

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 144
2005, č. 9, s. 585–656
CLC EAL 144 (4)
585–656 (2005)

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

ROČNÍK 144 / 2005, č. 9

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

Aktuální téma

Homolka J., Krejčich F., Mazánková V.: Tuberkulóza v České republice v roce 2004 587

Přehledové články

Kuneš P., Mandák J., Lonský V., Palička V.: Společné patogenetické mechanismy infekčních a kardiovaskulárních chorob: pohled roku 2005 592
 Komentář Holub M. 596
 Gürlich R., Novotný J., Stříž I., Honsová E., Oliverius M., Janoušek L., Pokorná E., Maruna P.: Riziko vzniku malignity po orgánové transplantaci 597
 Komentář Žaloudík J. 600
 Špásová I.: Léčba nerezekabilní nemalobuněčné plicní rakoviny 602
 Komentář Marel M. 612
 Fučíková T.: Postavení střeva v imunitě 614
 Komentář John C. 617
 Šváb J.: Ischémie střeva jako vážný problém chirurga 618
 Ryška P., Málek V., Klzo L., Kaltofen K., Raupach J., Česák T., Řehák S., Michl A.: Perkutánní vertebroplastiky 620
 Komentář Zvěřina E. 623
 Langmeier M., Marešová D.: Neuronová síť 624
 Komentář Tichý J. 626
 Imrová H., Pura M.: Diferenciální diagnostika periférnych neuropatií 628
 Komentář Bojar M. 633
 Komentář Bouček P. 635

Původní práce

Špička I., Hájek R., Vytřasová M., Maisnar V., Gregora E., Schutzova M., Straub J., Ščudla V., Adam Z., Klener P.: Inhibitor proteazomu – bortezomib (Velcade) – v léčbě refrakterního mnohočetného myelomu První zkušenosti v České republice 636

Kazuistika

Lukešová Š., Krčmová I., Kopecký O.: Alergie na latex – dva kazuistické případy 641
 Komentář Čapková Š. 644

Speciální sdělení

Králíková E.: Čeští lékaři a Světový den bez tabáku – 31. května 2005 646

Dějiny lékařství

Pura M., Kreze A., jr.: Z historie endokrinologie: reminiscencia okolností objasňování hormonů adrenokortexu 648
 Komentář Hána V. 650

Sjezd

Brdička R.: 37. evropská konference lékařské genetiky 652

Osobní zprávy

Zprávy 653

Knihy

601, 613, 627, 655

Nejvýznamnější osobnosti pražské lékařské fakulty

Svobodný P.: Jan Horbaczewski 656

CONTENTS

(No. 9, 1st September 2005) Journal of Czech Physicians

Topic

Homolka J., Krejčich F., Mazánková V.: Tuberculosis in the Czech Republic in the Year 2004 587

Review Articles

Kuneš P., Mandák J., Lonský V., Palička V.: Shared Pathogenesis of Infectious and Cardiovascular Diseases – Year 2005's View 592
 Commentary Holub M. 596
 Gürlich R., Novotný J., Stříž I., Honsová E., Oliverius M., Janoušek L., Pokorná E., Maruna P.: The Risk of Malignancy After Organ Transplantation 597
 Commentary Žaloudík J. 600
 Špásová I.: Treatment of the Unresectable Non Small Cell Lung Carcinoma 602
 Commentary Marel M. 612
 Fučíková T.: Role of Intestine in Immunity Mechanisms 614
 Commentary John C. 617
 Šváb J.: Intestinal Ischemia Represents Serious Surgical Problem 618
 Ryška P., Málek V., Klzo L., Kaltofen K., Raupach J., Česák T., Řehák S., Michl A.: Percutaneous Vertebroplasty 620
 Commentary Zvěřina E. 623
 Langmeier M., Marešová D.: Neuronal Network 624
 Commentary Tichý J. 626
 Imrová H., Pura M.: Differential Diagnosis of Peripheral Neuropathy 628
 Commentary Bojar M. 633
 Commentary Bouček P. 635

