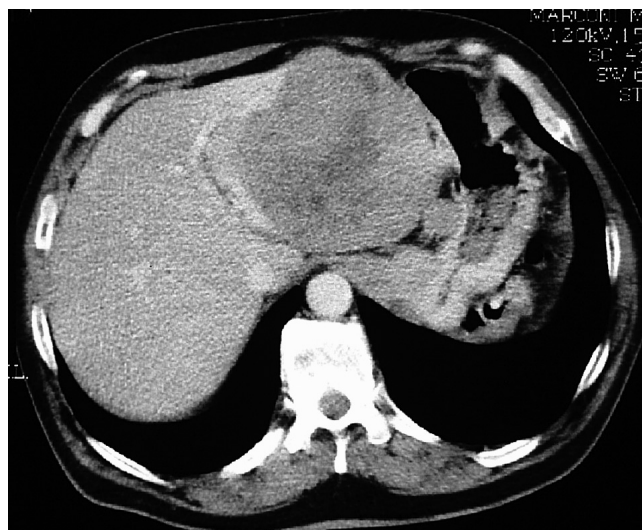
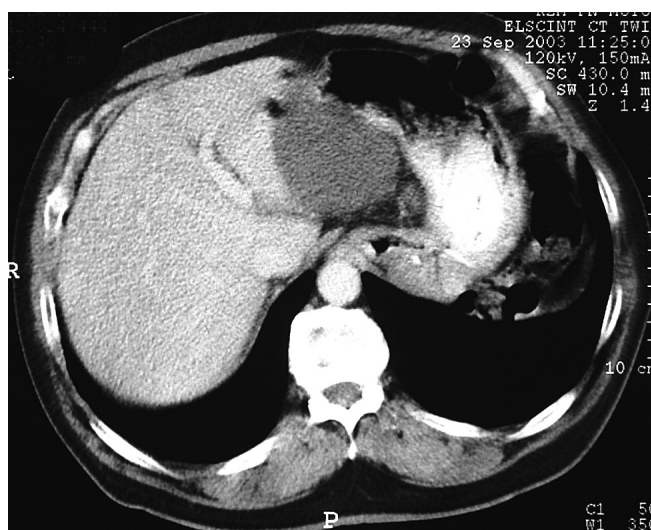
Metastázy	počet	procento
2 a méně	46	90,20
3	5	9,80
celkem	51	100

Drug Administration (FDA) ke schválení kombinovaného režimu s CPT-11 pro I. linii metastatického KRK. Z výsledků těchto studií vyšla i naše léčebná strategie pro léčbu pokročilého KRK.

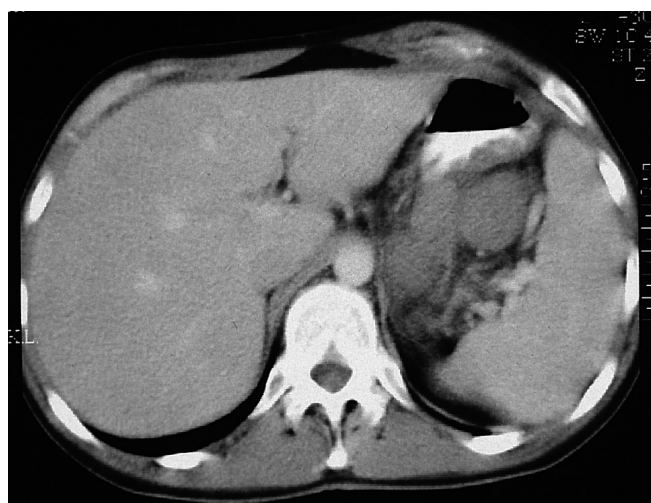
## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V době od května 1999 do června 2004 se na našem oddělení léčilo 51 nemocných s pokročilým metastazujícím kolorektálním karcinomem. V souboru bylo 27 mužů a 24 žen (tab. 1). Medián věku byl 56 let, v rozmezí 28–75 let. Při hodnocení celkového stavu nemocných dle stupnice





Obr. 1. Generalizovaný karcinom sigmoidu do jater, stav před a po 6 cyklech chemoterapie FOLFIRI



Obr. 2. Generalizovaný karcinom rekta do jater, stav před a po 6 cyklech chemoterapie FOLFIRI

WHO bylo 25 nemocných dle WHO 0 (schopen normální tělesné aktivity bez omezení), 24 WHO 1 (neschopen těžké fyzické námahy, ale může vykonávat lehčí práci) a 2 nemocní WHO 2 (soběstačný, ale neschopen práce; tráví více jak 50 % denní doby mimo lůžko) (tab. 2). V souboru převažovali nemocní s primárně diagnostikovaným pokročilým onemocněním v počtu 33, u 11 nemocných byla diagnóza stanovena ve druhém stadiu a jeden nemocný měl primárně diagnostikovaný tumor stadia 1 (tab. 3). V souboru převažovaly tumory se středním a vyšším gradem, grade 2 u 22 nemocných, grade 3 u 17, grade 1 u třech a u 9 nemocných nebyl stupeň diferenciace nádoru určen (tab. 4). Patnáct nemocných absolvovalo adjuvantní chemoterapii. Medián doby do vzniku metastáz byl 11,5 měsíce (95% CI, 9,67–24,55). V době zahájení léčby pro pokročilé onemocnění bylo u 29 nemocných zjištěna elevace karcinom embryonálního antigenu (CEA). Nejčastějším místem výskytu metastatické choroby byla játra (obr. 1 a 2), u 25 nemocných, 11 nemocných mělo pouze uzlinové a postižení, u 7 nemocných byly diagnostikovány metastázy v plicích (tab. 5).

Nemocní dostávali 180 mg/m<sup>2</sup> irinotecanu v 90 min infuzi první den s následným bolusovým podáním leucovorinu 200 mg/m<sup>2</sup> a 400 mg/m<sup>2</sup> bolusovou aplikací 5-FU s nasedající 22hodinovou infuzí první a druhý den. Standardně byly podávány setrony. Medián podaných cyklů chemoterapie byl 8 (3–12). Léčebné cykly se opakovaly po 14 dnech.

Léčebná odpověď byla hodnocena dle následujících kritérií: kompletní odpověď při vymizení všech nádorových lézí, částečná odpověď znamená 50% a větší ústup měřitelných změn, stabilizace onemocnění zmenšení lézí o méně než 50% či jejich progresi o méně než 25%, progresse znamená zvětšení o více jak 25%.

## VÝSLEDKY

Kompletní léčebné odpovědi (KR) bylo dosaženo u 6 nemocných (11,76%), parciální odpověď (PR) u 11 (21,57%), ke stabilizaci onemocnění (SD) došlo u 23 (45,1) nemocných a 11 (21,57) nemocných progredovalo (PD) na této léčbě (tab. 6, graf 2). Medián přežívání v souboru byl 18 měsíců (16–19 měsíců) (graf 3). Doba do progresse onemocnění byla 4 měsíce (95% CI, 3,78–4,73). Medián trvání odpovědi byl 9 měsíců (95% CI, 8,25–11,59). Toxicita stupně 3 a 4 dle hodnocení WHO byla v souboru ojedinělá.

Nejčastěji se vyskytoval průjem u 5,6% nemocných, dále zvracení a mukozitida celkem u 6 nemocných, u jednoho nemocného jsme pozorovali časný cholinergní syndrom, pro který bylo nutno preventivně podávat atropin. Z hematologické toxicity se nejčastěji vyskytovala anémie u 3,9% nemocných (tab. 7).

## DISKUZE

Kombinovanou léčbou FOLFIRI jsme v našem souboru dosáhli obdobných výsledků, jaké byly publikovány i ve velkých randomizovaných studiích.

Salzova studie srovnávala tři ramena léčby: V rameni A byl podáván irinotecan 125 mg/m<sup>2</sup> v 90 minutové infuzi jedenkrát týdně

**Tab. 6.** Odpovědi na léčebné cykly

Hodnocení odpovědi	počet	procento
KR	6	11,76
PR	11	21,57
SD	23	45,1
PD	11	21,57

4x podaným s nízkými dávkami leucovorinu 20 mg/m<sup>2</sup> a 15 minutové infuzí 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> (IFL), v rameni B byl podáván klasický režim Mayo a ve třetím rameni C byl podáván irinotecan v monoterapii 125 mg/m<sup>2</sup> v týdenních intervalech 4x á 6 týdnů. V intent-to-treat analysis v rameni s kombinovanou léčbou bylo dosaženo statisticky nejvyšší léčebné odpovědi (39 %, 21 %, 18 %), statisticky nejdelší doby přežívání bez příznaků onemocnění (7,0; 4, 3; 4,2 měsíců) a mediánu přežívání (14,8; 12,6; 12 měsíců). Průměr stupně 3 a 4 dle WHO stupnice se vyskytl u 23 % nemocných v rameni s kombinovanou léčbou s irinotecanem a pouze ve 13 % v rameni bez irinotecanu. Nečastěji se průjem stupně 3 a 4 vyskytoval v rameni s irinotecanem podávaným v monoterapii. U 42 % nemocných léčených kombinací LV/FU se vyskytla neutropenie stupně 4. V tomto rameni byla také častěji pozorována febrilní neutropenie a mukozitida. Kvalita života byla v této studii hodnocena dle EORTC dotazníku QLQ-30. Přidání irinotecanu k režimu s fluorouracilem nevedlo ke zhoršení kvality života (9).

Druhá randomizovaná studie byla prováděna v evropských centrech a v několika centrech v Jihoafrické republice. V rameni s kombinací s irinotecanem byla povolena dvě schémata s LV/FU, a to režim německé pracovní skupiny AIO, kde byly podávány týdně 6x vysoké dávky leucovorinu 500 mg/m<sup>2</sup> ve dvouhodinové infuzi s následným 24hodinovým podáním 2,3 g/m<sup>2</sup> fluorouracilu. Druhý, tzv. de Gramont dvoutýdenní režim podával 200 mg/m<sup>2</sup> leucovorinu ve dvouhodinové infuzi s následným bolusem 400 mg/m<sup>2</sup> fluorouracilu a pokračující v dávce 600 mg/m<sup>2</sup> kontinuální infuzí na 22 hodin den 1 a 2. Ve zkoušeném rameni byl přidán irinotecan v dávce 80 mg/m<sup>2</sup> v režimu AIO 1x týdně a v dávce 180 mg/m<sup>2</sup> v režimu de Gramont. Vyšší léčebné odpovědi 42 % bylo dosaženo v rameni s irinotecanem, pouze 23 % s LV/FU. Medián doby do progresu onemocnění (6,7 vs. 4,4 měsíce) a medián přežívání (17,4 vs. 14,1 měsíce) byl statisticky vyšší ve skupině s irinotecanem. Vyšší výskyt neutropenie stupně 3 a 4 však nebyl provázen vyšším výskytem febrilní neutropenie. V rameni s kombinovanou léčbou byl také častěji pozorován výskyt průjmu stupně 3 a 4 (10). Jelikož vstupní kritéria obou studií byla srovnatelná, bylo možno provést srovnávací analýzu obou studií. Výsledky byly prezentovány na 36. zasedání ASCO (11). Autoři potvrdili jednoznačný přínos irinotecanu v kombinaci s režimy LV/FU ve smyslu signifikantního zvýšení léčebné odpovědi, mediánu doby do progresu a mediánu přežívání.

V 90. letech se objevilo další nové cytostatikum, oxaliplatin, platinový derivát třetí generace, který rozšiřuje léčebnou paletu pro metastatický KRK. Randomizovaná studie fáze III, srovnávající kombinaci oxaliplatinu v dávce 125 mg/m<sup>2</sup> a chronoterapii LV/FU s ramenem bez oxaliplatinu, prokázala v kombinovaném rameni signifikantní zlepšení léčebné odpovědi (53 % vs. 16 %) a doby do progresu onemocnění (8,7 vs. 6,1 měsíců), ale bez vlivu na medián přežívání (19,9 vs. 19,4 měsíců) (12).

Druhá randomizovaná studie srovnávající režim de Gramont s kombinací s oxaliplatinou v dávce 85 mg/m<sup>2</sup> (FOLFOX 4) prokázala také signifikantně lepší výsledky pro kombinovanou léčbu z pohledu doby do progresu onemocnění (9 vs. 6 měsíců) a vyšší léčebné odpovědi (51 % vs. 22 %), nebyl ale prokázán statisticky významný rozdíl v délce celkového přežívání (13). Tato kombinace

**Tab. 7.** Výskyt nežádoucích příznaků

Nežádoucí účinky	počet	procento
průjem	3	5,88
zvracení	2	3,92
mukozitida	2	3,92
cholinergní syndrom	1	1,96
neutropenie	1	1,96
anémie	2	3,92

je v mnohých zemích Evropy užívána jako alternativa I. linie léčby pro metastatický KRK.

Na otázku, jakou kombinací začít léčbu metastatického KRK, se snažily odpovědět dvě randomizované studie. Multicentrická studie prováděna v centrech Severní Ameriky randomizovala 795 nemocných do ramen s kombinací IFL, FOLFOX a kombinací irinotecanu s oxaliplatinou. Výsledky potvrdily možnost použití oxaliplatinu v kombinovaném režimu pro první linii léčby KRK (14). Druhá evropská studie s nižším počtem nemocných randomizovala 222 pacientů do dvou skupin – FOLFOX či FOLFIRI. Při progresi nemocní pokračovali v léčbě druhým režimem (15). Hodnocení této studie je limitováno malým počtem nemocných. Z výsledků lze extrapolovat srovnatelný efekt obou režimů. Při volbě jejich sekvence je nutno se řídit především rozdílným toxickým profilem obou cytostatik a stavem nemocného.

Capecitabin (Xeloda®), pro- lék 5-FU, který je v nádorové tkáni konvertován na účinný 5- fluorouracil, prokázal svoji účinnost srovnatelnou s LV/FU podávaným dle Mayo režimu i srovnatelnou toxicitu v rámci randomizované studie fáze III (16, 17). Zůstává ovšem otázka, zda při srovnání s infuzními režimy LV/FU, které jsou provázeny nižší toxicitou, nebude perorální léčba capecitabinem provázena vyššími nežádoucími účinky. Capecitabin je však již od roku 2000 registrován v rámci registračního procesu Evropské unie pro I. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu. První výsledky kombinované léčby capecitabinu s oxaliplatinou byly publikovány v roce 2004. Léčebná odpověď, doba do progresu a celkové přežívání byly zcela srovnatelné s výsledky, jichž se dosahuje kombinací s leucovorinem a fluorouracilem, nicméně s výrazným přínosem pro kvalitu života a ekonomický léčebným benefitem (18).

V době nových možností systémové chemoterapie prováděné přijatelnou toxicitou je nutné také přehodnotit místo intraarteriální chemoterapie pro léčbu jaterních metastáz. Metaanalýza srovnávající intraarteriální léčbu se systémovou sice prokázala vyšší léčebnou odpověď pro regionální modalitu, ale tyto výsledky se nepromítly do prodloužení celkového přežívání (19, 20).

Možnosti zlepšení výsledků léčby metastatického kolorektálního karcinomu lze očekávat zavedením zcela nové léčebné strategie – molecular target therapy (MTT).

Nejdále do III. fáze klinického zkoušení se dostal bevacizumab (Avastin®), monoklonální protilátka vázající se a blokující cévní endoteliální růstový faktor (VEGF – vascular endothelial growth factor), a cetuximab (Erbitux®), cílená protilátka proti receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR – epidermal growth factor receptor).

Výsledky velké randomizované studie srovnávající kombinaci irinotecanu s bolusovým podáním 5-FU a leucovorinu oproti této kombinaci s bevacizumabem v první linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu byly publikovány v roce 2004. Přidání bevacizumabu vedlo ke statistickému zvýšení léčebné odpovědi, doby do progresu onemocnění a mediánu přežívání (21). Cunningham publikoval v roce 2004 výsledky studie, ve které



nemocní progredující na irinotecanu byly randomizovány do ramene s léčbou cetuximabem a irinotecan a ve druhém rameni byli léčeni nemocní samotným cetuximabem. Medián dogrese a medián přežívání byl delší ve skupině s kombinovanou léčbou 4,1 měsíce ve srovnání s 1,5 měsíce, a přežívání 8,6 měsíce a 6,9 měsíce. Cetuximab jednoznačně prokázal svoji aktivitu u předlčených nemocných s pokročilým onemocněním (22).

Zavedení nových cytostatik v léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu prodloužilo přežívání nemocných z 10–12 měsíců na 14–16 měsíců. Nyní v době nových preparátů biologické cílené léčby je reálná možnost prodloužení přežívání o více než 20 měsíců (23). Významné místo v terapeutickém vývoji bude zaujímat bezsporu individualizace léčby s přihlédnutím ke genetickému profilu nádoru i jednotlivce.

Je nutno však zdůraznit, že zásadní změny v našem terapeutickém přístupu musí vycházet z výsledků dobře navrhovaných randomizovaných studií. A právě z takovýchto studií vychází naše léčebná strategie.

#### Zkratky

AIO	– Arbeitsgemeinschaft in Onkologie
ASCO	– American Society of Clinical Oncology
CEA	– karcinom embryonálního antigenu (carcinom embryonal antigen)
CI	– confidential interval
CPT11	– irinotecan, Campto
EGFR	– receptor epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor)
EORTC	– European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDA	– Federal Drug Administration
FOLFIRI	– kombinovaná chemoterapie 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan
FOLFOX	– kombinovaná chemoterapie 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin
IFL	– kombinace chemoterapie irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin
KR	– kompletní remise
KRK	– kolorektální karcinom
LV/FU	– leucovorin/5-fluorouracil
MTT	– molecular target therapy
PD	– progresse onemocnění (progressive disease)
5-FU	– 5-fluorouracil
PR	– parciální remise
SD	– stabilizace onemocnění (stable disease)
VEGF	– cévní endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor)
WHO	– World Health Organisation

#### LITERATURA

- Novotvary 1999. ČR, Zdravotnická statistika, ÚZIS ČR, 2000.
- Advanced Colorectal Cancer Meta-analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response. *J. Clin. Oncol.*, 1992, 10, s. 896-903.
- Advanced Colorectal Cancer Meta-analysis Project. Meta-analysis of randomized trials testing biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate. *J. Clin. Oncol.*, 1994, 12, s. 960-969.
- Piedbois, P.: The meta-analysis Group in Cancer: Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 1998, 16, s. 301-308.
- De Gramont, A., Bosset, J. F., Milan, C. et al.: Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15, s. 808-815.
- Wiesman, L. R., Markham, A.: Irinotecan. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of advanced colorectal cancer. *Drugs*, 1996, 52, s. 606-623.
- Cunningham, D., Pyrhonen, S., James, R. D. et al.: Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *The Lancet*, 1998, 352, s. 1413-1418.
- Rougier, P., van Cutsem, E., Bajetta, E. et al.: Phase III trial of irinotecan versus infusional fluorouracil in patients with metastatic colorectal cancer after fluorouracil failure. *The Lancet*, 1998, 352, s. 1407-1412.
- Saltz, L. B., Cox, J. V., Blake, C. et al.: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, s. 905-914.
- Douillard, J. Y., Cunningham, D., Roth A. D. et al.: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. A multicentre randomized trial. *Lancet*, 2000, 355, s. 1041-1047.
- Saltz, L. B., Douillard, J., Pirrotta, N. et al.: Combined analysis of two randomized trials comparing irinotecan, fluorouracil (F), leucovorin (L) vs F alone as a first line therapy of previously untreated metastatic colorectal cancer (MCR). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2000, 19, 242a (abstr. 938).
- Giachetti, S., Perpoint, B., Zidani, R., et al.: Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18, s. 136-147.
- De Gramont, A., Figuer, A., Seymour, M. et al.: Leucovorin fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18, s. 238-2947.
- Goldberg, R. M., Sargent D. J., Morton, R. F. et al.: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22, s. 23-30.
- Tournigand, C., Andre, T., Achille, E. et al.: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22, s. 229-237.
- van Cutsem, E., Twelves, C., Cassidy, J. et al.: Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J. Clin. Oncol.*, 2001, 19, s. 4097-4106.
- Hoff, P. M., Ansari, R., Batist, G. et al.: Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.*, 2001, 19, s. 2282-2292.
- Cassidy, J., Tabernero, J., Twelves, Ch. et al.: XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): Active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22, s. 2084-2091.
- Lorenz, M., Muller, H. H.: Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18, s. 234-254.
- McArdle, C., Kerr, D., Ledermann, J. et al.: Intravenous (IV) vs. intrahepatic arterial infusion (HAI) 5FU/leucovorin for colorectal (CRC) liver metastases: Preliminary results of the MRC CRO5 EORTC 49072 randomised trial. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2000, 20 (abstr. 499).
- Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W. et al.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1971, 350, s. 2335-2342.
- Cunningham, D., Humblet, Y., Siena, S. et al.: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 337-345.
- Meyerhardt, J. A., Mayer, R. J.: Systemic therapy for colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, s. 476-487.

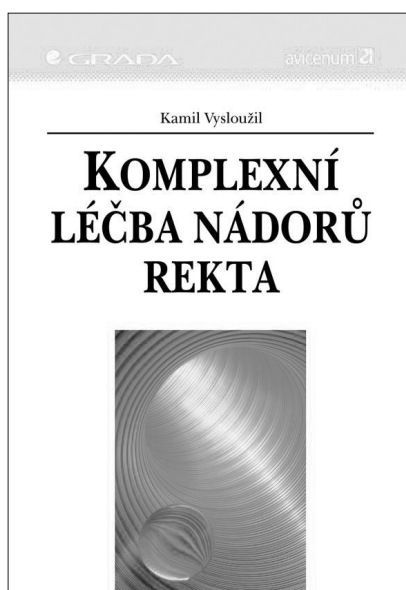
## KOMENTÁŘ

## Komentář k práci autorů J. Prausová, K. Kubáčková., Z. Linke, E. Kubala a R. Pipková „Irinotekan v kombinaci s 5-fluorouracilem a leukovorinem v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu“

Práce referuje o vlastních zkušenostech s kombinovanou chemoterapií metastatického kolorektálního karcinomu. Autoři zvolili léčebnou kombinaci, která se ukázala jako průkazně účinná ve velkých mezinárodních studiích. V souboru 51 nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem prokázali, že léčebná kombinace, obvykle zkracovaná jako FOLFIRI, vykazuje dobrou léčebnou účinnost, stabilizuje a zlepšuje průběh onemocnění a prodlužuje přežití. Přibližně u 1/5 nemocných však i při této léčbě onemocnění progredovalo. Léčba umožňovala uspokojivou kvalitu života.