Original Articles

Špička I., Hájek R., Vytřasová M., Maisnar V., Gregora E., Schutzova M., Straub J., Ščudla V., Adam Z., Klener P.: Bortezomib (Velcade) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma The First Experience in the Czech Republic 636

Case Reports

Lukešová Š., Krčmová I., Kopecký O.: Latex Allergy – Report on Two Cases 641
 Commentary Čapková Š. 644

Special Articles

Králíková E.: Czech Medical Doctors and World No Tobacco Day on May 31, 2005 646

History of Medicine

Pura M., Kreze A., Jr.: From the History of Endocrinology: Reminiscence of the Discovery of Adrenocortical Hormones 648
 Commentary Hána V. 650

Congress

Brdička R.: 37th European Conference on Medical Genetics 652

Personal News

653

News

653

Books

601, 613, 627, 655

The Most Eminent Personalities of the Prague Medical Faculty

Svobodný P.: Jan Horbaczewski 656

<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.

Roziřuje: 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 předplatitelské oddělení Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s., P.O. BOX 183, Vajnorská 137, 831 04 Bratislava, e-mail: predplatne@abompka.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 inzercí 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: ntinszerc@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 23. 6. 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 53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342-3, fax: 284 820 956, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

AKTUÁLNÍ TÉMA

Tuberkulóza v České republice v roce 2004

Homolka J., Krejbich F., ¹Mazánková V.*I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí I. LF UK a VFN, Praha**¹Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha*

SOUHRN

V roce 2004 byl zjištěn v České republice další pokles počtu všech nově notifikovaných případů tuberkulózy, tuberkulózy plic, tuberkulózy definitivní a tuberkulózy mikroskopicky pozitivní. Nejvyšší pokles byl dosažen u definitivních a mikroskopicky pozitivních plicních tuberkulóz (o 11,5 resp. 11,3 %). Celkový počet případů tuberkulózy plic byl 10,3/100 000 obyvatel a počet definitivních tuberkulóz plic nižší než 5,7/100 000 obyvatel. V roce 2004 byl potvrzen trend poklesu počtu notifikovaných případů tuberkulózy trvající od roku 1998. Účinná antituberkulotická léčba přispěla k likvidaci známých zdrojů tuberkulózní infekce. Rezistence mykobakterií na antituberkulotika byla nižší než 6 % a multirezistence 2 %, což svědčí o době prováděné léčbě tuberkulózy v zařízeních oboru TRN. Další opatření v kontrole tuberkulózy je třeba cílit na aktivní vyhledávání případů tuberkulózy v rizikových skupinách.

Klíčová slova: tuberkulóza, epidemiologie, léčba, rezistence, rizikové skupiny.

SUMMARY

Homolka J., Krejbich F., Mazánková V.: Tuberculosis in the Czech Republic in the Year 2004

The number of notified TB cases in the Czech Republic continued to decrease in the year 2004. 1057 new TB cases and relapses of TB were reported in the year 2004 (10.3/100 000). 861 were pulmonary TB (8.4/100 000) and from those 584 were unequivocal pulmonary TB cases (5.7/100 000). The decreasing trend in TB incidence reported since 1998 has continued. Treatment success was present in 76.7 % of cases; failures and interrupted treatment were observed in only 2.0 %. Results of the treatment were affected by great numbers of deaths for other causes than TB, because they were observed in the oldest part of population. The resistance for AT drugs was confirmed in less than 6% of cases and MDR-cases were under 2%. The low level of resistance and good treatment outcomes are very important for further decline of new TB cases. The next target of TB control should be the active case finding in high-risk groups and monitoring latent TB infection.

Key words: tuberculosis, epidemiology, treatment, resistance, risk groups.

Ho.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 587–591.

I když jsou na kontrolu tuberkulózy (TB) celosvětově vynakládány nemalé prostředky, stále se nedaří dostat tuto chorobu pod kontrolu (1). Jen v Evropě stoupl za posledních sedm let počet hlášených TB onemocnění o jednu třetinu a v roce 2002 bylo v celé Evropě hlášeno 404 628 nových onemocnění TB (2). Tento vzestup však mají na svědomí především země bývalého SSSR a Rumunska, zatímco v zemích patřících do Evropské unie (EU) byl až na výjimky zaznamenán pokles počtu hlášených TB onemocnění (3).

Česká republika (ČR) se vstupem do EU zařadila po bok vyspělých zemí s příznivou situací v TB a její účinnou kontrolou. V posledním roce, který byl zhodnocen na mezinárodní úrovni, byla v ČR relativní notifikace TB onemocnění o téměř 20 % nižší, než byl průměr zemí EU, a v letech 1998 až 2002 byl v ČR zaznamenán druhý nejvyšší pokles nemoci na TB ze zemí nynější EU (2). Je to výsledek práce všech lékařů oboru tuberkulóza a respirační nemoci zabývajících se diagnostikou a léčbou TB.

Moderní kontrola TB, doporučená Světovou zdravotnickou organizací (SZO) a skupinou EUROTb při EU, je založena na monitorování situace v TB, sledování účinnosti antituberkulotické léčby a monitorování rezistence mykobakterií na antituberkulotika (2, 4). Tyto tři součásti vytváří celkový obraz o situaci v TB včetně úspěšnosti její kontroly.

Proto byla v roce 2004 analyzována situace TB podle počtu TB onemocnění notifikovaných v tomto roce, úspěšnost kontroly TB podle výsledků léčby nemocných hlášených v roce 2003 a podle výskytu onemocnění způsobených kmeny TB bacilů rezistentních na antituberkulotika u nově zjištěných nemocných hlášených v roce 2004. Údaje uvádíme podle definic SZO (TB plic, TB mimoplicní) (4, 5).

SOUBOR ÚDAJŮ A POUŽITÉ METODY

Pro zpracování údajů o TB v roce 2004 byly použity výstupní sestavy z Registru TB nemocných (Registr TB), který je na Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS). Do registru jsou hlášeny nově zjištěná onemocnění TB ošetřujícími lékaři prostřednictvím *Povinných hlášení TB a ostatních mykobakterií*.

Údaje jsou kontrolovány a doplňovány podle výsledků vyšetření (včetně výsledků citlivosti) na mykobakterie bakteriologickými laboratořemi shromážděných v bakteriologickém registru izolovaných kmenů mykobakterií (ISBT) spravovaných Státním zdravotním ústavem (SZÚ).

Účinnost antituberkulotické (AT) léčby byla zhodnocena podle kontrolních hlášení nemocných s definitivní TB plic, kteří byli zjištěni v roce 2003 a hodnoceni po 12 měsících.

Statistické hodnocení bylo provedeno χ^2 testem, v případě malých počtů s Yatesovou korekcí, při hodnocení dlouhodobých trendů bylo použito metody nejmenších čtverců. Za statisticky významnou je považována hladina spolehlivosti 99 % a vyšší ($p \leq 0,01$).

VÝSLEDKY

Hodnocení situace TB a jejího vývoje

V roce 2004 bylo nově zjištěno 1057 případů TB (tab. 1), z nichž bylo 861 TB plic a 196 onemocnění bylo mimoplicních. Z TB plic byl u 584 prokázán kultivací původce onemocnění – tuberkulózní bacily (definitivní TB plic) včetně 315 mikroskopicky pozitivních, tj. nejzávažnějších zdrojů infekce. Podíl bakteriologicky ověřených TB plic dosáhl 67,8 %, což je sice méně než v předchozím roce, ale v porovnání posledních sedmi let představuje druhou nejvyšší bakteriologickou ověřenost.

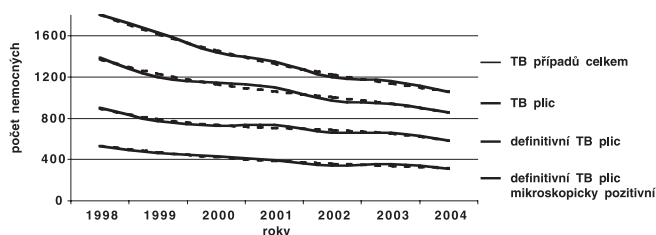
V relativních počtech vztahených na 100 000 obyvatel bylo hlášeno 10,3 všech případů TB, 8,4 TB plic, 5,7 definitivních případů TB plic a z nich 3,1 mikroskopicky pozitivních.