Tyto výsledky u nemocných české populace jsou ve shodě se zahraničními publikovanými studiemi. Tento typ léčby pokročilého kolorektálního karcinomu lze pokládat v současnosti za optimální terapii. Postrádám však odstavec s podrobnějším uvedením nežádoucích účinků léčby.

doc. MUDr. Václav Jirásek, CSc.  
I. interní klinika 1. LF UK a VFN  
128 00 Praha 2, U Nemocnice 2  
e-mail: vaclav.jirasek@lf1.cuni.cz



### KOMPLEXNÍ LÉČBA NÁDORŮ REKTA

*Kamil Vysloužil*

Tato moderní publikace vyzdvihuje velký význam radikální chirurgické léčby daného onemocnění a přináší přehled klasických i moderních vyšetřovacích metod. Autor zmiňuje staging a grading v souvislosti s komplexností léčby. V knize je srovnána specifická a senzitivita moderních vyšetřovacích metod a jejich využití při stanovení optimálního léčebného plánu pro každého pacienta.

Vydala Grada Publishing v roce 2005, ISBN 80-247-0628-8, kat. číslo 1020, B5, pevná vazba, 196 str., cena 399 Kč.

**Objednávku můžete poslat na adresu:**  
**Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP,**  
**Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz**



## PŮVODNÍ PRÁCE

## Výsledky léčby histiocytózy z Langerhansových buněk protokolem LCH II

Mottl H., Ganevová M., Radvanská J., Cháňová M., Šmelhaus V., <sup>1</sup>Kodet R.,  
<sup>1</sup>Mrhalová M., <sup>2</sup>Tichý M.

*Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FNM, Praha*

*<sup>1</sup>Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FNM, Praha*

*<sup>2</sup>Dětská neurochirurgie 2. LF UK a FNM, Praha*

## SOUHRN

**Východisko.** Cílem retrospektivní studie je posouzení výsledků mezinárodního léčebného protokolu LCH II u dětí s histiocytózou z Langerhansových buněk (LCH) léčených ve FN Motol.

**Metody a výsledky.** V období od listopadu 1995 do prosince 2003 bylo léčeno 46 dětí s poměrem pohlaví CH:D 29:17 a průměrným věkem v době diagnózy 6 roků 8 měsíců. Monosystémové onemocnění mělo 28 dětí (60,9 %). Nejčastěji byl postižen skelet (23x) s predominancí lebky (16x). Primární léčbou u monosystémového onemocnění byl chirurgický výkon. Recidiva u 5 dětí byla úspěšně léčena protokolem LCH II – LR (3x) a LCH III – LR /G2/ (2x). Multisystémovou formou trpělo 18 pacientů (39,1 %). Šest bylo léčeno protokolem pro nízké riziko (LCH II – LR) a 12 schématem pro vysoké riziko (LCH II – HR) v nerandomizované větvi s etoposidem. Recidiva onemocnění byla prokázána u 10 pacientů. Devět z nich dosáhlo 2. nebo 3. kompletní remise (CR) monoterapií 2-chlorodeoxyadenosinem a 1 dítě je v 2. CR po léčbě schématem LCH II – HR. Radioterapie byla indikována u 2 dětí po excizi ložiska v kosti a 1x jako doplňující modalita u recidivy. Celkově žije v 1. CR 29 dětí (63,0 %), 2. CR 14 (30,4 %) a 3. CR 2 pacienti (4,4 %). Jedno dítě zemřelo na progresi základního onemocnění. U žádného z pacientů nebyly pozorovány závažné vedlejší účinky chemoterapie. Průměrná doba sledování je 5 roků 8 měsíců (rozmezí 9 měsíců – 9 roků 6 měsíců).

**Závěry.** LCH II je bezpečný a účinný léčebný protokol. Z výsledků je však zřejmá potřeba další modifikace terapie u skupiny pacientů s multisystémovým postižením, vyžadující další klinické studie.

**Klíčová slova:** histiocytóza, děti, LCH II protokol, výsledky.

## SUMMARY

*Mottl H., Ganevová M., Radvanská J. et al.: Treatment Results of Langerhans Cell Histiocytosis with LSH II Protocol*  
**Background.** The aim of study was to evaluate outcome of international treatment protocol LCH II for children with Langerhans cell histiocytosis treated in FN Motol.

**Methods and Results.** Between November 1995 and December 2003, 46 children were treated, sex ratio M:F 29:17 and median age at diagnosis 6 years 8 months. 28 children (60.9%) suffered from monosystem disease with majority of bone lesions (23 times) with skull predominance (16 times). Surgery was primary treatment modality for monosystem disease. Five children with recurrence were successfully treated by protocol LCH II – LR (3x) and LCH III – LR /G2/, respectively. Eighteen children (39.1%) suffered from multisystem disease. 6 out of 18 patients were treated according to low-risk protocol LCH II – LR and 12 children by high-risk scheme LCH II – HR at the non-randomized branch included etoposide. Recurrence was revealed in 11 patients and 10 of them reached 2nd or 3rd complete remission (CR) by 2 – chlorodeoxyadenosine (CDA) monotherapy, and 1 child reached 2nd CR by LCH II – HR scheme. Two children underwent irradiation after bone lesion excision as well as 1 child as supplemental treatment. Totally, 29 children (63.0 %) achieved 1st CR, 14 (30.4 %) 2nd CR, 2 (4.4 %) 3rd CR, and 1 child died because of LCH progression. There were no severe side effects of chemotherapy. Follow-up median time was 5 years 8 months (range 9 months – 9 years 6 months).

**Conclusions.** LCH II protocol is safe and effective. Results revealed that treatment of patients with multisystem disease might demand some treatment modification.

**Key words:** Langerhans cell histiocytosis, children, LCH II protocol, outcome.

*Mo.*

*Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 753–755.*

**H**istiocytóza z Langerhansových buněk (LCH) je poměrně vzácné onemocnění s širokou škálou biologických a klinických projevů a s tím související rozdílnou prognózou (1–3).

Jedná se o klonální proliferaci monocyto/makrofágových buněk, které infiltrují postižené tkáně. Právě rozsah a lokalizace postižení orgánů a tkání vede k rozdílným klinickým projevům choroby (4). Průběh onemocnění je variabilní v rozsahu od spontánní regrese až

po velmi agresivní chování s fatálními výsledky (5–7). Retrospektivní studie zahrnuje soubor 46 dětí s diagnózou histiocytózy z LCH, zařazených do studie LCH II a léčených ve FN Motol v letech 1995 až 2003. Cílem práce je vyhodnocení výsledků mezinárodního protokolu LCH II. Jedná se o první souhrnnou zprávu v České republice.

**Tab. 1.** Charakteristika souboru pacientů léčených protokolem LCH II

	N	%
počet pacientů	46	100,0
pohlaví		
chlapci	29	63,1
dívky	17	36,9
věk v době dg.		
průměr	6 roků 8 měsíců	
rozmezí	4 měsíce – 18 roků	
monosystémová forma	28	60,9
jednoložisková	27	
víceložisková	1	
multisystémová forma	18	39,1
nízké riziko (LR)	6	
vysoké riziko (HR)	12	
počet recidiv	16	34,8
jednoložisková forma	5	
nízké riziko	4	
vysoké riziko	7	

## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V období od listopadu 1995 do prosince 2003 bylo na Klinice dětské hematologie a onkologie ve FN v Motole léčeno 53 pacientů s histopatologickou diagnózou LCH, stanovenou podle kritérií Pracovní skupiny Histiocytární společnosti z roku 1987 (8). Základní charakteristika souboru je zobrazena v tabulce 1. Z celkového počtu 53 pacientů pouze 46 splňovalo kritéria pro zařazení do studie. Tři děti byly vyřazeny pro nedostatek informací o léčbě a kontrolách, tři pacienti byli léčeni protokolem LCH III a jeden pacient byl starší 18 let. Rozsah onemocnění byl stanoven podle kritérií protokolu do 4 skupin (9):

1. *monosystémové onemocnění* a) jednoložiskové postižení kosti, kůže nebo lymfatické uzliny, b) víceložiskové postižení skeletu nebo lymfatických uzlin; 2. *multisystémové onemocnění* c) nízké riziko (LR) – věk nad 2 roky, bez postižení plic, jater, sleziny a hematopoetického systému, d) vysoké riziko (HR) – věk pod 2 roky a multiorgánové postižení nebo věk nad 2 roky s postižením plic, jater, sleziny nebo hematopoetického systému.

Léčbu monosystémového onemocnění představoval pouze chirurgický výkon (exkochleace/exstirpace). Léčebný protokol pro multisystémové postižení zahrnuje schéma pro onemocnění s nízkým rizikem (LCH II – LR) v kombinaci vinblastin, prednison a schéma pro vysoké riziko (LCH II – HR) obsahujícím prednison, vinblastin, metotrexát a 6-merkaptopurin s randomizací aplikace etoposidu. Všichni pacienti v této studii byli léčeni protokolem s etoposidem. Celková doba léčby byla v trvání 6 měsíců (9).

Radioterapie byla indikována jako doplněk chirurgického výkonu u 2 pacientů. Léčba progresse či recidivy onemocnění závisela na primární léčbě a zahrnovala protokol LCH II – LR, LCH II – HR, LCH III – LR (G2) (12) a 2-chlorodeoxyadenosin (CdA).

## VÝSLEDKY

V souboru byl poměr pohlaví 29 chlapců a 17 děvčat. Průměrný věk v době diagnózy byl 6 roků 8 měsíců (rozmezí: 4 měsíce – 18 roků). **Monosystémové onemocnění** mělo 28 dětí (60,9 %), z toho 27 jednoložiskovou formou a 1 pacient víceložiskový proces. Nejčastěji byl postižen skelet (23x) s predominancí lebky (16x), dále obratel (2x) a 1x žebro, klíček, humerus, femur a tibia. Extraskelální projevy byly na kůži (3x) a měkkém patře (1x).

Primární léčebnou modalitou monosystémové formy onemocně-

**Tab. 2.** Výsledky léčby protokolem LCH II

Výsledky		
1. CR	29	63,0
2. CR	14	30,4
3. CR	2	4,4
úmrť	1	2,2
doba sledování		
průměr	5 roků 8 měsíců	
rozmezí	9 měsíců – 9 roků 6 měsíců	
CR – kompletní remise		

ní byl u všech pacientů chirurgický výkon (exkochleace/exstirpace) doplněný u 2 dětí radioterapií v dávce 10 Gy a 20 Gy a u 1 pacienta intralesionální aplikací kortikoidů. Recidiva onemocnění byla prokázána u 5 pacientů, kteří byli úspěšně léčeni protokolem LCH II-LR (3x) a LCH III-LR /G2/ (2x). Průměrná doba vzniku recidivy byla 6 měsíců (rozmezí: 2 měsíce – 1 rok 1 měsíc). Z 28 pacientů je 23 v 1. kompletní remisi (CR) a 5 dětí v 2. CR.

**Multisystémové onemocnění** postihlo 18 dětí (39,1 %), z nich 6 bylo léčeno schématem pro nízké riziko (LCH II – LR) a 12 pacientů protokolem pro vysoké riziko (LCH II – HR) –nerandomizovanou větví s etoposidem. Jeden pacient s plicní formou histiocytózy a apalickým syndromem v důsledku hypoxických změn při základním onemocnění zemřel na progresi plicního postižení. Léčba protokolem LCH II – HR byla předčasně ukončena pro rychlou progresi choroby a celkově velmi závažný stav dítěte. Recidiva LCH byla prokázána u 10 pacientů (4x LCH II – LR a 6x LCH II – HR). Ze čtyř dětí primárně léčených protokolem LCH II – LR dosáhly dvě 2. CR. Jedenkrát protokolem LCH II – HR a jedenkrát monoterapií CdA. Zbývající dva pacienti byli léčeni nejprve protokolem LCH II – HR a následně při 2. recidivě monoterapií CdA, která byla u jednoho z nich doplněna radioterapií v dávce 10 Gy na perzistující ložisko. V době dokončení studie jsou všechny 4 děti v CR (2. CR 2x a 3. CR 2x). Průměrná doba vzniku recidivy byla 11 měsíců (rozmezí: 2 měsíce – 1 rok 11 měsíců).

Všech šest pacientů primárně léčených schématem LCH II – HR absolvovalo léčbu recidivy monoterapií CdA, která byla u jednoho pacienta doplněna radioterapií v dávce 10 Gy na perzistující ložisko a u jednoho dítěte doplněna udržovací léčbou vinblastinem. Z 18 pacientů s multisystémovým onemocněním 7 žije v 1. CR, 8 dětí v 2. CR, 2 pacienti v 3. CR a 1 pacient zemřel na progresi základního onemocnění. Průměrná doba vzniku recidivy byla 2 měsíce (rozmezí: 1 měsíc – 4 měsíce). Myelotoxicita nepřesahovala WHO gr. II. a nebyly prokázány závažné infekční komplikace.

Výsledky léčby protokolem LCH II v době hodnocení studie jsou uvedeny v tabulce 2.

## DISKUZE

Studie uvádí léčebné výsledky histiocytózy z LCH u souboru pacientů léčených ve FN v Motole. Jedná se o retrospektivní studii hodnotící skupinu 46 dětí, které byly v období 8 let léčeny mezinárodním protokolem LCH II. Tradičně jsou velmi dobré léčebné výsledky u monosystémového onemocnění (3, 10, 11). Také všichni naši pacienti s lokalizovaným postižením dosáhli kompletní remise včetně 5 dětí s recidivou léčených kombinací vinblastinu a prednisonu (LCH II – LR a LCH III – LR /G2/).

Jedním z cílů studie bylo posouzení efektu etoposidu v randomizovaném protokolu pro HR pacienty. Na základě publikovaných výsledků byl etoposid indikován jako lék volby při léčbě multiorganové formy LCH (14–17). Postupně však byl prokázán zvýšený výskyt sekundární leukémie u pacientů léčenými různými protokoly obsahujícími etoposid (18, 19) a podle předběžných výsledků studie LCH II není statisticky významný rozdíl v léčebných výsledcích u randomizovaných skupin s použitím nebo s vynecháním etoposidu (12, 13). V současném protokolu LCH III není etoposid zahrnut. V naší studii bylo všech 12 pacientů v HR skupině léčeno bez randomizace režimem s etoposidem, a tak nelze provést srovnání výsledků s kontrolní skupinou. V době hodnocení studie nebyl prokázán výskyt sekundární malignity u žádného z pacientů.

Na základě literárních údajů je však zřejmé, že dosažená celková kompletní remise u 17 dětí z 18 v HR skupině odpovídá výsledkům studií DAL – HX, LCH I a II (12, 14, 20–22). Podstatně horší výsledky přežití jsou popisovány u pacientů s nedostatečnou odpovědí po prvních 6 týdnech léčby. Studie DAL – HX a LCH uvádějí 11% přežívání (21, 22). U jediného našeho pacienta, který zemřel na progresi plicní formy LCH, nebyla patrná léčebná odpověď po úvodních 6 týdnech terapie. Vzhledem k celkově závažnému stavu (apalický syndrom) a časné progresi LCH při léčbě bylo rozhodnuto ukončit onkologickou medikaci a pokračovat pouze v paliativní péči.

Literární údaje o léčbě recidivy pacientů s HR – LCH preparátem 2-chlorodeoxyadenosinem uvádějí dosažení remise u 66–100 % pacientů v závislosti na dávce 0,1 mg/m<sup>2</sup> a 5–7 mg/m<sup>2</sup> po dobu 5 dnů (23–25). Pět ze sedmi HR pacientů v této studii dosáhlo kompletní remise léčbou recidivy monoterapií CdA v dávce 5 mg/m<sup>2</sup> x 5 dnů. U jednoho dítěte byla léčba doplněna radioterapií. Další pacient byl indikován k udržovací léčbě vinblastinem pro nekompletní remisi kožního ložiska. V současné době je dítě plánováno k lokálnímu ošetření perzistující kožní léze v křtici. Radioterapie tak zůstává vhodnou léčebnou modalitou u vybraných stavů.

## ZÁVĚR

Je možno říci, že LCH II je bezpečný a účinný léčebný protokol. Z dosažených výsledků je však patrná nutnost dalšího zlepšení léčby pacientů s multiorganovým postižením.

Mezi důležité aspekty, na které je třeba zaměřit pozornost v nových studiích, je celková doba léčby, náhrada etoposidu vhodnějším preparátem a stratifikace léčby podle terapeutické odpovědi po iniciační části protokolu.

### Zkratky

CdA – chlorodeoxyadenosim  
CR – kompletní remise  
HR – vysoké riziko  
LCH – Langerhansovy buňky  
LR – nízké riziko

## LITERATURA

- Ladish, S., Jaffe, E. S.: The histiocytoses. In: Pizzo, P. A., Poplack, D. G., editors. Principles and practice of pediatric oncology. 4th edition. Philadelphia, Lippincott, 2002, s. 733-750.
- Arico, M., Egeler, M.: Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis. Hematol. Oncol. Clin. North. Am., 1998, 12, s. 247-258.
- Mottl, H., Mráček, J., Kabelka, Z. et al.: Histiocytóza z Langerhansových buněk u dětí. Čs. Pediatr., 1992, 47, s. 530-533.
- Nezelof, C., Basset, F., Rousseau, M. F., Histiocytosis, X.: Histogenic arguments for a Langerhans' cell origin. Biomedicine, 1973, 18, s. 365-371.
- Komp, D. M.: Langerhans cell histiocytosis. N. Engl. J. Med., 1987, 316, s. 747-748.
- Lahey, M. E.: Prognostic factors in histiocytosis X. Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol., 1981, 3, s. 57-60.
- Egeler, R. M., d'Angio, G. J.: Langerhans cell histiocytosis. J. Pediatrics., 1995, 127, s. 1-11.
- Chu, T., d'Angio, G. J., Favara, B. et al.: Histiocytosis syndromes in children. Lancet, 1987, 306, s. 208-209.
- Histiocyte Society. LCH II Treatment Protocol. May 1996.
- Azouz, E. M., Saigal, G., Rodriguez, M. M., Podda, A.: Langerhans' cell histiocytosis, pathology, imaging and treatment of skeletal involvement. Pediatr. Radiol., 2005, 35, s. 103-115.
- McCullough, C. J.: Eosinophilic granuloma of bone. Acta Orthop. Scand., 1980, 51, s. 389-398.
- Histiocyte Society. LCH III Treatment Protocol. April 2001.
- Gadner, H., Grois, N., Arico, M. et al. Histiocyte Society. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. J. Pediatr., 2001, 138, s. 728-734.
- Gadner, H., Heitger, A., Ritter, J. et al.: Langerhans cell histiocytosis in childhood- results of the DAL-HX 83 study. Klin. Pediatr., 1987, 199, s. 173-182.
- Viana, M. B., Oliveira, B. M., Silva, C. M., Rios Leite, V. H.: Etoposide in the treatment of six children with Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X). Med. Pediatr. Oncol., 1991, 19, s. 289-294.
- Ladisch, S., Gadner, H., Arico, M. et al.: LCH-I, a randomized trial of etoposide vs. vinblastine in disseminated Langerhans cell histiocytosis. The Histiocyte Society. Med. Pediatr. Oncol., 1994, 23, s. 107-110.
- Yu, L. C., Shenoy, S., Ward, K., Warriar, R. P.: Successful treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X) with etoposide. Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol., 1994, 16, s. 275-277.
- Lopes, L. F., de Camargo, B.: Secondary acute promyelocytic leukemia after treatment with etoposide for Langerhans cell histiocytosis (LCH). Med. Pediatr. Oncol., 1999, 32, s. 315.
- Le Deley, M. C., Vassal, G., Taibi, A. et al.: High cumulative rate of secondary leukemia after continuous etoposide treatment for solid tumors in children and young adults. Pediatr. Blood Cancer, 2005, 45, s. 25-31.
- Minkov, M., Grois, N., Heitger, A. et al.: DAL- HX Study Group. Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis, an important prognostic indicator. Med. Pediatr. Oncol., 2002, 39, s. 581-585.
- Jubran, R. F., Marachelian, A., Dorey, F., Malogolowkin, M.: Predictors of outcome in children with Langerhans cell histiocytosis. Pediatr. Blood Cancer, 2005, 45, s. 37-42.
- Minkov, M., Grois, N., Heitger, A. et al.: Treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies. DAL-HX Study Group. Klin Pediatr., 2000, 212, s. 139-144.
- Goh, N. S., McDonald, C. E., MacGregor, D P. et al.: Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. Respiriology, 2003, 8, s. 91-94.
- Grau, J., Ribera, J. M., Tormo, M. et al.: Results of treatment with 2-chlorodeoxyadenosine in refractory or relapsed Langerhans cell histiocytosis. Study of 9 patients. Med. Clin. (Barc.), 2001, 116, s. 339-342.
- Rodriguez-Galindo, C., Kelly, P., Jeng, M. et al.: Treatment of children with Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. Am. J. Hematol., 2002, 69, s. 179-184.