V porovnání s rokem 2003 došlo k poklesu ve všech sledovaných údajích. Počet hlášených všech TB onemocnění poklesl o 9,0 % a byl na hranici statistické významnosti ($p=0,027$), počet TB plic poklesl o 8,6 % a byl též na hranici statistické významnosti ($p=0,06$), podobně i pokles definitivních TB onemocnění plic dosáhl 11,5 % a byl na hranici statistické významnosti ($p=0,03$). Počet mikroskopicky pozitivních poklesl o 11,3 % a TB mimoplicní o 11,1 %, ale v těchto dvou případech nebylo dosa-

ženo statistické významnosti. Podstatné je, že v případě trendů je statisticky významně klesající trend v posledních sedmi letech u všech sledovaných kategorií, kromě TB mimoplicní (graf 1). Klesající trend potvrzuje účinnost zavedených kontrolních opatření.

Z celkového počtu 1057 hlášených bylo 663 mužů (62,7 %) a 394 žen (37,3 %). Poměr mužů a žen se v porovnání s předchozími lety významně nemění. Z celkového počtu 1057 hlášených případů TB bylo dle anamnézy v minulosti pro TB léčeno celkem 102 osob, což představuje 9,6 %, z toho bylo 30 (2,8 % ze všech případů TB) v posledních 3 letech (recidiva dle u nás dosud platné vyhlášky). Věkové složení případů TB plic v roce 2004 je uvedeno v grafu 2. Pro posouzení změn věkového složení TB nemocných v delším časovém období porovnáme údaje s rokem 2001. Podobně jako v předchozích letech byla TB zjišťována převážně u starších osob. Vzhledem k výrazně lepší se situaci TB v posledních 40 letech, a tím i snížení rizika infekce, i počet TB nemocných v nejvyšších věkových kategoriích klesá. Zatímco křivka věkového složení se u žen kromě snížení nemocnosti na TB v nejvyšších věkových kategoriích nemění, u mužů dochází k výraznému poklesu, kromě věkové kategorie 45–60 let. V této věkové skupině se na nemocnosti na TB ve 42 % podílejí nemocní z rizikových skupin (bezdomovci, drogově závislí, osoby v nápravných zařízeních, cizinci). Počet nových onemocnění TB u osob mladších 20 let byl v ČR v roce 2004 zanedbatelný. Rozdělení počtu hlášených TB případů podle krajů ČR je znázorněno v tabulce 2. Nejvyšší počet nemocných TB byl hlášen z Karlovarska, Ústecka a z Prahy. V těchto třech krajích hrají významnou úlohu v nemocnosti na TB rizikové skupiny – bezdomovci (Praha), cizinci (Karlovy Vary). Z celkového počtu 1057 TB případů bylo 149 osob narozených mimo ČR (14,1 % cizinců). Tento počet se proti předchozímu roku významně neliší. Jako země narození byla u 45 uvedena Ukrajina, u 27 Vietnam a u 20 Slovensko, převážná většina (70 %) byli muži mladší 60 let a významně se podíleli na nemocnosti u mužů v produktivním věku 20–60 let. Odpovídá to předpokladu, že právě tyto osoby jsou ekonomičtí imigranti, hledající u nás pracovní uplatnění.

V roce 2004 zemřelo celkem 137 osob hlášených jako případ TB, u 45 uvedena jako příčina úmrtí TB, 92 zemřelo na jiná onemocnění. Úmrtnost na TB představuje 0,44/100 000 obyvatel; 75 % úmrtí osob hlášených jako případ TB bylo starších 60 let a trpělo závažnými přidruženými chorobami a pocházely z rizikových skupin. Nejmladším byl 36letý muž, který zemřel na generalizovaný zhoubný novotvar, a diagnóza TB byla stanovena jako přidružená choroba až při pitvě.