Studie je zpracována v rámci projektu VZ FNM č. MZO 00064203/6715 „Studie LCH III. Léčebný protokol třetí mezinárodní studie pro histiocytózu z Langerhansových buněk“.

## KAZUISTIKA

## Kombinovaný přístup při řešení těžké aortální stenózy a onemocnění tři koronárních tepen u nemocného s mozkovým meningeomem a významnou stenózou pravé vnitřní krkavice

Šimek M., <sup>1</sup>Vaverka M., Němec P., <sup>1</sup>Krahulík D., Pálka J., Plesníková Y.

*Kardiologická klinika FN, Olomouc*

*<sup>1</sup>Neurochirurgická klinika FN, Olomouc*

## SOUHRN

Autoři popisují případ 76letého nemocného se souběžným nálezem těžké aortální stenózy, postižením tří koronárních tepen, významnou stenózou arteria carotis interna a intracerebrálním meningeomem. U nemocného byla nejprve provedena karotická endarterektomie ve svodné anestezii. Následně byla provedena náhrada aortální chlopně společně s dvojnásobným aortokoronárním bypassesem. Intracerebrální meningeom byl odstraněn až po kardiologickém výkonu. Práce prezentuje úspěšné řešení této raritní koincidence v rámci úzké mezioborové spolupráce.

**Klíčová slova:** náhrada aortální chlopně, aortokoronární bypass, karotická endarterektomie, mozkový nádor.

## SUMMARY

*Šimek M., Vaverka M., Němec P. et al.: Combined Approach to the Treatment of Severe Aortic Stenosis and to Three Coronary Vessel Diseases in Patients with Brain Meningioma and Severe Stenosis of Internal Carotid Artery*

The authors present a case report of a 76-year-old man with a simultaneous finding of severe aortic stenosis, three coronary vessel diseases, severe stenosis of internal carotid artery and brain meningioma. The patient was scheduled for carotid endarterectomy 2 months prior the aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting. Brain meningioma was removed 3 months after the cardiac procedure. The authors present a successful interdisciplinary co-operation in the treatment strategy.

**Key words:** aortic valve replacement, CABG, carotid endarterectomy, brain tumor.

Ši.

*Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 756–758.*

V posledních letech roste počet nemocných indikovaných ke kardiologickým výkonům ve vyšších věkových skupinách. Každý čtvrtý nemocný indikovaný k chirurgické revaskularizaci myokardu má patologický nález na krčních tepnách. (1). Riziko perioperačního rozvoje cévní mozkové příhody je vyšší 5 % u hemodynamicky významných stenóz krčních tepen (2). Koincidence mozkového nádoru, významné chlopenní vady či koronární patologie je raritní záležitostí a je předmětem kazuistických sdělení (3–5).

## POPIS PŘÍPADU

Šestasedmdesátiletý muž s hypertenzní nemocí a hyperlipoproteinémií byl od roku 1999 dispenzarizován pro aortální stenózu. Ve stejném roce nemocný podstoupil totální náhradu kyčelního kloubu endoprotézou. Ortopedický výkon proběhl bez komplikací, ale s odstupem několika týdnů od výkonu došlo u nemocného k rozvoji levostranné hemiparézy. Nález byl přisuzován možnému ischemickému iktu po artroplastice a nemocný nebyl dále vyšetřován.

Postupná progresse aortální stenózy vedla v roce 2002 k indikaci náhrady aortální chlopně. Echokardiograficky byla prokázána významná stenóza aortální chlopně (PG 111 mmHg, MG 75 mmHg, AVA 0,8 cm<sup>2</sup>), významná hypertrofie levé srdeční komory s její dobrou systolickou funkcí (EFLK 50 %) a středně těžká plicní hypertenze. Selektivní koronarografie prokázala významné stenózy ramus interventricularis anterior (RIA), ramus marginalis sinister (RMS) a arteria coronaria dextra (ACD). Ultrasonografie a následná angiografie krčních tepen odhalila kritickou stenózu arteria carotis interna (ACI) vpravo. Pro prohlubující se levostrannou hemiparézu byly doplněny výpočetní tomografie (CT) a následně nukleární magnetická rezonance (NMR) vyšetření mozku s nálezem intrakraniálního meningeomu. Meningeom byl uložen parasagitálně v parietálním laloku vpravo a byly přítomny známky útlaku okolních mozkových struktur (obr. 1, 2). Velikost – objem nádoru byly limitujícími faktory pro radiochirurgický zásah gamažerem a lokalizace nádoru dávala předpoklad náročného výkonu.

Vzhledem ke koincidence mozkového nádoru, významné aortální vady, postižení koronárních tepen a pravé vnitřní krkavice, byla zvolena při mezioborové spolupráci operační strategie:



1. endarterectomie arteria carotis interna (CEA) ve svodné anestezii;
2. náhrada aortální chlopně a aortokoronární bypass;
3. mikrochirurgické odstranění intrakraniálního meningeomu.

Ve svodné anestezii za plného vědomí byla 13. 12. 2002 provedena mikrochirurgická CEA vpravo. Perioperační a pooperační průběh nebyl komplikován a nemocný byl 7. pooperační den propuštěn domů. Ultrasonografie prokázala volný tok ACI a neurologický náález zůstal neměnný.

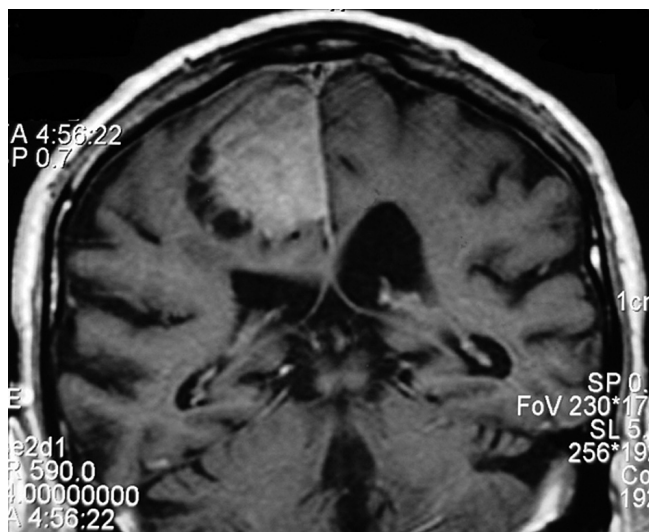
Náhrada aortální chlopně byla provedena 13. 1. 2003 bioprotézou (Pericarbon More®, č. 25, Sorin, Itálie) a dvojnásobný žilní aortokoronární bypass (RIA, ACD). Bypass na RMS nebyl pro špatnou kvalitu koronární tepny realizován. Výkon byl proveden za kardioplegické zástavy srdce v lehké celkové hypotermii a s použitím mimotělního oběhu (MTO). Perioperačně antikoagulace heparinem byla vedena při dolní hranici antikoagulační účinnosti (ACT 400) a byl použit heparinem potahovaný okruh MTO (X-coating®, Terumo, Japonsko). Byla použita standardní koloidně-krystaloidní náplň MTO bez aplikace hypertonického roztoku chloridu sodného či kortikosteroidů. Hodnota středního arteriálního tlaku v průběhu MTO byla udržována v rozmezí 60–70 mmHg. Během výkonu byla udržována normonatremie a euglykémie. Časný pooperační průběh byl komplikován paroxysmem fibrilace síní s rychlou odpovědí komor, verze na sinusový rytmus byla navozena farmakologicky amiodaronem. Nemocný byl propuštěn do domácí péče 14. pooperační den s neměnným neurologickým nálesem. Perorální antikoagulační léčba byla nastavena k dolní terapeutické hladině (INR 2,0–2,5).

K mikrochirurgickému odstranění intrakraniálního meningeomu bylo přistoupeno 20. 3. 2003. Výkon byl proveden z ekonomické parasagitální parietální kraniotomie, přístup k falxu byl velice obtížný pro souběžně probíhající drenážní žíly parietálního laloku. Histologicky byl verifikován typický meningeom (grade 1). V pooperačním období došlo k prohloubení levostranné hemiparézy bez poruchy vědomí. Kontrolní CT vyšetření provedené bezprostředně po operaci prokázalo drobné krvácení v lůžku nádoru s malým perifokálním otokem (obr. 3). Nemocný byl propuštěn do domácí péče 14. pooperační s lehkým prohloubením levostranné hemiparézy.

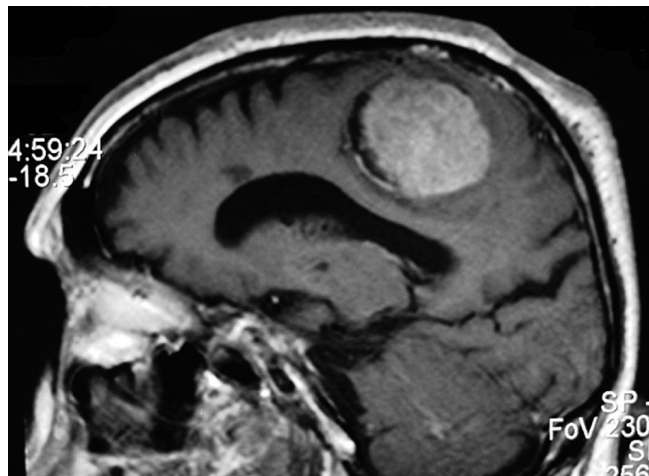
Při ambulantní kontrole 24 měsíců od posledního výkonu byl nemocný plně soběstačný a bez limitace v běžných denních aktivitách. Bioprotéza v aortální pozici vykazovala správnou funkci (PG 30 mmHg, MG 17 mmHg) při dobré systolické funkci levé srdeční komory (EFLK 55 %). Došlo ke zlepšení neurologického nálezu na úroveň lehké levostranné hemiparézy.

### DISKUZE

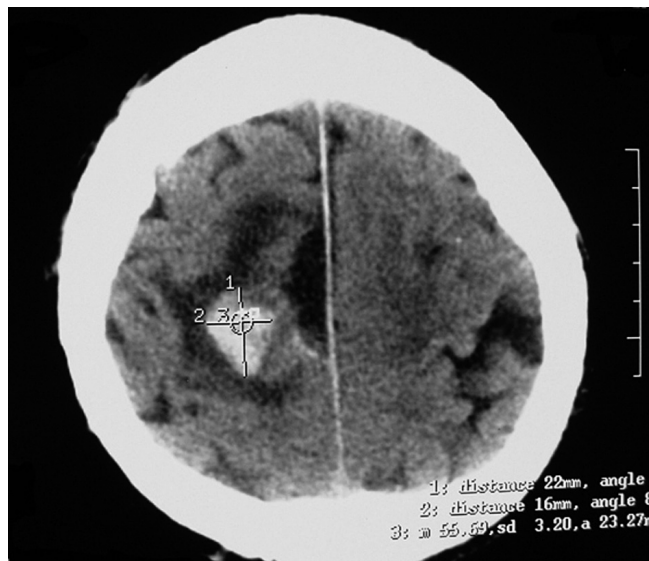
Nález mozkového nádoru zvyšuje riziko kardiochirurgického výkonu (5). Potenciální poškození mozkových funkcí při kardiochirurgickém výkonu s sebou přináší především použití MTO a manipulace v oblasti ascendentní aorty (1, 6). Limitujícím faktorem je i stav extra- a intrakraniálního cévního systému nemocného (7). Mikroembolizace, nebezpečí mozkové hypoperfuze, změny ve složení mozkomíšního moku a aktivace systémové zánětlivé odpovědi jsou hlavními rizikovými faktory mozkového postižení během MTO (6). Manipulace na ascendentní aortě s sebou nese riziko makroembolizaci ateromových hmot z aorty do mozku (7). Všechny uvedené mechanismy vedou ke zvýšení permeability hematoencefalické bariéry s rozvojem mozkového otoku a následným zvýšením intrakraniálního mozkového tlaku (ICP). Mozkový nádor svojí velikostí a lokálními mikro- a makrozměnami situaci dále zhoršuje, nezanedbatelné je i riziko intracerebrálního respektive intratumorálního krvácení v důsledku antikoagulace během MTO (6). Nález hemodynamicky významné stenózy ACI zvyšuje



**Obr. 1.** NMR s kontrastem  
Mozkový meningeom uložený parietálně v koronárním zobrazení – srpkovitá cystická formace v důsledku chronického útlaku mozkové tkáně



**Obr. 2.** NMR s kontrastem  
Mozkový meningeom uložený parietálně v sagitálním zobrazení – srpkovitá cystická formace v důsledku chronického útlaku mozkové tkáně



**Obr. 3.** CT vyšetření bezprostředně po operaci – drobné krvácení v lůžku nádoru

riziko perioperační cévní mozkové příhody (2). Je obecnou snahou o operační řešení mozkového nádoru v první době za předpokladu, že to stav kardiovaskulárního systému nemocného dovolí. V situacích, kdy nelze primárně provést neurochirurgický výkon, buď z důvodu akutního výkonu na koronárním řečišti, nebo z důvodu kritické srdeční vady, je kardiochirurgický výkon proveden jako první. CEA je metodou volby řešení symptomatické či asymptomatické hemodynamicky významné stenózy ACI (2). Zda provést CEA před kardiochirurgickým výkonem či společně v rámci kombinovaného výkonu je závislé na stavu nemocného a na zvyklostech daného pracoviště (2, 8). Kombinovaný výkon (CEA + kardiochirurgický výkon) nezvyšuje mortalitu, ale vyžaduje téměř rutinní použití intrakraniálního shuntu (9). Zavedení shuntu při pokročilých aterosklerotických změnách ACI je spojeno s rizikem embolizačních mozkových příhod (10, 11). Provedení CEA v různých formách svodné anestezie za plného vědomí je bezpečný a minimálně zatěžující postup, který umožňuje provedení CEA i u výrazně kardiálně kompromitovaných nemocných (12, 13). Samotné odstranění mozkového nádoru je spojeno z vysokou perioperační kardiální zátěží.

Rizika poškození mozkových struktur v důsledku použití MTO je možné eliminovat chirurgickou revaskularizací na bijícím srdci v případě koronárních rekonstrukce a omezením manipulací na ascendentní aortě (14). U výkonů, jejichž provedení vyžaduje použití MTO, lze rizika snížit pečlivě vedenou perioperační péčí s eliminací všech faktorů vedoucích ke zvýšení ICP (6).

## ZÁVĚR

Souběžný nález významné chlopenní vady, postižení tří koronárních tepen, stenózy pravé ACI a mozkového nádoru je raritní záležitostí. U našeho případu bylo vzhledem k symptomatické stenóze ACI vpravo přistoupeno nejdříve k CEA ve svodné anestezii a následně byla s odstupem dvou měsíců provedena náhrada aortální chlopně společně s dvojnásobným aortokoronárním bypassesem. Mozkový nádor byl odstraněn necelé 3 měsíce po kardiochirurgickém výkonu. V medicínských databázích jsme nenašli záznam obdobného případu. Příklad dokladuje možnost úspěšného řešení této koincidence za předpokladu těsné mezioborové spolupráce.

### Zkratky

ACD – arteria coronaria dextra  
 ACI – arteria carotis interna  
 ACT – aktivovaný srážecí čas  
 AVA – plocha aortálního ústí  
 CEA – karotická endarterektomie  
 CT – výpočetní tomografie  
 EFLK – ejekční frakce levé komory

ICP – intrakraniální tlak  
 INR – international normalized ratio  
 MG – střední gradient  
 MTO – mimotělní oběh  
 NMR – nukleární magnetická rezonance  
 NYHA – New York Heart Association  
 PG – vrcholový gradient  
 RIA – ramus interventricularis anterior  
 RMS – ramus marginalis sinister

## LITERATURA

1. **John, L. H., Edmunds, L. H.:** Cardiac surgery in the adult. 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2003, s. 797-803, s. 361-365.
2. **Lazar, H. L., Menzoian, J. O.:** Coronary artery bypass grafting in patients with cerebrovascular disease. *Ann. Thorac. Surg.*, 1998, 66, s. 968-972.
3. **Loubani, M., Galinanes, M.:** Pituitary gland macroadenoma: A cause of transient blindness after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surgery.*, 2001, 72, s. 929-931.
4. **Chen, Z., Murray, A. W., Quinlan, J. J.:** Pituitary apoplexy presenting as unilateral third cranial nerve palsy after coronary artery bypass surgery. *Anesth. Analg.*, 2004, 98, s. 46-48.
5. **Savage, E. B., Gugino, L., Starr, P. A. et al.:** Pituitary apoplexy following cardiopulmonary bypass: Considerations for staged cardiac and neurosurgical procedure. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 1994, 8, s. 333-336.
6. **Grimore, A. M., Grocott, H. P., Newman, M. F.:** Anesthetic management of patient with a brain tumor for cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Anesth.*, 2000, 14, s. 706-704.
7. **Roach, G. W., Kanchuger, M., Mangano, C. M. et al.:** Averse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N. Eng. J. Med.*, 1996, 334, s. 1857-1863.
8. **Hamulu, A., Yagdi, T., Atai, Y. et al.:** Coronary artery bypass and carotid endarterectomy: combined approach. *Jpn. Hear. J.*, 2001, 42, s. 539.
9. **Tunio, A. M., Hingorani, A., Asher, E.:** The impact of an occluded internal carotid artery on the mortality and morbidity of patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am. J. Surg.* 1999, 178, s. 201-205.
10. **Příbáň, V.:** Pokroky v karotické endarterektomii – přehledný referát. *Rozhl. Chir.*, 2000, 79, s. 33-38.
11. **Beneš, V. Jr., Mohapl, M.:** Karotická endarterektomie – chirurgická technika. *Rozhl. Chir.*, 1999, 78, s. 556-561.
12. **Beneš, V. Jr.:** Emergency internal carotid artery desobliteration in patient with severe neurological deficit. *Zentralbl. Neurochir.*, 1987, 48, s. 1-8.
13. **Příbáň, V., Tesařík, R.:** Karotická endarterektomie ve stáří. *Rozhl. Chir.*, 2002, 81, s. 30-33.
14. **Tashiro, T., Zaitu, R., Nakanuta, K. et al.:** Off-pump CABG for a patient with a brain tumor. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2000, 6, s. 193-195.

## Expres proteázových receptorů ve fibroblastech dermis je řízena růstovým faktorem

Mnohé buňky exprimují membránové receptory, které jsou aktivované trypsin-like proteázami, které se označují jako PROTEASE-ACTIVATED RECEPTOR 2. V pokusu prokazují, že

původní zmatky kolem těchto PAR2 jsou vysvětleny: Stupeň proliferace fibroblastů, oslabené extracelulární matrix a upregulovaný růstovými faktory, zařizuje, aby fibroblasty exprimovaly PAR, čímž jsou schopny odpovědět na proteázovou signalizaci

### Literatura:

**Gruber, B. L. et al.:** Protease-activated receptor-2 (PAR-2) expression in human fibroblasts is regulated by growth factor and extracellular matrix. *J. invest. Dermatol.*, 2004, 123, s. 832-839.

P. Barták

## KOMENTÁŘ

## K článku autorů M. Šimek, M. Vaverka, P. Němec, D. Krahulík, J. Pálka, Y. Plesníková „Kombinovaný přístup při řešení těžké aortální stenózy a onemocnění tři koronárních tepen u nemocného s mozkovým meningeomem a významnou stenózou pravé vnitřní krkavice“

Nemocných se souběžným nálezem několika onemocnění v poslední době přibývá. Jak autoři uvádějí, ne vždy je snadné rozhodnou pořadí výkonů či který chirurgický výkon provést jako první. Jedná se o nemocného s neuropatologickou symptomatologií ve smyslu levostranné hemiparézy vzniklé náhle po ortopedické operaci. Je škoda, že nebylo tenkrát provedeno vyšetření mozku. Kauzální příčinou vzniklé neuropatologie mohla být kterákoliv z uvedených tří patologií (embolizace jako důsledek aortální stenózy, pravostranná hemodynamicky závažná stenóza ACI nebo nádor lokalizovaný v pravé hemisféře). Jedná se tudíž o symptomatického nemocného, u kterého je riziko opakované mozkové příhody vyšší než uvedených 5 %. U takových pacientů je možné či vhodné provést předoperačně funkční vyšetření mozku transkraniálním dopplerem (TCD) k určení cerebrovaskulární rezervy. TCD se dá také použít jako peroperační monitorace intrakraniální cirkulace při CEA v celkové anestezii, a tím snížit procento komplikací spojených se zaváděním intrakarotického shuntu. Nezbyvá, než autorům k výsledku operace resp. operací pográtulovat.

doc. MUDr. Jan Tošovský, CSc.  
II. chirurgická klinika kardiiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2  
e-mail: jan.tosovsky@lf1.cuni.cz



### SOMATIZACE A FUNKČNÍ PORUCHY

*Karel Chromý, Radkin Honzák a kol.*

Publikace překlenuje současnou mezeru v našich znalostech o potřebném léčebném postupu tam, kde se uváděné zdravotní poruchy považují za orgánově nevysvětlené tělesné potíže. Kniha současně nabízí řešení v situacích, kdy zážitek somatogenně podmíněných tělesných změn a pocitů může u disponovaného člověka vést k abnormálnímu jednání, k funkční superpozici a jejímu přetrvávání v bludném kruhu. Autorům – vynikajícím odborníkům v oboru – se podařilo řadu problémů osvětlit, ilustrovat je kazuistikami a dovést lékaře prakticky všech oborů k poznání, že současná medicína nezbytně vyžaduje dobrý psycho- sociální přístup. Kniha je určena všem zdrav. oborům, ale zejména psychiatrům, internistům, praktickým lékařům jak v pre- tak post-graduálním studiu. Recenze: doc. MUDr. J. Baštecký, CSc., MUDr. J. Vojtíšková.

Vydala Grada Publishing v roce 2005, ISBN 80-247-1473-6, kat. č. 1500, B5, brožovaná vazba, 220 str., cena 299 Kč.

**Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz**

## KAZUISTIKA

## Erythema nodosum

Tylšarová V., Drlík L., <sup>1</sup>Strnad M.*Dermatovenerologické oddělení Nemocnice Šumperk*<sup>1</sup>*Gastroenterologické oddělení Nemocnice Šumperk*

## SOUHRN

Autoři popisují případ 41leté pacientky s diagnózou erythema nodosum jako projevem ulcerózní kolitidy. Zdůrazňují důležitost komplexního pohledu na toto kožní onemocnění, na jehož vzniku se může podílet řada faktorů. Dle údajů odborné literatury bývá nespecifický střevní zánět příčinou vzniku erythema nodosum asi v 1–2 %.

**Klíčová slova:** erythema nodosum, colitis ulcerosa.

## SUMMARY

*Tylšarová V., Drlík L., Strnad M.: Erythema Nodosum*

The authors describe a case of 41-year-old patient with erythema nodosum as a manifestation of colitis ulcerosa. They stress the importance of complex look at this skin disease, which can be caused by many factors. Non-specific intestinal inflammation can be a cause of the erythema nodosum in 1–2 %.

**Key words:** erythema nodosum, colitis ulcerosa.

Ty.

*Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 760–761.*

**E**rythema nodosum je polyetiologické akutní zánětlivé kožní onemocnění projevující se bolestivými erytematózními uzly na extenzorových stranách bérců a v oblasti kolen (obr. 1), méně často na předloktích. Je poměrně častým onemocněním postihujícím převážně ženy (6:1), a to zejména mladších věkových skupin (20–35 let) (1, 2).

Podstatou je polyetiologická reakce imunokomplexového typu. Zánětlivou odpověď vyvolávají imunokomplexy uložené v cévách hlubších vrstev epidermis a septech tukového vaziva.

## ETIOLOGIE

Nejčastější příčinou jsou streptokokové infekce, zejména horních cest dýchacích. Dále to může být sarkoidóza (hlavní příčina erythema nodosum ve Skandinávii, manifestační forma sarkoidózy Löfgrenův syndrom = erythema nodosum + bilaterální zduření hlobových lymfatických uzlin), yersiniové, chlamydiové infekce, toxoplazmóza, tuberkulóza, autoimunní onemocnění (lupus erythematosus a další). V neposlední řadě bývá nodózní erytém projevem nespecifického střevního zánětu (M. Crohn, *Colitis ulcerosa* (obr. 2)), přičemž kožní postižení může klinickému onemocnění střev předcházet. Kombinace erythema nodosum a Crohnovy choroby se udává v 1–2 % (1–3). Z méně častých příčin to mohou být lymfogranuloma venereum, psitakóza a další.

Vzhledem k širokému spektru možných etiologických faktorů se jedná o postižení, s nímž přichází do styku lékaři nejrozličnějších oborů, a proto by diagnostika a léčba měly být založeny na mezioborové spolupráci.

## KLINICKÝ OBRAZ

Prodromální příznaky mohou být vyjádřeny jen málo a bývají nespecifické (slabost, malátnost, febrilie, bolesti hlavy, průjmy, zduření lymfatických uzlin, revmatické potíže). Při streptogenně indukovaném erythema nodosum předchází respirační potíže kožní projevy zpravidla o 2–3 týdny. Typickým příznakem jsou palpačně velmi bolestivé, červené, neostře ohraničené hrboly vyvýšené nad úroveň kůže, lokalizované bilaterálně na extenzorových stranách bérců (obr. 1), v oblasti kolen, méně často na předloktích a hýždích. Mohou mít různou velikost. Bývají provázeny celkovou slabostí, teplotami (nad 38 °C). Ložiska postupně přibývají, starší podléhají barevným změnám, nejprve získávají lividní barvu, později rozpadem hemoglobinu vznikají skvrny podobné hematomu (erythema contusifforme). Nikdy nedochází ke kolikvacii a tvorbě abscesu, nezanechávají jizvy či kožní atrofii. Spontánně regresují do 4–6 týdnů, mají ale tendenci recidivovat – pokud přetrvává vyvolávající příčina.

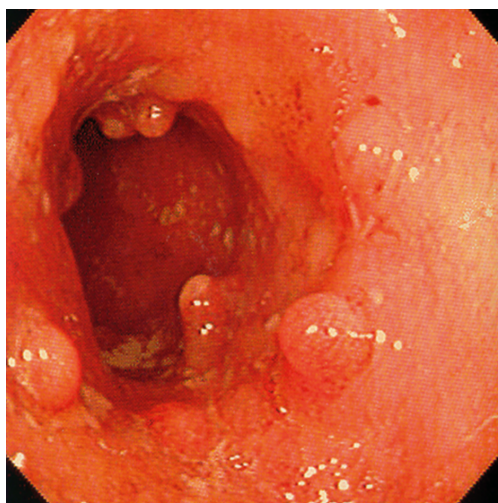
V pátrání po etiologii hraje důležitou roli důkladná anamnéza, paraklinická vyšetření jsou indikována s ohledem na možné etiologické faktory. V histologickém obraze se nacházejí akutní zánětlivé změny kolem cév v dolních vrstvách epidermis a septech tukového vaziva. Infiltrát je složený z neutrofilních leukocytů, eozinofilů, lymfocytů. U pacientů se sarkoidózou a M. Crohn se vyskytují i malé sarkoidní granulomy (4).

Léčba závisí na vyvolávající příčině (ATB při bakteriálních infekcích, antituberkulotika při tuberkulóze apod.). Celkově se podávají kortikosteroidy ve středních dávkách, nesteroidní antirevmatika, lokálně je osvědčené balení končetin do tepla, aplikace antiflogistic- kých či kortikosteroidních extern, kompresní terapie (5).





Obr. 1. Erythema nodosum



Obr. 2. Colitis ulcerosa

### POPIS PŘIPADU

Žena ve věku 41 let byla vyšetřována a léčena v interní ambulanci pro příznaky dyspepsie. Počátek potíží se u ní objevil po návratu z dovolené v Černé Hoře, kdy dominovala slabost, malátnost, bolesti břicha, vodnaté průjmy a úbytek na váze 10 kg během krátké doby – 3 týdnů. Provedená gastroskopie žádnou patologii neodhalila, z laboratorních výsledků byla patologicky zvýšená hodnota zánětlivých markerů (sedimentace, C-reaktivní protein, leukocyty). Současně došlo ke vzniku bolestivých indurací na předních stranách bérců. Byl nasazen Prednison v počáteční dávce 40 mg pro die, Klacid 2x250 mg tbl. Během léčby došlo ke zlepšení klinického stavu, ovšem po jejím vysazení nastal opět relaps výše uvedených potíží, jak gastrointestinálních, tak kožních. Proto byla pacientka odeslána k hospitalizaci na kožní oddělení k celkovému vyšetření a terapii.

Při příjmu dominovala celková slabost, bledost a rozsáhlá erytemová, indurovaná, palpačně bolestivá ložiska na předních stranách bérců. V anamnéze byl pouze údaj o prodělané jednostranné ovariectomii pro benigní adnextumor před 4 lety. Rodinná a alergologická anamnéza byla bez podstatných údajů, z léků pacientka dlouhodobě užívala Logest.

Při laboratorních vyšetřeních byla zjištěna sideropenická anémie, která korelovala s výraznou bledostí pacientky (Ery 3,21x10 na 12/l, Hemoglobin 81 g/l). Byl zaznamenán výrazný pokles hladiny Hb ve srovnání s hodnotami před měsícem (110 g/l). Dále byl pozitivní vzorek stolice na okultní krvácení a laboratorně vysoká sedimentace (45/hod.), hodnota C-reaktivního proteinu (58,8 mg/l) a leukocytů (20,2x10 na 9/l).

Pro anemizaci a příznaky krvácení do zažívacího ústrojí gastroenterologové provedli urgentní koloskopii s nálezem ulcerózní kolitidy – floridního hlenohnisavého stadia s ulceracemi (obr. 2). Dle doporučení byla pacientce nasazena terapie – Salofalk 500 mg 3x2

tbl., Medazol 250 mg 2x2 tbl., Prednison 60 mg pro die, doplněno o Kalium chloratum, Quamatel, Ferronat. Během osmidenní hospitalizace došlo k regresi kožních projevů a zklidnění gastrointestinálních potíží, při lepším se celkovém stavu byla pacientka propuštěna a předána do ambulantní péče gastroenterologické ambulance. Při naší kontrole za 10 dnů již byla zcela asymptomatická.

### ZÁVĚR

Erythema nodosum je častým kožním onemocněním s tendencí ke spontánnímu vyhojení bez následků, ovšem za jeho vznikem může stát řada nejrůznějších onemocnění. Důkladnou diagnostikou a mezioborovou spoluprací můžeme odhalit etiologii a zahájit kauzální terapii.

### LITERATURA

1. **Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H. H.:** Dermatológia a venerológia, 1.slovenské a české vydání. Martin, Osveta, 2001, s. 483-485.
2. **Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H. H.:** Dermatology. Mnichov, Springer-Verlag, 1991, s. 413-415.
3. **Braverman, I. M.:** Skin Signs of Systemic Disease, 2.vydání. Londýn, Saunders company, 1981, s. 458, 476-484.
4. **Körting, G. W.:** Dermatologie in Praxis und Klinik, band II. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1980, s. 9.35, 9.60.
5. **Hegyi, E., Stodola, I., Hegyi, V.:** Moderná terapia dermatovenerologických chorob v lekárskej praxi, 1.vydání. Bratislava, Hegprof, 1993, s. 167.

### DOPORUČENÁ LITERATURA

1. **Fitzpatrick, T. B., Eisen, A. Z., Wolff, K.:** Dermatology in General Medicine, New York, third edition, 1968, s. 1141-1144.
2. **Vlašín, Z., Jedličková, M.:** Praktická dermatologie v obrazech a schématech. Brno, Vladerma, 2001, s. 74.
3. **Klener, P.:** Vnitřní lékařství. Praha, Galén, 1999, s. 481-487.

## KOMENTÁŘ

## K článku autorů V. Tylšarová, L. Drlík a M. Strnad „Erythema nodosum“

Erythema nodosum je relativně častá extraintestinální manifestace idiopatických střevních zánětů. Ale vyskytuje se i jako reaktivní kožní proces při infekcích, sarkoidóze, revmatických onemocněních, lékových reakcích, autoimunitních onemocněních a malignitách. Nejedná se o onemocnění „nové“, bylo prvně popsáno již v roce 1798 anglickým dermatologem Willanem.

Patogeneticky se předpokládá, že se jde o hypersenzitivní odpověď na různé antigenní podněty a erytém je pravděpodobně výsledkem působení imunitních komplexů a jejich ukládání kolem venul v subkutánním tuku.

Proces se vyskytne v kterémkoliv věku, nejčastěji ale mezi druhou a čtvrtou dekadou. Výskyt je popisován od 2,4 do 3,8 na 1000 obyvatel za rok. Častěji jsou postiženy ženy. Většinou se erythema nodosum objevuje v první polovině roku, což je dáváno do spojitosti s častějším výskytem streptokokové infekce v tomto období. Není rozdíl ve výskytu ve městě a na venkově.

Typické erupce se objeví náhle jako symetrické zarudlé teplé plošky, obvykle umístěné na bérkách. Jsou možné i další lokalizace. Uzly mají červenavou barvu, po několika dnech jsou plošší a barva je rudá, později žlutozelená. Nejsou ulcerace a uzly se hojí bez atrofie.

Histopatologicky se jedná o převážně septální panikulitidu. Vaskulitida není přítomna.

Zásadní je léčba základního onemocnění, při bolesti mohou ulevit nesteroidní antirevmatika.

U nás vidáme erythema nodosum nejhojněji při idiopatických střevních zánětech, kdy velmi často jsou úplně prvním projevem. Častěji se vyskytuje u ulcerózní kolitidy než u Crohnovy nemoci. Zkušení pacienti s déletrvajícím zánětem poznají ještě před výsevem efloriscencí, že se nález na kůži objeví, zejména podle pocitu napětí a tlaku v bérkách. A jakmile je zánět ve střevě potlačen, zlepšuje se rychle i nález na kůži. U některých pacientů může přetrvávat mírná hyperpigmentace v místě, kde uzly byly lokalizovány.

Dalším onemocněním, při kterém jsme erytém pozorovali, byla sarkoidóza. Jak mizel při kortikoterapii nález na plicích a uzlinách, tak mizel erytém.

Nález erythema nodosum je důležitým připomenutím, že se pravděpodobně jedná o závažné onemocnění, po němž je nutno intenzivně pátrat (1–3).

### LITERATURA

1. **Requena, L, Requena, C.:** Erythema nodosum. *Dermatology Online Journal*, 2004, 8. <http://dermatology.cdlib.org/>
2. **Cahil, J., Sinclair, R.:** Cutaneous manifestations of systemic disease. *Austr. Fam. Phys.*, 2005, 34, s. 335-340.
3. **Tavarela Veloso, F.:** Skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004, 20 (Suppl. 4), s. 50-53.

MUDr. Karel Lukáš, CSc.  
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN  
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2  
fax: 224 923 524, e-mail: klukas@vfn.cz

## VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích  
*neopomíteli citovat domácí autory.*  
Uvádění citací českých autorů je nejen v zájmu publikujících, ale v zájmu celé naší lékařské veřejnosti.  
Děkujeme za porozumění a spolupráci.

*Redakční rada Časopisu lékařů českých*

## DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

## 200 let od narození profesora Josefa Škody

Kohout J.

*Klinika pracovního lékařství LF UK a FN, Plzeň*

## SOUHRN

Článek seznamuje s životem a dílem významného internisty profesora Josefa Škody, plzeňského rodáka, který se zasloužil zejména o zavedení vyšetření poklepem a poslechem. Hmotně podpořil svého synovce Emila, čímž přispěl k rozmachu plzeňské Škodovky.

**Klíčová slova:** Josef Škoda, vyšetření poklepem a poslechem.

## SUMMARY

*Kohout J.: Two Hundred Years from the Birth of Professor Josef Škoda*

The article deals with the life and work of the eminent professor of internal medicine Josef Škoda, a native of Plzeň, who especially deserved of the introduction of examination by percussion and auscultation. He supported materially his nephew Emil and so he contributed to the expansion of Škoda's factory in Plzeň.

**Key words:** Josef Škoda, examination by percussion and auscultation.

Ko.

*Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 763–764.*

**D**esátého prosince 2005 uplyne 200 let od narození významného internisty profesora Josefa Škody. Narodil se v Plzni v rodině zámečnicka Jana Vojtěcha Škody jako čtvrté z osmi dětí. (Čtyři děti však zemřely záhy po narození.) Lékařem byl jeho starší bratr František (1801–1888), který vystudoval ve Vídni, stal se městským lékařem v Plzni (a primářem první plzeňské nemocnice), úspěšně působil při likvidaci epidemie cholery v Haliči, poté se stal krajským fyzikem postupně v Klatovech, Plzni a Chebu (kde dohlížel na lázeňské léčení císařovny Alžběty), byl poslancem říšské rady a dvorním radou, byl povýšen do šlechtického stavu a za zásluhy o léčení raněných v prusko-rakouské válce obdržel pamětní medaili pařížské konference (1, 2).

Josef Škoda prodělal v dětství četné dětské nemoci, vystudoval plzeňské premonstrátské gymnázium, kde patřil k nejlepším žákům, a filozofii. Toužil stejně jako bratr František po studiu medicíny ve Vídni, ale rodina neměla prostředky. Tu pomohla náhoda. Bratr František, který se ve Vídni živil kondicemi, opisováním žádostí a vychovatelstvím, se seznámil s rodinou továrníka Bischofa v předměstí St. Margarethen. Paní Bischofová v červenci 1825 cestou na lázeňské léčení v Karlových Varech navštívila Škodovu rodinu, pohovořila s Josefem a slíbila mu, že se o něho ve Vídni postará (3). Tak se Josef vydal pešky do Vídně a začal studovat na lékařské fakultě. První rok bydlel u Bischofů, ale těžce nesl, že je odkázán na cizí dobrodiní (2).

Studium medicíny zakončil Škoda dvěma rigorózními zkouškami a obhajobou dizertační práce „De morborum divisione“ 16. června 1831, 18. června 1831 byl promován (4). Vrátil se do Plzně, kde začal provozovat praxi. Záhy se však zapojil do likvidace cholery epidemie v kraji chrudimském, kouřimském a plzeňském – tato činnost probíhala od prosince 1831 do října 1832 (5). Do Plzně se už nevrátil a od 5. listopadu 1833 začal pracovat jako sekundář III. interního oddělení všeobecné nemocnice ve Vídni.



Obr. 1. Profesor Josef Škoda

Přihlásil se ke konkurzu na místo v ústavu soudního lékařství, místo však nedostal. V roce 1834 přešel na I. interní oddělení, věnoval se vyšetření poklepem a poslechem, sblížil se s patologickým anatomem Karlem Rokitanským, s nímž porovnával pokleповé a poslechové nálezy s nálezy sekčními. S Rokitanským vytvořil druhou vídeňskou školu (5). V roce 1834 se přihlásil do konkurzu na místo vedoucího katedry patologie a terapie na medicínsko-chirurgických studiích v Innsbrucku, nedostal se však ani do tera.

V roce 1836 byl pro tracheotomii, provedenou u dítěte bez souhlasu primáře, přeložen do ústavu choromyslných (6). V roce 1836 vyšla v „Medizinische Jahrbücher des k.k. Österreichischen Staates“ jeho práce „Über die Perkussion“ (5). V roce 1837 se při-





Obr. 2. Pamětní deska prof. Josefa Škody na vodárenské věži v Plzni

hlásil do konkurzu na místo krajského lékaře v Brně, nebyl však vybrán (5). V roce 1839 vyšla jeho práce „Abhandlungen über Perkussion und Auskultation“. Jím pořádané kurzy poklepu a poslechu byly proslulé, dosud se užívá označení „Škodův pokleповý tón“ pro pás bubínkového poklepu nad horní hranicí pokleповého ztemnění při fluidothoraxu, odpovídající okrsku rozepjatých alveolů na stlačenou plíci (7).

V roce 1840 se Škoda přihlásil do konkurzu na vedoucího katedry patologie a terapie vnitřních nemocí v Praze. Škodovi přátelé ve Vídni z obavy, aby o Škodu nepřišli, prosadili jeho jmenování přímárem oddělení nemocí prsních, takže Škoda účast na konkurzu odvolal (5).

V roce 1846 se Škoda přihlásil do konkurzu na místo profesora vnitřních nemocí ve Vídni. Zprvu se nedostal ani do terna, Rokitanský podal minoritní votum a obrátil se na svého přítele pro-

tomedika království Českého Ignáce Nádherného. Ten jako osobní referent poslal do Vídně návrh svůj, v němž navrhl Škodu na prvním místě, díky tomu byl Škoda jmenován (6).

Škoda byl někdy uváděn jako terapeutický nihilista. Je pravda, že zavrhoval všechny léky, o jejichž účinku nebyl z vlastní zkušenosti přesvědčen, uznával na příklad chloralhydrát a salicyláty (5). Léčil i příslušníky císařského dvora a ruské carské rodiny, byl povýšen do šlechtického stavu. Hlásil se k českému národu, důsledně se psal s háčkem na Š (5). Synovci Ing. Emilu Škodovi (synovi Františka Škody z druhého manželství) poskytl cenné papíry (byl jedním z hlavních akcionářů Severočeské dráhy) a hotovost v hodnotě přibližně milionu zlatých, čímž přispěl k rozmachu plzeňské Škodovky (bratr František investoval převážně do pozemků a průmyslovému podnikání nebyl nakloněn (1). V roce 1871 odešel Škoda na odpočinek a 13. června 1881 zemřel.

## LITERATURA

1. Šídlo, R.: Med. Dor. František Škoda. Plzeň. lék. Sborn., 1954, 24, s. 163-176.
2. Šídlo, R.: Otcův dopis Josefu Škodovi. Plzeň. lék. Sborn., 1971, 36, s. 149-154.
3. Hornof, Z.: Studium Josefa Škody na lékařské fakultě ve Vídni 1825-1831. Plzeň. lék. Sborn., 1968, 31, s. 131-148.
4. Hornof, Z.: Josef Škoda v konkurzu na profesuru v Innsbrucku roku 1834. Plzeň. lék. Sborn., 1971, 36, s. 143-148.
5. Hornof, Z.: Novější poznatky o životě a díle Josefa Škody. Čas. Lék. čes., 1971, 11, s. 588-591.
6. Matoušek, O.: Lékaři a přírodovědci doby Purkyňovy. 1. vydání. Praha, SZN, 1954, s. 280.
7. Chrobák, L. et al.: Propedeutika vnitřního lékařství. 1. vydání. Praha, Grada Publishing, 1997, s. 200.

## Intermediární filamenta a s nimi spojené choroby

Cytoskeleton se skládá ze tří skupin fibrilárních proteinů: z mikrofilament, mikrotubulů a intermediárních filament. Název posledního ze jmenovaných proteinů je odvozen od příčného průměru jejich vláken, který co do velikosti leží mezi průměrem mikrofilament a mikrotubulů. Intermediární filamenta se liší od mikrofilament aktinu a mikrotubulů tubulinu tím, že se vyskytují ve větším počtu, liší se v distribuci v cytoplazmě a v jádru a také v jejich primární struktuře. Mají nepolární architekturu, nukleotid independentní dynamiku. Lidský genom obsahuje nejméně 65 funkčních genů kódující intermediární filamenta. S mutacemi těchto genů je spojeno více než 30 chorob. Většinou jsou vzácné (v USA postihují méně než 200 000 osob), jsou obtížně léčitelná a postihují většinu tkání.

Choroby spojené se změnami intermediárních filament zahrnují choroby kůže a epitelu. Byly popsány mutace kódující syntézu keratinu 5 a 14 u epidermolysis bullosa simplex. Další mutace

byly popsány u genů kódující keratinu 1 a 10 u epidermolytické hyperkeratózy. Dále lze uvést, že mutace genů pro keratinu 8 a 18, které vedou k disrupci formací filament, byly shledány jako rizikový faktor pro jaterní cirhózu. Další mutace se snad mohou podílet na vzniku chronických střevních zánětů a chronické pankreatitidy.

Poruchy se mohou týkat růstu vlasů a nehtů, dále může jít o myopatii (podmíněné desminem) a poruchy oční čočky při autozomálně dominantní formě katarakty s mutací genů pro phakinin. Z neurodegenerativních poruch, za které odpovídá chybná syntéza intermediárních mikrofilament, lze uvést chorobu Charcot-Marie-Tooth a sporadickou amyotrofickou laterální sklerózu.

Mutace LMNA genu, který kóduje izoformy laminu A a C, je odpovědná za 10 nemocí. Patří sem forma dilatační kardiomyopatie s poruchou vodivosti anebo systémově se manifestující poruchy jako jsou syndromy předčasného stárnutí.

*Léčebné možnosti:* Zkoumají se například možnosti využití terapeutických RNA molekul

(ribozomálních nebo krátkých inhibičních molekul RNA) pro selektivní utlumení (silencing) mutantní alely. Tato metoda umožňuje down-regulaci mutované alely genu pro keratin 14. Dále se zkoumají možnosti léčby chorob podmíněných poruchami keratinu pomocí ektopické exprese dalších homopolymerických intermediárních filament, jako je desmin, které suplementují abnormální keratinový cytoskeleton. Společným rysem řady chorob spojených s intermediárními filamenty je přítomnost abnormálních cytoplazmatických inkluzních tělísek.

Terapie zaměřené na zvýšení obratu těchto agregátů může být prospěšná u těchto onemocnění. Genová terapie u těchto onemocnění je v počátcích, ale zaznamenává nadějná pokroky.

### Literatura:

Omary, B., Coulombe, P. A., McLean, I.: Intermediate Filament Proteins and Their Associated Disease. N. Engl. J. Med., 2004, 351, s. 2087-2100.

O. Louthan



## DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

## Jak se diagnostikovalo a léčilo na interní klinice před 60 lety

Bartůněk P.

IV. interní klinika I. LF UK a VFN, Praha

V květnu t. r. vzpomněli lékaři a ostatní pracovníci IV. interní kliniky I. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze 60. výročí založení kliniky. Učinili tak v rovině odborné i společenské.

V Modré posluchárně Karolina se 10. května, téměř na den po 60 letech, kdy prof. MUDr. Bohumil Prusík, DrSc. převzal do české správy do té doby II. německou interní kliniku vedenou prof. Rühlem, se uskutečnilo symposium „Proměny času – proměny medicíny“. Autorům jednotlivých sdělení ze všech hlavních oborů pěstovaných na klinice se podařilo zrekapitulovat vývoj a pokroky toho kterého za uvedené období. V odpoledních hodinách se uskutečnilo společenské setkání pracovníků kliniky s četnými hosty. V jeho programu zazněla hudba J. S. Bacha v podání komorního orchestru a rovněž vystoupení předních českých umělců Věry Galatkové a Ladislava Freje. Následovala recepce ve starobylých prostorách Karolina.

Pro čtenáře Časopisu lékařů českých, jehož redakce vydala v tomto roce supplementum věnované výsledkům vědecké práce lékařů IV. interní kliniky v posledních letech, by mohly být zajímavé i údaje, které autor zaznamenal v chorobopisech nemocných hospitalizovaných na této klinice od 10. května do 31. prosince 1945. Jsou přesvědčivým dokladem neobyčejného rozmachu medicíny v oblasti diagnostiky, ale především terapie. Soudím, že nemůže být názornější ilustrace „proměn času – proměn medicíny“ než uvedená exkurze do archivu kliniky.

V roce 1945 měla IV. interní klinika 160 lůžek. V období od května do prosince toho roku zde bylo hospitalizováno celkem 812 nemocných, z toho mužů 429 (průměrný věk 59,2 let) a žen 383 (průměrný věk 71,9 let). Průměrná ošetrovací doba činila 17,7 dne. Z uvedeného počtu zemřelo celkem 57 nemocných, z toho 21 mužů a 36 žen.

Vysvětlení relativně velkého věkového nepoměru mezi muži a ženami tkví ve skutečnosti, že značnou část hospitalizovaných tvořili mladí muži z řad totálně nasazených, repatriovaných a vojáků cizích národností, jejichž věk se pohyboval mezi 20–30 roky.

Přehled chorobných stavů ukazuje tabulka 1.

Značná početní převaha postižení gastrointestinálního traktu byla způsobena velkou řadou alimentárních intoxikací nejrůznějšího původu od prosté „otravy masem“ až po intoleranci normální stravy ze strany bývalých vězňů koncentračních táborů, u nichž byly v popředí známky nutričního deficitu. Mezi chorobami oběhového ústrojí jednoznačně dominovaly získané srdeční vady, převážně revmatického původu.

Určitým překvapením je frekvence diabetes mellitus, který byl prokázán v celém souboru 812 nemocných pouze 6x. Rovněž početní zastoupení nemocných s angiopatiemi je na klinice zakladatele čs. angiologie velmi malé. Naopak, z dnešního pohledu je až

Tab. 1. Chorobné stavy podle systémů a četnosti I.

Systém, orgán	počet nemocných
<b>gastrointestinální trakt</b>	
převaha gastroenteritid, žlučnickových afekcí	219
<b>kardiovaskulární systém</b>	
převaha srdečních vad, zvláště kombinované vady mitrální, srdeční nedostatečnost	107
<b>respirační systém</b>	
převaha zánětů horních cest dýchacích, průdušek a zvl. bronchopneumonií	94
<b>urogenitální systém</b>	
převaha zánětů (pánvičky, vývodných cest močových)	65
<b>nervový systém</b>	
mozkové cévní příhody, sclerosis multiplex, interkostální neuralgie	30
<b>pohybový systém (klouby, svaly)</b>	
polyreumatizmy, degenerativní změny páteře	29
<b>cévní onemocnění (žilní, tepenná)</b>	
M. Buergeri, M. Raynaud, tromboflebitidy	20
<b>gynekologické afekce</b>	
adnexitidy, parametritidy, puerperální sepse	19
<b>psychické poruchy</b>	
četné formy neurastenie, úzkostné stavy, opakovaně psychotické stavy	19
<b>intoxikace (náhodné s výjimkou etyl.)</b>	
barbituráty, houby, metylalkohol, CO, Hg	18
tentamen suicidii (reaktivní, bilanční)	17
<b>endokrinní systém</b>	
tyreopatie, m. Addisoni, diabetes mellitus	18
<b>edémová nemoc</b> – označení pro závažnou hypoproteinémii, vždy současně s malnutricí a hypo- až avitaminózou	9
<b>icterus catharralis</b>	
<b>tranzitorní jaterní léze neinfekční etiologie</b>	6

neuvěřitelné, kolik nemocných s nejrůznějšími infekcemi a jak dlouho bylo ošetřováno mezi ostatními pacienty (tab. 2). Značné bylo vedle vcelku logické frekvence nemocných s tuberkulózu množství pacientů s ikterem infekčního původu. Počty nemocných s příjící, a to zvláště v terciárním stadiu jsou obrazem terapeutické nedostatečnosti Salvarsanu.

Zajímavé jsou i údaje o příčinách smrti (tab. 3). S přihlédnutím k omezeným terapeutickým možnostem a nepochybně k obecně nedostatečnému stavu výživy v důsledku válečného zásobování překvapuje poměrně nízké procento zemřelých ze

**Tab. 2.** Infekční nemoci dle četnosti

Název	počet nemocných
<b>tbc (plicní + mimoplicní)</b> převaha plicní formy, častý empyém hrudní, ale opak.i specifická peritonitida, orchitida	55
<b>icterus epidemický</b>	33
<b>lues</b> všechna stadia (tabes dorsalis, progresivní paralýza)	27
<b>typhus abdominalis (Salmonella typhi)</b>	14
<b>bacilární dysentérie (Shigella)</b>	4
<b>akutní gonorea</b>	4
<b>epidemický tyfus (skvrnivka)</b>	3
<b>trachom (Chlamydia trachomatis)</b>	1
<b>volyňská (zákopová) horečka</b>	1

**Tab. 3.** Příčiny smrti a jejich četnost

Chorobný stav, postižený orgán, systém	počet zemřelých
srdeční selhání (IM, embolie plicní, decomp. chlopenní vada)	23
tumor ve st. generalizace (plic 3x, žaludku 5x, pankreatu 2x, žlučníku 1x, dělohy 1x)	12
tbc plic	5
cirrhosis hepatis decomp.	5
septický stav	4
tentamen suicidii (barbituráty, narkotiky)	3
ictus apoplecticus	1
akutní nefritis	1
intoxikace barbituráty	1
biliární peritonitida	1
tbc peritonitida	1
dysentérie	1
celkem	68

všech hospitalizovaných. Ve srovnání s dnešními zkušenostmi bylo rovněž poměrně nízké zastoupení zhoubných nádorů a mozkových cévních příhod.

Zmíněné limitované léčebné možnosti bych rád ilustroval výběrem „reprezentativních“ úkonů tak, jak jsem je vybral z uvedených chorobopisů (tab. 4). Pokrokem bylo používání nedávno zaveden-

**Tab. 4.** Léčebné postupy

- m. Buergeri: Peviton
- chronická glomerulonefritis: Myon  
(= kys. adenosinfosforečná) + krátkovlnná diatermie
- Ca bronchogenní: radioterapie + injekce Ca
- kombinovaná vada mitrální: Digilanid (Strofantin) + kalcium
- krupózní pneumonie: sulafapyridin
- lymfatická leukémie: B vitamin, Ferronat
- gangréna při m. Buergeri: PNC
- intoxikace barbituráty: strychnin + Coramin
- tromboflebitida v. saféna: Pelentan + iontoforéza
- sepsis post partum + opak.embolizace do plic: Pelentan + PNC
- pancarditis revmatická: Na salicylicum
- myocarditis: chinidin
- m. Raynaud: Peviton + obštrik ganglion stellatum
- polyarthrits rheumatica: Amidopyrin, Na salicylicum
- postdiferická myokarditis, edém plic:  
venepunkce + Stropahntin
- lues seropozitivní: Salvarsan
- Akutní parotitis : radioterapie
- pleuritis exsudativa: dopor. Cibazol,  
ozařování horským sluncem,
- derivační terapie + ozdravovna
- icterus epidemicus: glukóza, Dextropur

ho Pelentanu, jedné z nesporných zásluh profesora Prusíka, který je považován za jeho spoluobjevitele, a rovněž penicilinu, byť v míře více než omezené.

S výjimkou kardiotonik Digilanidu, Strofantinu, dále Pevitonu a Natrium salicylicum jsou ostatní léčebné postupy víceméně problematické

Podobně jako postupy léčebné byl limitován i proces diagnostický. Nicméně na vysoké úrovni byly popisy rentgenových nálezů, a to zvláště hrudníku, resp. plic a srdce. Podobně i ostatní rtg nálezy byly velice podrobné. Překvapivě dobrá byla i kvalita elektrokardiogramů. Značně omezené však byly možnosti laboratorní diagnostiky.

Časově náročná návštěva klinické „kuchyně“ staré šedesát let je svědectvím obrovského přínosu četných oborů a v neposlední řadě techniky lékařské vědě, ale současně ve mně vyvolala pocit hlubokého obdivu a úcty k našim předchůdcům, kteří naplňovali Hippokratovu přísahu s více než skromnými prostředky.

## Fytoestrogeny v potravě – riziko karcinomu prsu u premenopauzálních žen

Strava bohatá na izoflavonoidy (v sóji) u asijské populace je spojována s nižším rizikem karcinomu prsu. Studie byla zaměřena na ženy ve věku do 50 let v Německu. Cílem bylo stanovení závislosti příjmu různých fytoestrogenů a rizika karcinomu prsu u premenopauzálních žen s západním životním stylem a stavem hormonálních receptorů v nádorové tkáni. Současně s posouzením vlivu metabolitů ligandů na riziko karcinomu prsu.

Byl prokázán významný projektivní účinek daidzeinu a genisteinu pouze u hormonálně dependentních nádorů, vysoký obsah jiných izoflavonů – např. formononetinu a biochaninu A nevede ke snížení rizika.

Riziko karcinomu prsu se významně snižuje s vysokým obsahem rostlinných ligandů matairesinolu, ne však se secoisolariciresinolem. Významné jsou i metabolity, mammární ligandy enterodiol a enterolacton. Nebyl zjištěn žádný efekt při celkovém podávání fytoestrogenů. Důležitá je dávka i věk, od kterého jsou fytoestrogeny přijímány.

V západní populaci, kde dávka flavonoidů není taková, zdají se být důležitější ligandy.

Ligandy jsou střešní floru metabolizovány a jen jejich metabolity – enterodiol a enterolacton se vstřebávají a jsou účinné.

Výsledky studie dokládají význam příjmu daidzeinu a genisteinu a dále matairesinolu a mammárních ligandů pro redukcii rizika karcinomu prsu u premenopauzálních žen.

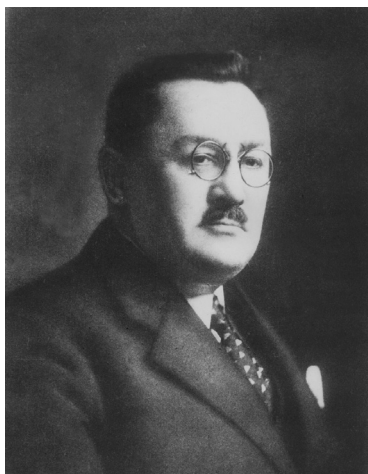
### Literatura:

**Linseisen, J. et al.:** Dietary phytoestrogen intake and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study. *Int. J. Cancer.*, 2004, 110, s. 284-290.

J. Kopecký

## DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

## 130 let od narození profesora MUDr. Otakara Srdínko



Lékařská veřejnost by neměla zapomínat na velké osobnosti působící v minulosti v naší zemi, které se zasloužily o rozvoj medicíny a lékařského školství.

Do této skupiny bezesporu patří prof. MUDr. Otakar Srdínko, profesor histologie a embryologie na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze a významný politik, který se zasloužil o rozvoj československého vysokého školství

v první třetině minulého století. Shodou okolností je možné vzpomenout jak výročí jeho narození (130 let), tak i jeho úmrtí (75 let).

Prof. MUDr. Otakar Srdínko se narodil na Nový rok (1. ledna) roku 1875 v Nových Dvorech u Nechanic (okres Hradec Králové) jako syn rolníka. Po maturitě v roce 1893 na královéhradeckém gymnáziu se zapsal na českou lékařskou fakultu UK v Praze a v roce 1899 získal titul Medicinæ Universæ Doctor.

Již v průběhu studií usiloval o hlubší poznání v morfologických oborech (pracoval jako demonstrátor na histologii a patologii) a po promoci byl od 1. ledna 1900 přijat prof. Rohonem do histologického ústavu jako asistent. Před 1. světovou válkou, v letech 1901–1911 se věnoval cestování po významných morfologických pracovištích v Evropě (Terst, Berlín, Neapol, Francie, Německo, Itálie, Švýcarsko, Belgie, Nizozemí, Anglie, Rusko, Polsko). To mu umožnilo získat přehled nejen o tematice řešené na navštívených pracovištích, ale i podstatně prohloubit své znalosti v oboru, kterému se chtěl věnovat.

Pro dnešní akademické pracovníky zvyklé na drastické scientometrické obstrukce zní až neuvěřitelně, že již necelé dva roky po svém nástupu na ústav ve funkci asistenta (17. prosince 1901) byl ve svých 26 letech na návrh prof. Rohona habilitován v oboru histologie a embryologie a 7. června 1906 získal hodnost mimořádného profesora. V září 1908 byl jmenován docentem mikroskopické anatomie a vývoje domácích zvířat na Vysoké škole technické (dnešní České vysoké učení technické) na fakultě, z níž se postupem doby vyvinula dnešní Zemědělská univerzita se sídlem v Praze – Suchbátově. Na sklonku roku 1912 (10. listopadu) získal titul a charakter řádného profesora.

Po penzionování prof. Rohona převzal jako suplující přednosta Histologický a embryologický ústav na své „mateřské“ fakultě a po 2 letech (27. listopadu 1917) se jako řádný profesor stal jeho přednostou.

Po celou dobu své akademické kariéry praktikoval jako dětský lékař na Královských Vinohradech, tedy v medicínském oboru na hony vzdáleném jeho oboru akademickému.

Prof. Srdínko vyrůstal ve velmi angažovaném prostředí. Jeho otec patřil mezi zakladatele agrárního hnutí na Královéhradecku a stal se výraznou politickou osobností (24 let byl starostou domovské obce, v letech 1903–1918 zastával funkci okresního starosty a v letech 1907–1918 byl poslancem říšského sněmu za českou stranu agrární) a podílel se i na činnosti Zemědělské rady, Agrární banky, na rozvoji zemědělského školství a družstevnictví.

Není tedy divu, že kromě studia, lékařské praxe a vědecké práce se prof. Srdínko aktivně věnoval i politice. Již před vznikem ČSR se angažoval v republikánské (agrární) straně zejména v problematice národního školství a energicky vystupoval ve prospěch českých vysokých škol a jejich pracovníků. Zakládal Ústřední spolek vysokoškolských učitelů. Aktivně se jako člen Národního výboru a Revolučního Národního shromáždění podílel na vzniku samostatné republiky a v prvních 3 volebních obdobích byl volen poslancem za republikánskou stranu. V roce 1925 byl jmenován ministrem školství a v letech 1926–1929 vykonával úřad ministra zemědělství.

Jako poslanec se věnoval ekonomickým otázkám budování státu a energicky obhajoval nutnost založit v republice další vysoké školy, vypracoval návrhy na založení Masarykovy univerzity v Brně, Komenského univerzity v Bratislavě a všemožně podporoval materiální rozvoj existujících i nově zakládaných univerzit. Jako ministr školství prosadil stavbu Purkyňova ústavu na Albertově pro farmakologický a histologický ústav (v současné době je v něm umístěno celkem 6 vědeckých a pedagogických institucí), který jako ministr zemědělství v roce 1926 slavnostně otevřel za přítomnosti prezidenta Masaryka, členů vlády a parlamentu.

Ve své vědecké práci se věnoval zejména otázkám srovnávací a funkční histologie a embryologie nadledviny, histologie a histogeneze pojivové tkáně, ale i některých otázkách populární biologie. Za celé své aktivní působení vydal 60 odborných sdělení (dnes povinné pensum pro habilitaci).

Byl respektovaný a charismatický učitel s ohromným literárním talentem. Jeho *Učebnice histologie a Základy histologické techniky* vydané v letech 1912, 1920 a 1927 a zejména *Učebnice embryologie* (1911, 1921 a 1930), která byla vůbec první slovanskou učebnicí tohoto oboru, jsou mimořádné nejen moderností své koncepce, kvalitou své obrazové dokumentace, ale především kvalitou své češtiny a snesou srovnání i s moderními prameny.

Mimořádně angažovaný způsob života nedovolil, aby se prof. Srdínko dožil vyššího věku. Zemřel náhle a zcela neočekávaně 21. prosince 1930, tedy před 75 roky, v pouhých 55 letech, uprostřed práce ve své pracovně v ústavu, který miloval a jemuž vybudoval důstojný stánek. Podle jeho přání bylo jeho srdce ve schránce uloženo v dutině mramorové desky ve vstupním prostoru Purkyňova ústavu.

Jak srdce prof. Srdínka, tak i „jeho“ Purkyňův ústav prožily v následujících letech velmi pohnuté osudy. Již 15. března 1939 se do budovy dostavila skupina představitelů nacistické moci a schránku se srdcem prof. Srdínka odstranila z mramorové desky (snad to byla reakce na jeho energickou obranu českého národního školství po celou dobu jeho politické aktivity) a – kupodivu – je předala jeho

rodině. Purkyňův ústav byl po uzavření českých vysokých škol poskytnut po vyhnání českých pracovníků pražské odboče nechvalně proslulého Reichsinstitut für Blut – und Rassenhygiene, který řídil rasové očišťování českého národa v dobách okupace.

Je sice pravda, že po válce se do Purkyňova ústavu navrátil akademický život, ale srdce prof. Srdínka se zpět nevrátilo. Těsně po válce byly na pořadu jiné záležitosti a po Vítězném Únoru bylo nepředstavitelné, že by se režim dokázal smířit se srdcem agrárního politika, kterému nebylo nikdy nic vzdálenějšího než báchoréčné bolševické mýty, natož jejich surové praktiky. A tak jméno Srdínko mizelo a zmizelo z povědomí českých morfologů, o studentech, jimž zasvětil podstatnou část svého života a díla, ani nemluvě.

I poslední pokus vrátit srdce prof. Srdínka tam, kam patří, po listopadu 1989 byl neúspěšný – snad proto, že minimálně dvě generace akademických pracovníků nesměly o prof. Srdínkovi vědět.

Považuji proto za svou povinnost připomenout osobnost prof. MUDr. Otakara Srdínka, významného českého morfologa, učitele a politika, neformálního a vřelého vlastence, který své vlastenectví dokazoval konkrétními činy, jehož zásluhy o české vysoké školství jsou sice nepochybné, ale násilně zamlčovány, poctivého dělníka na poli české vědy – a mého předchůdce ve funkci přednosty Histologického a embryologického ústavu.

Čest jeho světlé, i když utajované a zakrývané památce.

*Requiescat in pace.*

## KNIHY

**Strauss, B., Berger, U., Troschke, J. V.,  
Brähler, E. (Hrsg.):  
LEHRBUCH MEDIZINISCHE  
PSYCHOLOGIE UND MEDIZINISCHE  
SOZIOLOGIE**

Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, Oxford, Prag,  
Hogrefe Verlag, 2004, 740 s., cena 49,95 euro.  
ISBN 3-8017-1032-7.

Recenzovaná učebnice lékařské psychologie a lékařské sociologie je společným dílem 48 kolegyň a kolegů pracujících většinou v rámci lékařských fakult na univerzitách v Německu a Švýcarsku. Její odborné redakce se ujali čtyři odborníci: psycholog prof. Bernhard Strauss, jenž je ředitelem Institutu lékařské psychologie na univerzitě Friedricha Schillera v Jeně, psycholog z téhož institutu Uwe Berger, lékař prof. Jürgen von Troschke, vedoucí Oddělení lékařské sociologie na lékařské fakultě univerzity Alberta Ludwiga ve Freiburgu a konečně přírodovědec prof. Elmar Brähler, vedoucí Oddělení lékařské psychologie a sociologie na univerzitě v Lipsku.

Předem budiž řečeno, že již v roce 1970 byl v Německu ustanoven na lékařských fakultách nový předmět sestávající ze dvou oborů: lékařské psychologie a lékařské sociologie. Vyučuje se v preklinické (prvé) části studia. Od roku 2003 zde platí nový zkušební řád závazný pro všechny německé lékařské fakulty a místo tohoto předmětu je zde posíleno. Tato rozsáhlá učebnice je určena studentům medicíny pro přípravu k písemné části zkoušky z tohoto předmětu.

Učební text je rozčleněn do třech hlavních částí, závěrem nalezneme seznam použité a doporučené literatury, základní informace o spoluautorkách a spoluautorech a zcela závěrem pak věcný rejstřík.

Cílem první části knihy **Vznik a průběh nemoci** je dodat čtenáři poučení, umožňující pochopení psychosociálních aspektů zdraví a nemoci. Důraz je položen na salutogenetických a patogenetických procesech. Nalezneme zde popis a vysvětlení základních modelů zdraví a nemoci – modely behaviorální, biopsychologické, psychodynamické, sociálně psychologické a sociologické, tematizovány jsou i hlavní pojmy z oblasti výzkumu (vytváření hypotéz, operacionalizace, kritéria a plánování výzkumu atd.). První část knihy pak končí seznámením s teoretickými základy psychologie a sociologie

ve vztahu k lékařským vědám a praxi. Konkrétně se dovíme o biologických základech lidské psychiky a chování, o učení, kognicích, emocích, o motivaci, osobnosti a stylech chování lidského jedince. Zvláštní pozornost je věnována vývoji člověka a jeho primární socializaci v dětství, dále pak jeho vývoji a socializaci v dalších obdobích života. Sociologickými poznatky a způsoby uvažování jsou pak syceny poslední dvě podkapitoly: Sociodemografické determinanty průběhu života a Sociálně strukturální determinanty průběhu života.

Druhá část knihy **Jednání lékaře** je více zaměřena na praxi budoucího lékaře v klinické praxi. Pojednává o rolích nemocného a lékaře, jejich vzájemné komunikaci a interakci. Dovíme se, jak vhodně jednat s nemocným v rámci prvního kontaktu, o exploraci a sejmutí anamnézy, jak se psychologicky žádoucím způsobem chovat při tělesném vyšetřování apod. Zevrubně jsou probrány otázky lékařova rozhodování včetně konfliktů váhy jednotlivých alternativ a obvyklých chyb při rozhodování. V samostatné kapitole se pak pojednává o psychologických a pedagogických intervencích lékaře, jež nutně patří k jeho praxi – patří sem zejména poradenství, vzdělávání pacientů a základní psychoterapie. Z pohledu psychologie jsou pak probrány následující oblasti medicíny: intenzivní medicína, neodkladná péče, transplantace, onkologie, genetické poradenství, reprodukční medicína, sexuologie a nakonec smrt, umírání a truchlení. Sociologický pohled je uplatněn v kapitole pojednávající o vztahu mezi pacientem a zdravotním systémem.

Jak již sám název napovídá, třetí a relativně nejkratší část učebnice **Podpora a uchování zdraví** je věnována všem třem prevencím poruch zdraví (primární, sekundární, terciální) včetně způsobům sociální pomoci a sociálního poradenství. V přehledné formě se dovíme o protektivních a rizikových faktorech poruch zdraví a nalezneme zde i kritické konstatování, že v Německu je zanedbávána primární prevence. Samozřejmě náležitá pozornost je věnována i kvalitě života pacienta a jeho blízkých a ve výčtu probíraných témat by bylo možné dále pokračovat. Zvláštní pozornost autoři věnují zdravotní výchově a podpoře zdraví včetně otázek, jak konkrétně lze měnit nežádoucí chování a zvyky populace v chování a zvyky žádoucí. V závěru třetí části knihy i celé učebnice je

stručně probrána psychosociální problematika chronických onemocnění, stejně tak jako otázky rehabilitace, socioterapie, svépomoci a pečovatelské péče.

Recenzovaná učebnice je značně rozsáhlá a zprostředkuje čtenáři opravdu solidní základy lékařské psychologie a v omezené míře i lékařské sociologie. Akcentována je psychologie. Publikace má všechny znaky dobré učebnice: její struktura je logická, postupuje se od jednoduššího ke složitějšímu, průběžně jsou uváděny příklady, názornost je zvyšována četnými tabulkami a grafy, jež také přispívají k rozsahu knihy. Po stranách všech stránek nalezneme nejdůležitější pojmy a jejich vymezení, což zaujímá z hlediska grafického uspořádání téměř třetinu rozsahu učebnice. Všechny kapitoly mají jednotné uspořádání, každá končí souhrnem, kontrolními otázkami a doporučenou literaturou k dalšímu studiu.

Kritický pohled recenzenta se týká ohromného množství teoretických poznatků z psychologie a sociologie, jež si musí německý student medicíny osvojit – v tomto směru jsou kupříkladu rakouské učebnice střídmejší, více prakticky orientované a srovnatelné s našimi učebními texty. O významu psychologického přístupu k pacientům a jejich blízkým v lékařské praxi jistě nikdo nepochybuje, ovšem lze si představit, že studenty může „přiliš“ teoretické psychologie spíše odrazovat, než pro psychologický přístup získávat. Také zde téměř nenalezneme témata z oblasti lékařské etiky, již je u nás (1. lékařská fakulta UK v Praze) věnován samostatný předmět (na rozdíl od německy mluvících zemí) a z větší části je na naší fakultě vyučována i jako klinický předmět. Němečtí a rakouští studenti medicíny se s lékařskou etikou setkávají v podstatně menším rozsahu než studenti našich lékařských fakult, což je pozoruhodné zejména v souvislosti s historií těchto zemí.

**Při celkovém zhodnocení lze německou učebnici lékařské psychologie a lékařské sociologie rozhodně doporučit všem německy čtoucím zájemcům o tuto oblast – zejména učitelům lékařské psychologie, ale i učitelům klinické psychologie a klinickým psychologům. Poučení zejména o psychologii ve vztahu k medicíně v ní naleznou i lékaři v praxi.**

Jan Vymětal

128 00 Praha 2, Karlovo náměstí 40



## 14. evropský kongres o obezitě

Athény, 1.–4. června 2005

Letošní Evropský obezitologický kongres (ECO), pořádaný Evropskou společností pro studium obezity (EASO), hostily na začátku června řecké Athény, přesněji řečeno kongresové centrum Megaron, které je současně i athénskou koncertní halou.

Programový výbor dal letos větší prostor souhrnným přednáškám na úkor originálních sdělení. Šest plenárních tříčtvrtěhodinových přednášek odpovídalo šesti hlavním okruhům (tracks): 1. Základní biologie, fyziologie a genetika; 2. Epidemiologie a prevalence; 3. Tělesné, psychologické a sociální konsekvence obezity; 4. Obezita v dětství a dospívání; 5. Současná léčba obezity a nové směry a 6. Obezita a metabolický syndrom: základní vhléd.

Každé z těchto témat mělo dvakrát po třech třicetiminutových souhrnných sdělení a celkem 18 desetiminutových původních prací. Do tohoto systému poněkud vnesl zmatek páteční program ve čtvrtém sále, jehož bloky byly všechny označeny „W“, ale témata šla napříč výše uvedenými okruhy. Souhrnně lze uvést, že velká pozornost byla věnována dětské obezitě, velmi malá chirurgickému léčení otylosti a kupodivu poměrně malá i metabolickému syndromu. Ovšem půlhodinová přednáška prof. E. Ferranniniho „Obezita, inzulinová rezistence a ateroskleróza“ patřila k tomu nejlepšímu, co bylo možno na kongresu vyslechnout.

Zajímavé sdělení měla B. Heitmanová (Dánsko) o „nezávislém prospěchu z širších boků“. Metaanalýzou řady sdělení došla k závěru, že z hlediska zdraví existuje dolní hranice obvodu boků pro obě pohlaví s hodnotou 100 cm. Větší obvod však již nepřináší další výhodu. (Tato práce už byla citována na webovém serveru iDNES, ovšem značně nepřesně: čím širší boky, tím lépe!).

Tři sdělení pojednávala o pramlintidu, analogu pankreatického hormonu amylinu, který v experimentu snižoval ad libitum příjem potravy u diabetiků 2. typu a obézních osob, a o podobných výsledcích se syntetickým fragmentem peptidu YY (PYY<sub>3–36</sub>). Obě tyto látky mají však do terapeutického nasazení velmi daleko.

Program byl doplněn dvěma oceněnými sděleními mladých výzkumníků (M. Snijderové z Nizozemí o tělesném složení ve vztahu k riziku diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárních nemocí a Y. Linnéové ze Švédska o vztahu těhotenství k obezitě a metabolickým komplikacím v pozdějším životě) a přednáškou Fridricha Wassermanna, kterou letos přednesl Peter Arner na téma „Lipolytická variabilita u člověka: Příčina a následky“.

Součástí kongresu byla firemní symposia tradičních sponzorů:

společnost Sanofi Aventis měla dokonce dvě, obě s tématem břišní, resp. nitrobřišní obezity a výsledků série studií RIO (Rimonabant in obesity), společnost Roche obvyklý program o Xenicalu; nejvíce asi zaujalo sympozium společnosti Abbott o pozitivních kardiovaskulárních výsledcích léčby obezity, na kterém byla také prezentována nová kritéria metabolického syndromu podle Mezinárodní diabetologické federace.

I když se česká účast zdála poněkud slabší než v předchozích ročnících, čeští autoři se podíleli na 12 posterových sděleních, 4 ústních a na dvou zvaných půlhodinových přednáškách – doc. Hainer z Endokrinologického ústavu v Praze mluvil o farmakoterapii obezity a dr. Štich ze 3. lékařské fakulty UK v Praze byl spoluautorem přednášky „Nové aspekty metabolických regulací“, přednesené D. Langinovou z Francie. Zastoupeny byly práce experimentální (M. Pravenec, V. Křen a spol.), farmakologické (H. Farghali a spol.) i klinické (např. M. Kunešová a spol.).

Po loňských problémech s tištěnými abstrakty, resp. s rejstříkem, který musel být opraven a distribuován dodatečně, letos poprvé vyšla abstrakta jako supplementum časopisu Obesity reviews. Kromě toho bylo možno získat ve stánku SanofiAventis CD s kompletními abstrakty ve formátu pdf a s fulltextovým vyhledáváním.

Při celkovém hodnocení mohu být nařčen ze zaujatosti, ale ve srovnání nejen s loňským pražským kongresem, ale i s předcházejícími setkáními v Helsinkách, Vídni či Antverpách nepřineslo aténské ECO nic mimořádného. Tím nechci nijak snižovat odborný program. Šlo o standardní, dobře zvládnutou akci.

Počasí bylo v Aténách snesitelně horké a sály dobře klimatizované. Ovšem koncert populárního zpěváka slavných řeckých písní (Děti z Pirea, Řek Zorba a jiné), situovaný do nejošklivějšího sálu kongresového centra, byl prostě něco příšerného. Na tuhle produkci a la festival v Sopotech jsme u nás už našťásti zapoměli.

Příští rok se koná Mezinárodní obezitologický kongres v Sydney. Další, již 15. evropský obezitologický kongres bude v roce 2007 hostit Budapešť.

MUDr. Petr Sucharda, CSc.  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1  
e-mail: petr.sucharda@lf1.cuni.cz

## 35. European Society for Dermatological Research

Tübingen, 22.–24. září 2005

Ve druhé polovině září proběhl 35. meeting ESDR, nejvědeckější z vědeckých meetingů evropských dermatologů, který se tentokrát konal v Kupferbau Aule ve staroslavném Tübingenu. Místní, 500 let stará prestižní univerzita z roku 1447 pamatuje mnoho slavných jmen, jako je Johannes Kepler, Walther Kossel, Friedrich Hölderlin. Většina je zachována na uličních tabulkách nebo jako památná místa, např.

Miescherova laboratoř, kde v poměrně primitivních podmínkách byla objevena DNA. V současnosti by se na ulici mohl objevit zdejší rodák a současný papež Ratzinger a s ním také veliké množství mladých studentů ze všech koutů světa. Pobyt v Tübingenu mimo vědu nabízel mnoho k vidění, např. místní hrad nad Neckarem nebo cisterciánský klášter v Bebenhausenu, kde se odbýval slavnostní gala večer.

Nynější prezident ESDR Lars E. French i hlavní organizátor tūbingenského setkání Martin Rōcken si dali záležet na organizační stránce kongresu i na vědecké náplni. Odborný program byl skvělý, naplňoval beze zbytku současný vědecký pokrok na úrovni molekulární biologie, čímž se jako vždy odlišoval od jiných celosvětových podniků, které jsou spíše obrovským doškolovákem bez opravdu nových poznatků. Obojí je asi třeba, ale v ESDR se posluhač dotýká tepu současné a budoucí vědy.

Hlavních témat bylo hned několik. Především byl na programu melanoblastom a jeho velká malignita. Přítomnost vídeňské školy zaručila zbrusu nové informace o vakcinačních možnostech v terapii melanomu. Přitom se poněkud otfásla důležitost sentinelových uzlin. Byla však věnována pozornost funkci lymfatických uzlin obecně, zejména činnosti chemokinů při určení pracovní náplně aktivovaných T a B buněk. Jako vždy byly významné přednášky hostů. Imunologickým hostem byl Kurt Blaser, alergolog, či spíše „astmatolog“ z Davosu, který pomocí regulačních T buněk u včelářů, každoročně atakovaných jejich včelími chovanci, vysvětlil své názory na rovnováhu tolerance a imunity jako základu přežití živého organismu a poukázal také na možnost preventivní vakcinace. Každoroční přednáška k uctění Rudi Cormana, kterou tentokrát přednesl populární John Vorhees z Ann Arboru v Michiganu, zasy-pala posluchače novými informacemi o slunečním stárnutí. To podle Vorheese spočívá především na „napnutém“ nebo „relaxovaném“ fibroblastu. Je zajímavé, že když tento stav vidíte na elektronmik-

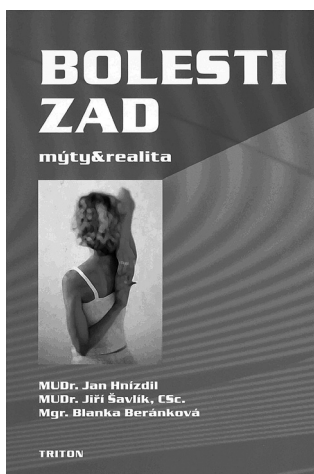
roskopických obrázcích, nejsou to pojmy nijak absurdní. Stejně fascinující byla i fotografie Johna Vorheese z přelomu šedesátých a sedmdesátých let 20. století, tedy z údobí Děti květín, na které byl ctihodný profesor Vorhees zastížen při přednášce s „máničkovým“ účesem. Přednášky běžely v několika souběžných sezeních, a proto není v lidských silách o všech referovat. A ani to není třeba, neboť souhrny jsou publikovány ve sborníku J. Invest. Dermatol., tedy jsou snadno dosažitelné.

Jako zajímavost lze vyzdvihnout přednášku nottinghamské skupiny, ve které je vyvracena pověra o nebezpečí chlupatých miláčků v domovech atopiků nebo hrozba narůstajícího počtu atopiků v celosvětovém měřítku. Obojí doloženo věrohodně. V terapii byly zdůrazněny makrolidy, dokonce v podobě samostatného sponzorovaného sympozia. Na něm münsterský Luger skvěle zdůraznil zbedněnost úřednických autorit, které se zatím s úspěchem snaží omezit věkový limit tohoto jedinečného léku pro kojenecký věk - aniž se zmínil o výjimečném nadání českých autorit v tomto ohledu.

Velice významné setkání dermatologické vědy bylo navštíveno početnými delegacemi Maďarů, Poláků, Ukrajinců. S lítostí je třeba podotknout, že pouze dvěma Čechy, z nichž byl ještě jeden internista. Možná proto se nám dermatologická věda tak trochu vyhýbá.

prof. MUDr. Pavel Barták, CSc.  
Centrum elektronové mikroskopie SZU  
186 00 Praha 8, Jirsíkova 4  
e-mail: pbartak@volny.cz

## KNIHY



Hnízdil, J., Šavlík, J., Beránková, B.:  
**BOLESTI ZAD: MÝTY A REALITA**

Praha, Triton, 2005, 230 s., cena 249 Kč. ISBN 80-7254-659-7.

Výrok věhlasného lékaře A. Huxleye: „Lékařská věda dosáhla takového pokroku, že nikdo na světě už není zdravý“, je i mottem kni-

hy věnované bolestem zad v komplexním psychosomatickém přístupu. Na příkladu jedné z nejčastějších zdravotních obtíží autoři upozorňují na obecný problém a fatální důsledky, jenž přináší mechanisticko-biologická a instrumentální orientace současné vědecké medicíny. Ta, ačkoliv pracuje s lidmi, dnes vykonává medicínu spíše „na lidech“, přičemž zcela ignoruje skutečnost, že i pacient je člověkem, žijícím svůj život v přirozeném světě. Tento zcela demotivující způsob medicínské praxe pak jen vytváří živnou půdu pro dravé prosazování zájmů medicínsko-farmaceutického komplexu a přispívá tak k hluboké krizi systému zdravotnictví.

Zcela stranou zájmu současné medicínské vědy přitom zůstává skutečnost, že denně přichází do lékařských ordinací více než osmdesát procent pacientů s bolestmi zad, jejichž příčinu se nepodaří objasnit ani těmi nejmodernějšími prostředky lékařské techniky. Stejně tak svízelná a neúspěšná je pak i následná léčba. Na jejich vzniku se totiž podílí řada faktorů ústících do chronického přetížení možností organismu, stresu, jehož synonymem je i sedavý životní styl, nedostatek aktivní regenerace, případně nadváha. Východiskem z těchto obtíží pak v drtivé většině případů není užívání léků a opakované návštěvy lékařských specialistů, nýbrž právě komplexní psychosoma-

tický přístup nalézající skutečné příčiny obtíží v životě pacientů, motivující je k využití vlastních zdrojů a k aktivnímu přístupu. Kromě zdůraznění nutnosti porozumění bolesti, jako důležitého ochranného mechanismu, autoři upozorňují i na nebezpečí spočívající v nezdůvodněném užívání analgetik a otevřeně varují před jejich vážnými nežádoucími účinky, stejně jako před iluzí, vkládanou v „zázračné“ prostředky kloubní výživy. Na několika kazuistikách pak demonstrují, jaký význam pro správnou diagnózu i léčbu má partnerský vztah lékař – pacient, jejich vzájemná kvalitní komunikace a zasazení zdravotních obtíží do složitých souvislostí pacientova životního příběhu.

Kromě části teoretické, věnované prevenci, včasné diagnostice a léčbě, publikace obsahuje i doporučení konkrétních pohybových programů, kompenzačních cviků a úpravy životního stylu.

**Kniha je projektem v současné době unikátním mimo jiné i v tom, že se na jejím vydání, inzerci či jiným způsobem, nepodílel žádný výrobce léků nebo zdravotnické techniky. Díky tomu se podařilo vytvořit publikaci zcela „ekologickou“, sloužící výlučně ku prospěchu samotných pacientů.**

Zoran Nerandžić  
Městská nemocnice Litoměřice, Žitenická 18

## OSOBNÍ ZPRÁVY

## VZPOMÍNKA NA IMUNOGENETIKA PAVLA IVANYIHO

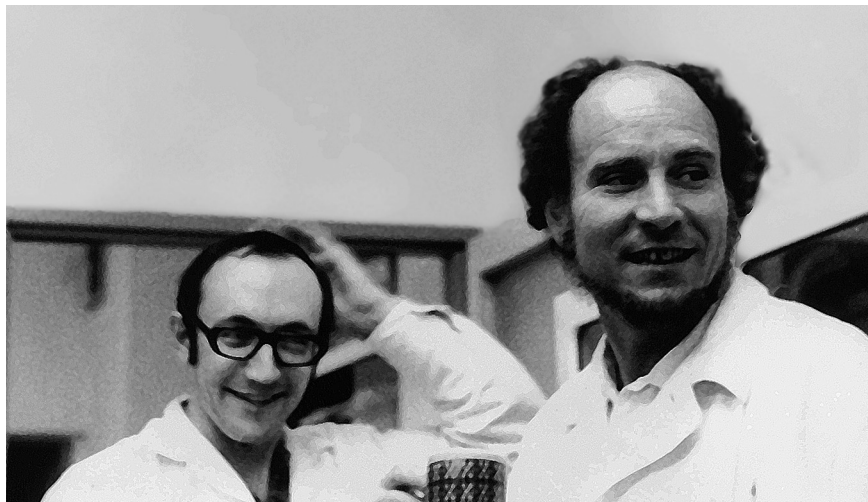
(19. 4. 1933 – 22. 7. 2005)

Během jednoho prázdninového týdne 2005 zastihla naší odbornou a kulturní veřejnost nepřijemná zpráva o úmrtí Pavla Ivanyiho (19. dubna 1933 – 22. července 2005) a ministra kultury Pavla Dostála (25. února 1943 – 24. července 2005). Není smyslem srovnávat tyto Pavly, i když by zde byly určité analogie, a tak alespoň pár pozvánek k prvnímu z nich – MUDr. Pavlovi Ivanyiimu. Když jsem byl přijat do Ústavu experimentální genetiky ČSAV, který tehdy vedl prof. Milan Hašek, postupně jsem se dostával do odborného kontaktu s ním. Zajímaly mě otázky kolem transplantačních antigenů a Pavel byl jeden z jejich hlavních znalců. Stál spolu s profesorem Dossetem z Francie u kolébky jejich objevů. Jeho život byl v komunistickém prostředí plný zvrátů, a tak jsem se vůbec nedivil, když zůstal v zahraničí, podobně jako jeho bratr Jura či celá řada dalších vědců, jako byli E. Skamene, J. Klain, J. Černý, E. Lotzová, J. Balcarová, P. Démant a jiní. Stát neměl zájem o odborníky, kteří měli kontakt na západ, o špičky vědy nedovedl zvrhlý komunistický režim pečovat, a tak bylo jen otázkou času, kdy k tomu dojde. V té době se celé řadě lidí zdálo, ať už to byli špičkoví sportovci či umělci (I. Lendl, M. Navratilová, J. Tříška, W. Matuška, M. Forman a jiní), že se v našem státu dá těžko žít.

Po vědecké dráze byl Pavel Ivanyi spolu s Petrem Démantem alfa i omega v mé vědecké dráze. S nimi jsem se setkával na různých seminářích i obědch a začínal jsem s nimi vést diskuzi o transplantačních antigenech. Vzpomínám si, jak si už tehdy Pavel lámal hlavu, k čemu že ty antigeny vlastně jsou a proč je u nich takový polymorfismus. Vždyť by bylo pro přírodu daleko lepší, kdyby tyto antigeny vůbec neexistovaly.

U Pavla jsem obdivoval dar jít k jádru věci a nerozptylovat se zbytečnými malichernostmi. Přesvědčoval mě, že význam antigenů bude mít klinické i diagnostické dopady, a tak jsem po obhajobě kandidátské práce na téma „Transplantační antigeny“ uvažoval, zda mám přijmout jeho nabídku a začít pracovat v Thomayerově nemocnici v typizaci HLA systému. Nakonec jsem se rozhodl pracovat v Ústavu hematologie a krevní transfuze na výzkumu leukémií, který tehdy vedl prof. MUDr. J. Libánský.

Ale Pavel Ivanyi měl původně zájem také dělat hematologii, kde HLA systém je v transplantačním programu vlastně základním. Na Pavla mám celou řadu vzpomínek, a tak uvádím alespoň tři z nich:



Pavol Ivanyi (vpravo) se svým spolupracovníkem dr. Petrem Démantem v Ústavu experimentální genetiky ČSAV v Krči.  
Snímek poskytl dr. Věra Cukrová z ÚHKKT.

1. Jednou za mnou přišla sekretářka Luďka Vyhňáková, abych ji pomohl přečíst nějaká slova v rukopise Pavlovy publikace, a říkala: „... začíná v angličtině, pak přechází na slovenštinu a češtinu, pak pokračuje maďarsky a nakonec mi tady udělá poznámku ... Ludko to dopište, to už víte“. Věděl, co kdo zná a v čem mu může být nápomocen.

2. Když jsem sepsal kandidátskou práci na téma „Transplantační antigeny“, tak jsem s dr. Lengerovou diskutoval jak psát některé genetické pojmy. Po těchto diskuzích jsem potkal Pavla a ptám se: „Prosím Tě, Pavle, řekni mi, jak třeba píšeš ...?“ A on mi říká: „Co blbneš, o co se ti jedná?“ A já na to, že jdu od dr. Lengerové, kde jsme se dohadovali, jak se píše třeba „histokompatibilní – bilitní, crossingover, atd.“ a ona nebyla líná, volala do Ústavu pro jazyk český a utvrzovala se, jak se to správně píše. A Pavel mi svérázně odpověděl: „Vaše starosti bych chtěl mít. Na to se můžeš vykašlat!“

3. Jednou jsme měli v rámci ústavu fotbalové utkání Dejvice versus Krč. Pavel najednou zjistil, že situace je nepřehledná. Postupně zapojil do hry všechny náhradníky, abychom měli co nejvíce hráčů na hřišti, tím získali převahu a zvítězili. Pavel byl velký stratég, a to nejen ve vědecké práci.

O Pavlovi by se dalo napsat mnoho a je jen škoda, že již není mezi námi. On vlastně není mezi námi dlouhou dobu, protože před časem zůstal v Holandsku. Nemohl se smířit s komunistickým režimem a jeho výdobytky, které jej značně limitovaly v jeho práci. Za ním odešel i jeho žák, nadějný vědec, Petr Démant. Když se po sametové revolucii uvolnilo místo ředite-

le v Ústavu hematologie a krevní transfuze, informoval jsem Pavla a lákal ho: „Pojď dělat ředitele na ÚHKKT“. Ptal se, co je pro to nutné udělat. Poslal jsem mu informaci, které dokumenty jsou vyžadovány pro konkurzní řízení. Bohužel, Pavel se konkurzu nezúčastnil. Mnohokrát jsem si říkal, že je to škoda, protože měl výborné nápady, ale byl také skvělým organizátorem.

Bohužel stejně jako Pavla Ivanyiho odsunul komunistický systém mnoho ostatních schopných odborníků a škody, které tím způsobil, už nebudou nikdy napraveny. I když měl Pavel časem nějaké výzkumné aktivity s Ústavem hematologie a krevní transfuze, do své vlasti se již znovu nepřestěhoval. Často sem jezdil, měl i přednášky, ale již neměl zájem zde znovu budovat svoje zázemí.

Co říci na závěr? Stát ztratil mnoho vynikajících jedinců, za které se velmi těžko hledala náhrada. Pro ty, kteří museli z nejrůznějších důvodů emigrovat, to byla často krutá zkušenost a pro národ těžká ztráta.

Ve srovnání s Pavlem Dostálem měl Pavel Ivanyi mnohem těžší postavení a větší existenční problémy. Podle mého názoru ve světě více dokázal. Ale takové pocty jako P. Dostálovi se mu nedostalo. A tak i pohřeb měl v Holandsku.

dr. Kristian Koubek  
Ústav hematologie a krevní transfuze  
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1  
e-mail: koubek@uhkt.cz

Vzpomínka na dr. P. Ivanyiho byla zčásti podporována z VZ 3237/3601 MZD ČR.



## ZEMŘEL PROFESOR SIR RICHARD DOLL – EPIDEMIOLOG, KTERÝ NENÁPADNĚ ZACHRÁNIL PŘES MILION ŽIVOTŮ

(28. 10. 1912 – 24. 7. 2005)

### Změna koncepce oboru epidemiologie

Dnes se zdá absurdní, že na vztah cigaret a rakoviny plic se přišlo až po padesáti letech boomu kouření, v roce 1950. Tabákový kouř byl podezříván už od dvacátých let 20. století. Ale patologům se tehdy nepodařilo vyvolat rakovinu kůže u myši, které potírali dehtem z tabákového kouře. Tato metoda testování kancerogenity byla představena v roce 1919: Dobrých dvacet třicet let se pak lékaři domnívali, že identifikovat příčinu rakoviny lze nejlépe aplikováním podezřelých látek na myši kůži.

V první polovině 20. století se nezdálo kouření být nějakým zvláštním zdravotním problémem a nikoho nenapadlo, že tabáková epidemie bude největší epidemií století s větším počtem obětí než obě světové války dohromady. Ve třicátých a čtyřicátých letech proběhlo několik jednoduchých studií v Německu, ale jejich metodika byla velmi nepřesná. Například v jedné studii zjistili, že průměrný věk pacientů s rakovinou je 54 let a tak zkoumali 54leté. Také americká studie z roku 1950 došla ke stejnému závěru, nebyla však metodicky úplně jasná (1).

První, komu se podařilo s jistotou exaktně prokázat, že „kouření je podstatnou příčinou rakoviny plic“, byl v roce 1950 mladý epidemiolog Richard Doll (2).

Od dětství jej fascinovala matematika a přesné výpočty, v té době ale nebyla matematika oborem, kterým by se mohl uživit. Jeho otec byl lékař, a tak se mladý Doll nakonec po vystudování medicíny věnoval lékařské statistice.

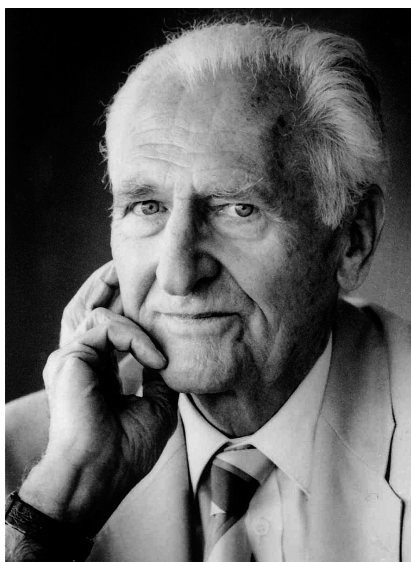
Právě o exaktní výpočty se opíral ve svých revolučních epidemiologických závěrech: Do té doby se totiž tento obor zabýval prakticky jen infekčními nemocemi. V případě rakoviny a dalších chronických nemocí zaváděl právě Doll jiný přístup, porovnával osoby s nemocí a bez ní, nejruznější faktory jejich životního stylu, prostředí i genetiky, a snažil se o objektivitu a eliminaci možných chyb a zkreslení, jako například souvislosti mezi jednotlivými riziky: Rakovina plic byla častější u těch, kdo konzumovali víc alkoholu – ale přitom právě kuřáci víc pili.

### Kdepak cigarety – asfaltování silnic a výfuky!

Jeho tým se v roce 1949 vyptával pacientů s rakovinou plic na spoustu souvislostí, především na to, jestli pracovali na silnicích. Doll totiž byl v té době sám kuřák a příčinu rostoucího výskytu rakoviny plic viděl hlavně v asfaltování silnic a vdechování výfukových plynů. Sám byl překvapen, když viděl, že s rakovinou plic nesouvisí auta, ale kouření.

Jeho tým si svými výsledky mohl být jist. Navíc si je ověřili i v jiných zemích: Tam, kde se hodně kouřilo, byl i vysoký výskyt rakoviny plic.

Doll čekal bouřlivou reakci, až článek v *British Medical Journal* (1950) vyjde – nic se ale nestalo. Téměř nikdo totiž nevěřil, že ciga-



rety by opravdu mohly způsobovat rakovinu plic. Trvalo ještě 7 let, než se britská vláda oficiálně dotázala MRC (Medical Research Council) na názor, zda něco takového skutečně může být pravda. Výsledkem byla tiskovka, kterou svolal ministr zdravotnictví. Když oznámil, že kouření cigaret bylo opravdu příčinou vzestupu rakoviny plic, držel v ruce zapálenou cigaretu.

Proč to docházelo i samotným lékařům tak pomalu? V té době platily Kochovy postuláty, jeden z nich zněl, že vyvolávající organismus se musí najít v každém případě onemocnění. Tenkrát se nevědělo, že se to nedá aplikovat na neinfekční epidemie, a tak lékaři argumentovali: „Kouření to nemůže být, protože jsem viděl případ rakoviny plic u nekuřáka.“ Doll ale netvrdil, že kouření je *jediná příčina rakoviny plic*, ale že je to *podstatná příčina*. To, že chronické nemoci mají příčin i celou řadu, jsme teprve museli pochopit.

### Pokusnými králiky sami britští lékaři

Jak tedy přesvědčit ostatní? Protože první studii téměř nikdo nevěřil, nezdálo se autorům vhodné ji opakovat. Rozhodli se jít na to jinak: popsat životní styl určité skupiny lidí a předpovědět, kdo z nich onemocní rakovinou plic. Vybrali si britské lékaře, hlavně proto, že byli snadno dostupní (registrovaní). Plánovali je sledovat 5 let. Za dva a půl roku měli 37 úmrtí na rakovinu plic, ani jedno u nekuřáka, zato vysoký výskyt u silných kuřáků. Souvislost byla jasná. Volba sledovat právě lékaře byla šťastná z více důvodů. Jednak rychleji pochopili, co studie znamená, a hlavně to viděli sami na sobě: Proboha! Kouření zabíjí lékaře, to musí být opravdu vážné. A mnoho z nich po publikaci prvních výsledků také přestalo kouřit (dnes je mezi britskými lékaři méně než 3 % kuřáků).

Nakonec sledoval Doll svou populaci lékařů 50 let, od roku 1951 do roku 2001 – je to nejdelší prospektivní epidemiologická studie na světě. Na první oslovení odpověděly více než dvě třetiny (34 439 lékařů). Postupně jim rozesílal dotazníky ještě v letech 1957, 1966, 1971, 1978, 1991 a naposledy v roce 2001. Odpovídalo 94–98 % dotázaných (3–8).

Ve studiích britských lékařů v letech 1951–1971 byl rozdíl v délce života kuřáků

a nekuřáků 5 let (6), po dalších 20 letech již 8 let (7) a poslední studie (8) konstatuje ztrátu 10 let života u britských lékařů-mužů, kteří kouří, ve srovnání s celoživotními nekuřáky.

Doporučovat někomu přestat kouřit nebylo před 50 lety vůbec samozřejmé. Sám Doll to ještě 30 let po roce 1950 nikomu neradil, i když sám přestal kouřit hned potom, co viděl své první výsledky. Ani jeho dvě děti se kouření nevyhnuly, syn byl kuřákem od 12 do 16 let, dcera přestala až ve 30.

### Globální dopad

Zajímavá byla reakce šéfů tabákového průmyslu. Do té doby na rozdíl ode dneška skutečně nevěděli, že vyrábějí smrtící zboží a výsledky je šokovaly, někteří od tabákového průmyslu odešli. Dnes to ovšem výrobci velmi dobře vědí a investují mnoho peněz do sofistikovaného zakrývání a popírání výsledků vědy. Klíčový je jasný průkaz vlivu pasivního kouření na zdraví, do jehož zpochybnění investovali miliony dolarů.

Kuřáci (muži i ženy) ve Velké Británii, kteří zemřeli v roce 2000, by mohli žít o 12 let déle, kdyby nekouřili (v ČR o 15 let). Tato a další data stejně jako podrobná metodika výpočtů mortality ve vztahu ke kouření je uvedena v publikaci *Mortality from Smoking 1950–2000 in Developed Countries* (9, update z roku 2004 je na webu včetně powerpointových snímků ke stažení, viz literatura). Stejně nejsou ani nejčastější příčiny těchto úmrtí. Ačkoli v rozvinutých zemích převažují kardiovaskulární nemoci (9), v Číně jsou to nádory (10) a v Indii překvapivě tuberkulóza (11).

Profesor lékařské statistiky univerzity v Oxfordu Richard Peto se stal Dollovým spolupracovníkem od sedmdesátých let – viz jejich společné publikace. Společně za ně také byli oba povýšeni do šlechtického stavu – Doll za svá průkopnická zjištění, Peto za výpočty mortality způsobené tabákem pro většinu zemí světa.

Vraťme se ale k padesátiletému sledování britských doktorů. Ve studii najdeme další zajímavosti – například skupinu lékařů narozených kolem roku 1920. Obecně platí, a to i pro padesátileté sledování britských lékařů, že kouření zdvojnásobuje riziko předčasného úmrtí (každý druhý kuřák zemře předčasně proto, že kouří). U lékařů narozených v roce 1920 však bylo riziko předčasného úmrtí trojnásobné. Vysvětlením je asi fakt, že tito muži se ve čtyřicátých letech dostali do války a v britské armádě se fasovaly cigarety zdarma – mohli tedy kouřit (a jistě kouřili) neomezeně.

Právě opožděný dopad kouření na mortalitu či morbiditu je příčinou toho, že se intenzivně kouřilo padesát let, než se objevily první důkazy o rakovině plic u mužů. Studie britských lékařů ukazuje, že masivní kouření mládeže se celostátně projeví na národních zdravotních statistikách po padesáti letech. Britští lékaři, narození v prvních dekádách 20. století, se tak stali první populací na světě, na níž mohly být následky kouření sledovány přímo.

Ukázalo se také, jak se prodlužovala průměrná délka života, ovšem jen u nekuřáků: pravděpodobnost dožít se věku 70–90 let byla v padesátých letech 20. století (= tedy u lékařů narozených kolem roku 1870) 10 % (kuřáci) versus 12 % (nekuřáci), v devadesátých letech



20. století 7 % versus 33 % (tedy u lékařů narozených kolem roku 1910).

Dalším důležitým zjištěním je fakt, že přestat kouřit v jakémkoli věku znamená vždy snížení rizika – i když samozřejmě platí, že čím dříve se přestane, tím nižší bude riziko. Ti, kdo přestali kouřit v 60, 50, 40 nebo 30 letech, se vyhnuli ztrátě 3, 6, 9 nebo respektive 10 let – jinými slovy, přestal-li sledovaný britský lékař kouřit do 30 let, vyhnul se téměř veškerému riziku předčasněho úmrtí v důsledku kouření. Může to souviset s tím, že tehdy si první cigaretu zapalovali mnohem později než dnes, většinou po 20. roce. Také je dobré připomenout, že celá studie nehodnotila pasivní kouření (o jeho vlivu víme teprve od osmdesátých let 20. století!), tedy celoživotní nekuřáci mohli být významně exponováni pasivnímu kouření. Fakt, že přestat kouřit se vyplatí, na sobě úspěšně demonstroval i sám Doll. Zemřel v roce svých nedožitéch 93. narozenin.

#### Nejdelší prospektivní studie na světě

Unikátní není jen tato padesátiletá prospektivní studie sama o sobě, ale i fakt, že v prestižním časopise vyšel článek o ní přesně po padesáti letech a navíc se stejným prvním autorem. Tvrzení, že zachránil víc než milion životů (to byl titul BBC po jeho úmrtí), není nijak přehnané. Jen ve Velké Británii kouřilo před padesáti lety 80 % populace, dnes jen 23 %. A vědomosti se šíří mezinárodně. Také současný systém léčby závislosti na tabáku v UK, do něhož tamní vláda investuje *desítky milionů liber ročně*, jistě souvisí s Dollovým celoživotním dílem.

Měla jsem tu čest se s ním setkat dvakrát, pokaždé díky British Medical Association (BMA). Naposledy to bylo v říjnu 2004 v Edinburgu, kde dvaadvadesátiletý Doll přednášel spatra, vesele a napínavě. Pokud

máte chuť, můžete si jeho přednášku přehrát nebo si objednat DVD; video je volně na webu Tobacco Control Resource Center při BMA, [www.doctorsandtobacco.org](http://www.doctorsandtobacco.org) (DVD se jmenuje Doctors and Tobacco the Masterclass). Byl také báječný společník, s přehledem o současném dění a s jasnými názory. Říkal tehdy, že by se rád podíval do Prahy a na mé pozvání poznamenal: „But do it quickly!“ Je mi moc líto, že jsem to nezorganizovala dost rychle.

Na závěr dovolte jeho citát z roku 1999 (12): „Nejvíce fascinujícím objevem medicíny dvacátého století byl fakt, že tolik nemocí a utrpení je způsobeno kouřením. Poněkud méně fascinující je fakt, že tomu věnujeme tak málo pozornosti“.

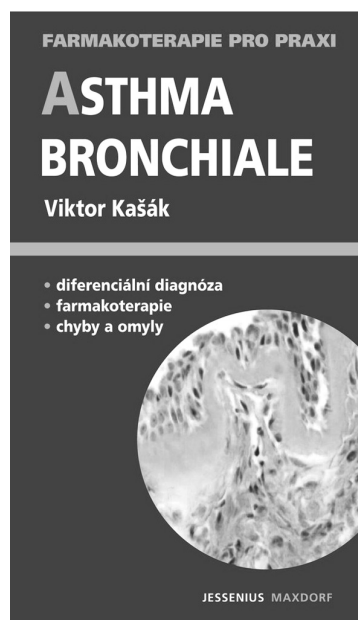
#### LITERATURA:

1. Wynder, E. L., Graham, E.A.: Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma. JAMA, 143, 1950, s. 329-336.
2. Doll, R., Hill, A. B.: Smoking and carcinoma of the lung. BMJ, 1950, 221, s. 739-748.
3. Doll, R., Hill, A., B.: The mortality of doctors in relation to their smoking habits. Early report. BMJ, 228, 1954, s. 1451 až 1455.
4. Doll, R., Hill, A., B.: Lung cancer and other cause of death in relation to smoking. A second report on the mortality of British doctors. BMJ, 233, 1956, s. 1070-1076.
5. Doll, R., Hill, A., B.: Mortality in relation to smoking: ten years @ observation of British doctors. BMJ, 248, 1964, s. 1399 až 1410, 1460-1467.
6. Doll, R., Peto, R.: Mortality in relation to smoking: 20 years@ observation on male British doctors, BMJ, 273, 1976, s. 1525-1536.
7. Doll, R., Peto, R., Wheatley, K. et al.: Mortality in relation to smoking: 40 years@ observations on male British doctors. BMJ, 309, 1994, s. 901-911.
8. Doll, R., Peto, R., Boreham, J., Sutherland, I.: Mortality in relation to smoking: 50 years@ observations on male British doctors. BMJ, 2004, 328, s. 1519. (Celý článek volně ke stažení přes [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov))
9. Peto, R., Lopez, A. D., Boreham, J. et al.: Mortality from smoking in developed countries 1950-2000: Indirect estimates from national vital statistics. Oxford University Press, 1994 (2004 update na [www.ctsu.ox.ac.uk](http://www.ctsu.ox.ac.uk), volně ke stažení včetně grafů a powerpointových prezentací)
10. Liu, B. Q., Peto, R., Chen, Z. M. et al.: Emerging tobacco hazards in China: 1st retrospective proportional mortality study of one million deaths. BMJ, 317, 1998, s. 1411-1422.
11. Gajalakshmi, V., Peto, R., Kanaka, T. S., Jha, P.: Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43,000 adult male deaths and 35,000 controls. Lancet, 362, 2003, s. 507-515.
12. Doll, R.: Tobacco: A Medical History. J. Urban Health, 76, 1999, s. 289-313.

MUDr. Eva Králíková, CSc.

Ústav hygieny a epidemiologie a III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
128 00 Praha 2, Studničkova 7  
e-mail: [eva.kralikova@lf1.cuni.cz](mailto:eva.kralikova@lf1.cuni.cz)

Foto archiv Sira prof. Richarda Dolla



## ASTHMA BRONCHIALE

Viktor Kašák

Asthma bronchiale patří svými medicínskými i společenskými důsledky k nejnámějším nemocem současnosti. Pohled na astma a jeho terapii se v této době podstatně mění. Je k dispozici řada velmi účinných léků, jejichž správné podávání dokáže nemoc velice příznivě ovlivnit. I přes popularitu, které se této nemoci dostává, se v našich ordinacích nadále velmi často setkáváme s pacienty, jejichž astma není správně a dostatečně léčeno a kteří mají vinou nestabilní nemoci mnohdy zbytečně sníženou kvalitu života.

Vydal Maxdorf v roce 2005, ISBN 80-7345-062-3, formát 110 x 190 mm, brož., 148 str., cena 195 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu:  
Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31,  
120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: [nts@cls.cz](mailto:nts@cls.cz)

## KNIHY

**Koukolík, F.:  
MOZEK A JEHO DUŠE**

*Praha, Galén, 2005, třetí rozšířené a přepracované vydání, 264 s. ISBN 80-7262-314-1.*

Bylo by nošením sov do Athén psát o kvalitách jednoho z našich nejlepších popularizátorů medicíny a psychoneurofyziologie. Je obdivuhodné, jaký široký intelektuální záběr jeho mozek zvládá a přitom F. K. zůstává skromným, v osobním jednání zdrženlivým člověkem. Více takových jedinců by naše společnost moc a moc potřebovala.

Již třístránkový úvod je počítkem si přečíst. Vyjadřuje autorovo krédo o naší existenci, její složitosti, vlivu genetiky a prostředí na naše „jáství“.

Ale k věci: Kniha je psána „pro vzdělané laiky“ a předpokládá nejméně středoškolské vzdělání a řádnou dávku touhy po vědění a trpělivosti vstřebat řadu „odborných“ termínů, z nichž některé jsou méně obvyklé – jako kupř. „těleso svorové“ pro latinské corpus callosum, největší a nejdůležitější propojení našich mozkových hemisfér. Z celého textu vyzařuje obrovská znalost a moudrost autorova. Je patologickým anatomem, histologem, vede referenční laboratoř v České republice pro diagnostiku spongiformních encefalopatií u lidí, což je pro diagnostiku tzv. Creutzfeldt-Jakobovy nemoci velmi aktuální v době, kdy počet případů „nemoci šílených krav“ u nás stále stoupá a riziko alimentárního přenosu na člověka se nedá absolutně vyloučit. Nejvíce přitahující pro Františka Koukolíka jsou otázky lidského chování a jejich anatomofyziologický podklad v mozkové hmotě. Nikde neskouzává do filozofování a drží se mnoha neurofyziologických pramenů, zejména experimentálních, opírajících se o nejmodernější metody funkční magnetické rezonance, pozitronové emisní tomografie a dalších, které umožňují neinvazivně sledovat „duševní pochody“ u bdělých a spolupracujících subjektů. Na konci skvělé knihy je velmi obsáhlý seznam internetových literárních pramenů. V textu nechybějí převzaté kazuistiky nemocných s nejrůznějšími poruchami z oblasti řeči, emocí, učení, paměti, drogové závislosti a chování včetně antisociálních poruch osobnostních u „duševně zdravých“ vrahů. Právě krátká kapitola o nálezů snížení utilizace glukózy u nich – zejména v bazálních oblastech frontálního laloku a její kory – jak F. Koukolík zdůrazňuje – vyžaduje požadavek nutné opatrnosti při jejich výkladu. Nelze nezpomenout zajímavou knihu brněnského farmakologa prof. Štefľa o výrobě „šťastných blbců“ aplikací proteolytických enzymů do mozku nenapravitelných vrahů. Autor recenze respektuje spravedlivě požadavky civilizovaného světa o nepřijatelnosti trestu smrti, ale má osobní představu, že jednou – zřejmě v neblízké budoucnosti – bude možné chemicky a „nedestruktivně“ ovlivnit nenapravitelně nebezpečné mozky jedinců, kteří způsobili jednotlivé i maso-

vé tragédie lidstva. Není těžké si představit, či mozky má recenzent na mysli – jen je včas rozpoznat a najít v demokratické, nestádní společnosti sílu se s tímto eticky choulostivým problémem začít srovnávat.

*Několik poznámek klinického neurologa*

Koukolíkova kritičnost k cytoarchitektonickým mapám klasiků neuropatologie – Brodmannovy, ekonomovy – Koskinasovy a dalších – pramení z obrovského pokroku díky moderním technikám soudobých neurovědních oborů. Ukázaly totiž velkou individuální variabilitu, když se experimentátor věnuje analýze detailů. Právě tato zjištění ukazují na obrovskou kapacitu neuronální sítě, zapisující potřebné procesy. Na některé „neurologické poruchy“ není jednotného názoru. Patří sem například prosopagnózie, konstruktivní apraxie a J. K. apraxii bych si dovolil doplnit důležitost funkce corpus callosum, kde propojení čelních, exekutivních laloků může vést k motorické apraxii, střední části k tzv. ideomotorické a zadní k ideatorní apraxii, blízké k aprax-agnózií. Amúzií je věnováno jen 8 řádků. Jde však o fascinující problematiku, zaměřenou na současnost množství vědců – neurofyziologů, studujících latence vzruchů na synapsích, zpoždování atd. Autor zřejmě usoudil, že tato kapitola je natolik složitá, že by ji laik jen těžko chápal. Ale zdůraznění, že u amúzií důležitou roli hraje řečově nedominantní hemisféra (rozpoznávání absolutní výšky tónů) a že jinak je pro múzií nezbytná velmi složitá spolupráce obou hemisfér, je třeba doplnit. Prosodii se autor věnuje podrobněji a upozorňuje na její složitost. Ke kapitole o bilinguálních jedincích lze doplnit nové zajímavé údaje, že zobrazovací metody u jednovaječných dvojčat dvojjazyčně vychovávaných od útlého dětství (např. ve švýcarských kantonech) ukazují „rozsvěcování“ v místech kortexu identických pro jeden pojem, prezentovaný dvěma různými slovy. Slova dalších jazyků pak jsou „zapsány“ do dalších míst! Dobře to vysvětluje „překládání v mysli“ při používání cizích jazyků, které neovládáme dokonale a i klinické zkušenosti disociovaných afázií pro různé jazyky atd. V nesmírně zajímavé kapitole o pěti předpokladech vzniku jazyka si autor poněkud protiřečí: Uvádí, že „lidská komunikace je záměrná. Komunikace zvířat pravděpodobně není“. Třeba připomenout racionální chování necvičených delfinů, které lze těžko vysvětlit jen „instinktem“. K tomuto problému se vrací ve statí o jazyku v širokém slova smyslu a konstatuje, že hypotetický abstraktní vnitřní lingvistický výpočetní systém je záležitostí čistě lidskou, čímž je věc vysvětlena.

V pojednání o Parkinsonově nemoci správně uvádí, že nemocní dělají dojem duševně nemocných. Je to dáno zpomalením jejich pohybových funkcí a některých řídicích procesů – iniciace pohybu, poruchy prozodie a snad i vnímání času (podle některých zjištění naší extrapyramidové poradny) tedy nikoliv „duševních“ funkcí. Demence se vyskytuje jen asi u 1/3 nemocných.

V otázce pravého a levého mozku velmi správně zdůrazňuje, že mezi praváctvím a levá-

ctvím je plynulý přechod a zasvěceně probírá řečovou dominanci. Je třeba se ale dotázat, zda v tisku není chyby. Na A. Rodinově sousoší „Polibek“ je jasné otáčení hlavy doleva. Podle recenzentových zkušeností u čistých „praváků“ se lidé např. při zkoušce chůze II (při zavření očí a otočení) otáčejí za levým ramenem. Ve sportovní gymnastice praváci metají kola odbočmo na koni na šíř proti směru hodinových ručiček, obrat ve stojí o rukou „točí“ za levým ramenem. Opačný směr jsme lidově označovali jako cvik „na chlupatou“ a bylo třeba se ho usilovně učit. V textu je podle recenzenta zaměněna strana levá za pravou. Autor uvádí, že v mozečku se nachází přibližně polovina neuronů celého mozku, což se recenzentovi nezdá pravděpodobné. Součinnost mozečku na procedurální paměti, aktivace pravé mozečkové hemisféry při aktivitě Brocaova řečového centra je prokázána, nicméně neurochirurgové dětí i dospělých tvrdí, že mohou resekovat „beztrestně“ značnou část jedné poloviny mozečku (např. při operacích velkých neurinomů akustiku, aby se vyhnuli hmoždění mozkového kmeně). Ještě snad jedna drobnost ke kapitole o syndromu rozštěpeného mozku. Každá s hemisfér má „svou paměť“, pacient pravák po kalozotomii je schopen levou rukou natočit matku na šroub, nedovede to však pojmenovat. Na obrázku 52 na straně 131 je zaměněno pořadí vln na EEG, kde nejpomalejšími jsou vlny delta, nikoliv theta.

Skvělá kapitola je o sociálním mozku. V kapitole o schizofrenii bych rád upozornil na jedno naše pracoviště (Psychiatrické centrum v Praze), které ukazuje na možnost pravdivosti pracovní hypotézy, že lidé s málo vyjádřenou hemisferální dominancí inklinují k onemocnění schizofrenií.

Koncová část knihy je stejně vynikající jako její úvod. Třeba se zmínit o prionových onemocněních, ve kterých je F. Koukolík uznávaným odborníkem. Srozumitelně vysvětluje rozdíl mezi „hodným, fyziologickým prionem“ a „zlým“, prionopatie vyvolávajícím proteinem, v jehož terciální konformaci 42 % tvoří nedegradovatelná, pravotočivá šroubovice (beta helix), typická pro amyloid. Fyziologicky se pravotočivá šroubovice u proteinových makromolekul vyskytuje výjimečně – např. u některých kolagenů. F. Koukolík upozorňuje na zajímavé otáčení šplhavých rostlin doprava právě v části knihy, věnované laterální mozku. Upozorňuje, že některé stavební bílkovinné kameny rostlin, jsou-li pravotočivé, vedou k tomu, že se jejich produkty stávají prudkými jedy! Způsob, jakým v neuronech autokatalyticky proteázám rezistentní prion přeměňuje ten „hodný“, geneticky naprogramovaný a stále nově vytvářený, je nejasný.

**Summa summarum, kniha určená laikům přináší cenné informace i odborníkům-přirodovědcům, lékařům i dalším a lze ji jen doporučit k prostudování a posouzení vlastního „jáství“.**

*Jiří Tichý*

## ZPRÁVY

**SPOLEK  
LÉKAŘŮ ČESKÝCH V PRAZE**

pořádá v listopadu a prosinci 2005  
pravidelné přednáškové večery s diskuzí.  
Začátek je vždy v 17 hodin v Lékařském  
domě v Praze 2, Sokolská 31.

**7. LISTOPADU 2005**

Přednáškový večer Psychiatrické kliniky  
1. LF UK a VFN v Praze,  
přednosta prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.

**Vondráčkův večer**

**Večer ke 110. výročí narození prof. MUDr.  
Vladimíra Vondráčka, DrSc.**

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.  
1. J. Raboch: Úvod (5 min)  
2. P. Zvolský: Myšlenky a dílo prof. Vondráčka  
ve vztahu k vývoji současné psychiatrie  
(15 min)  
3. J. Raboch: Antidepressiva v teorii a peraxi  
(15 min)  
4. P. Pavlovský: Paranoidní syndrom (15 min)  
5. H. Papežová: Nové otázky a jejich řešení  
u poruch příjmu potravy (15 min)  
Diskuze

**14. LISTOPADU 2005**

Přednáškový večer Ústavu patologie 1. LF UK  
a VFN,  
přednosta prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc.,  
spolu s Gynekologicko-porodnickou klinikou 1.  
LF UK a VFN,  
a Ústavem biologie a lékařské genetiky  
1. LF UK a VFN

**Šiklův večer**

**Klinicko-patologická spolupráce  
v diagnostice komplikací těhotenství  
a v prenatální diagnostice**

Koordinátor: prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc.  
Přednášející: I. Vítková, L. Pláničková, Z.  
Hájek, P. Calda, A. Panczak  
Diskuze

**21. LISTOPADU 2005**

Slavnostní večer Univerzity Karlovy –  
k 17. listopadu,  
rektor UK prof. Ing. Ivan Wilhelm, CSc.

**Univerzita Karlova – přehled mezinárodní  
spolupráce za poslední období**

Koordinátor: prof. MUDr. Josef Stingl, CSc.,  
prorektor UK v Praze  
Diskuze

**28. LISTOPADU 2005**

Přednáškový večer 3. chirurgické kliniky  
1. LF UK a FN Motol,  
přednosta prof. MUDr. Pavel Pařko, DrSc.

**Divišův večer**

Koordinátor: prof. MUDr. Pavel Pařko, DrSc.  
1. P. Pařko: Úvod (5 min)  
2. J. Schltzner, P. Fiala, J. Šimonek, A. Stolz:  
Reoperace v plicní chirurgii (10 min)  
3. A. Pazdro, M. Smejkal: Reoperace  
u jícnových onemocnění (10 min)  
4. S. Adámek, O. Polanecký, P. Hladík,  
J. Skořepa: Reoperace na tračníku a konečníku  
(10 min)  
5. P. Šmejkal, J. Pozniak: Hepatobiliární  
a pankreatické reoperace (10 min)

6. P. Libánský, S. Adámek: Reoperace na štítné  
žláze a příštítných tělískách (10 min)  
Diskuze

**5. PROSINCE 2005**

Slavnostní přednáškový večer Spolku lékařů  
českých v Praze,  
předseda prof. MUDr. František Köbel, DrSc.

**Thomayerova přednáška**

**Genetika v moderní medicíně**

Přednáší: prof. MUDr. Petr Goetz, DrSc.

**12. PROSINCE 2005**

Předvánoční večer Spolku lékařů českých  
v Praze

**Kameraman Špáta - Okamžiky radosti**

Ve druhé polovině večera vystoupí Dixieland  
UK 1. LF v Praze,  
umělecký vedoucí prof. MUDr. Jiří Tichý,  
DrSc.

*prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.*

*vědecký sekretář*

*prof. MUDr. František Köbel*

*předseda*

Spolek lékařů českých v Praze je držitelem akre-  
ditace České lékařské komory čj. 003/16/2001  
ke školení v systému celoživotního vzdělávání  
lékařů. Účast na večeru je hodnocena 2 kredity,  
pro přednášejícího dle platných směrnic ČLK.  
Potvrzení o účasti vydá na žádost sekretář  
spolku.

**Jak účinkují infračervené  
paprsky v dermis**

IF chrání fibroblasty před UV cytotoxickým  
poškozením a to inhibicí aktivace kaspázy 9 a 3,  
při čemž první poškození se týká mitochondrií,

které na IF ozáření odpovídají uvolněním cyto-  
chromu c.

**Literatura:**

**Frank, S. et al.:** Infrared radiation affects the  
mitochondrial pathway of apoptosis in human fib-  
roblasts. J. invest. Dermatol., 2002, 123, s. 823-831.

*P. Barták*

## NEJVÝZNAMNĚJŠÍ OSOBNOSTI PRAŽSKÉ LÉKAŘSKÉ FAKULTY

**KAREL MAYDL**

(10. 3. 1853 – 8. 8. 1903)

Přestože délkou univerzitního působení před příchodem do Prahy by Karel Maydl patřil spíše k chirurgům rakouským, již během svého innsbruckého a vídeňského období se zařadil k zakladatelům moderní české chirurgie. Arnold Jirásek v Maydlově životopise (1956) zdůraznil šest rysů jeho vědecké i lidské osobnosti: harmoničnost, velikost, lidskost, českost, mužnost a ušlechtilost. K těmto charakteristikám zbývá už jen dodat podrobnosti k jejich prohloubení.

Karel Maydl se narodil 10. března 1853 v Rokynici nad Jizerou jako syn soudního adjunkta. Po studii na jičínském a pražském gymnáziu navštěvoval tehdy ještě nerozdělenou lékařskou fakultu v Praze, na které 7. prosince 1876 získal titul MUDr.

Po krátkém působení na pražské II. chirurgické klinice prof. C. Heineho ve funkci operačního eléva byl v srpnu 1878 povolán jako vojenský lékař do bosenského tažení, z něhož se po deseti měsících, obohacen o poznatky z válečné chirurgie, navrátíl na pražskou kliniku. Jeho velkým vzorem se stal pochopitelně vůdčí zjev středoevropské chirurgie, český rodák Eduard Albert, který perspektivního mladíka na jeho vlastní žádost přijal v říjnu 1879 za asistenta na svou kliniku v tyrolském Innsbrucku. Innsbrucká asistentura pod vedením E. Alberta v Maydlovi vyvolala především nadšení pro nově zaváděnou antisepsi, ale v neposlední řadě i zálibu v dějinách lékařství a lásku k mateřskému jazyku. Se svým učitelem odešel Maydl k 1. květnu 1881 na

první chirurgickou kliniku ve Vídni, o jejíž novou organizaci v duchu zásad antisepsy se z pověření přednosty zasloužil a kde jej Albert v roce 1883 (1. srpna) habilitoval. Ze slavné kliniky odešel v roce 1886 (formálně až v dubnu 1887); přechodně působil v Bělehradě jako přednosta vojenské nemocnice během bulharsko-srbské války a v prosinci roku 1886 se stal přednostou chirurgického oddělení vídeňské polikliniky. Ve Vídni získal ještě mimořádnou profesuru (27. prosince 1889) a pověření přednáškami z válečné chirurgie.

Svůj odchod ze skvělých vídeňských poměrů na českou fakultu do Prahy po smrti Viléma Weisse v roce 1891 nepovažoval za degradaci, ale za službu české vědě. Řádným profesorem české Karlo-Ferdinandovy univerzity byl jmenován 21. srpna 1891, přednostou kliniky byl až do své smrti. Klinikou umístěnou sice v nově postavené, ale pro chirurgii nepřilíš vyhovující budově, přeměnil na moderní operační i vědecký ústav, ze kterého vyšla nová česká chirurgická škola reprezentovaná v následující generaci především Rudolfem Jedličkou a Otakarem Kukulou přímo na fakultě a řadou vynikajících primářů v mimopražských nemocnicích. Maydlova zahajovací řeč po příchodu na pražskou kliniku byla podle svědectví pamětníků vyznáním zásad antisepsy a asepsy, zasvěcenou informací o novinkách v oboru, a tím i počátkem nové éry české chirurgie.

Vlastní Maydlova vědecká práce zasáhla (vedle několika témat fyziologických) většinu chirurgických oblastí: válečnou chirurgii, neurochirurgii, chirurgii žaludku a střev, operace kýl, chirurgii žlučníku i chirurgii končetin. Jako

operatér dosahoval světové úrovně (první laminektomie – 1882, odstranění mozkového nádoru – 1885, vlastní metody kolostomie – 1883, jejunostomie – 1887 a gastroenterostomie – 1892, derivace ekstrofie močového měchýře do střeva – 1892 apod.), byl i výborným diagnostikem. V době bouřlivého vývoje chirurgických oborů dovedl vždy rychle vystihnout přínos nových objevů a postupů. Za všechny je třeba zmínit alespoň okamžité odhalení přínosu Roentgenova přístroje, který byl na jeho pražské klinice zaveden jako první v Rakousku-Uhersku. Publikoval na sedmdesát prací, z toho čtyři monografie a šest rozsáhlých kapitol v Eiseltově Odborné patologii a terapii. Nejvíce ceněnou monografií bývá jeho práce O hlízách podbráničních z roku 1894 (publikována i německy) a Nauka o kýlách z roku 1897 (první díl zamýšlené sedmidílné učebnice chirurgie, publikována i německy). Maydlovi žáci a kolegové vysoce oceňovali rovněž jeho didaktické schopnosti.

Karel Maydl byl neobyčejně aktivním nejen ve stavovských a odborných spolcích (mj. byl předsedou Spolku českých lékařů), ale i mimo medicínu, ve společenských a kulturních organizacích. V Praze i ve Vídni se například účastnil sokolských aktivit, v Praze pak zpíval v Hlaholu. Zemřel předčasně 8. srpna 1903 v Dobřichovicích, pohřben je v Praze na Olšanech.

*doc. PhDr. Petr Svobodný*  
Ústav dějin UK – Archiv UK  
116 36 Praha 1, Ovocný trh 3  
e-mail: petr.svobodny@ruk.cuni.cz



*Buď sám sebou!*  
*Stejně se to nedá dlouho zatajovat!*

V. BRUDZIŇSKI