Graf 1. Trendy počtů hlášených onemocnění TB (nová onemocnění a recidivy) v České republice v letech 1998–2004

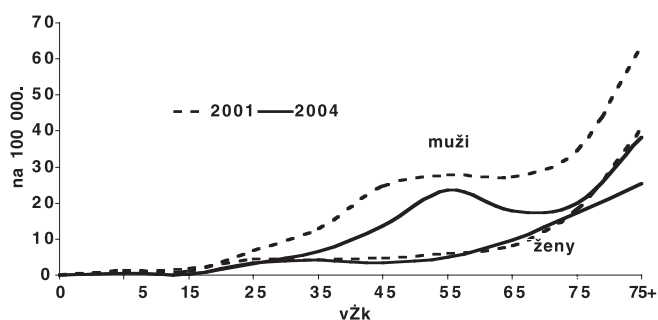
Tab. 1. Počet hlášených případů TB v ČR v letech 1998–2004

a) absolutní počty	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
případů TB	1805	1631	1442	1350	1200	1162	1057
TB plic	1389	1197	1144	1102	972	942	861
z toho							
definitivní TB	903	778	732	740	658	660	584
mikroskopicky pozitivní	535	461	436	395	338	355	315
TB ostatních orgánů	270	262	198	165	163	220	196
b) relativní počty (na 100 000 obyv.)	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
případů TB	17,5	15,7	14,1	13,1	11,8	11,4	10,3
TB plic	13,5	11,6	11,1	10,7	9,6	9,2	8,4
definitivní TB plic	8,8	7,6	7,1	7,2	6,4	6,5	5,7
z nich mikroskopicky pozitivní	5,2	4,5	4,2	3,9	3,2	3,5	3,1

Výtěžnost různých způsobů zjišťování TB odpovídala i v roce 2004 zkušenostem z minulých let (tab. 3); 69,2 % nemocných s TB dýchacího ústrojí vyhledalo lékaře pro potíže (pasivní způsob vyhledávání), 16 % případů TB dýchacího ústrojí bylo zjištěno aktivním vyhledáváním (vyšetřování kontaktů a rizikových skupin). U 56 nemocných byla TB zjištěna až při pitvě, většinou však jako vedlejší nález při jiném základním onemocnění, na které dotyční zemřeli. Tyto výsledky odpovídají doporučením SZO – cílit aktivní vyhledávání TB na skupiny obyvatel s vysokým rizikem onemocnět TB.

Hodnocení výskytu rezistence tuberkulózních bacilů na antituberkulotika

Z 584 nemocných s definitivní TB plic hlášených do Registru TB se podařilo u 491 zjistit výsledky citlivosti v Registru izolovaných



Graf 2. Nově hlášená onemocnění TB plic (nová onemocnění a recidivy) v České republice v letech 2001 a 2004 podle pohlaví a věku

Tab. 2. Hlášené případy TB v ČR podle krajů v letech 2002–2004

Kraj	2002		2003		2004	
	absolutní	relativní *	absolutní	relativní *	absolutní	relativní *
Praha	187	16,1	194	16,7	152	13,0
Středočeský	117	10,4	116	10,3	116	10,2
Jihočeský	49	7,9	41	6,6	44	7,1
Plzeňský	80	13,9	68	12,4	49	8,9
Karlovarský	42	12,1	50	16,4	43	14,1
Ústecký	122	14,9	100	12,2	107	14,0
Liberecký	47	11,0	42	9,8	30	7,0
Královehradecký	54	9,8	56	10,2	53	9,7
Pardubický	52	10,3	48	9,5	51	10,1
Vysočina	40	7,8	40	7,7	36	6,9
Jihomoravský	127	11,3	124	11,1	127	11,3
Olomoucký	51	8,0	50	7,9	44	6,9
Zlínský	41	6,9	65	11,0	64	10,8
Moravskoslezský	191	15,1	168	13,3	141	11,2
ČR	1200	11,8	1162	11,4	1057	10,3

* na 100 000 obyvatel

kmenů mykobakterií na isoniazid, rifampicin, etambutol a streptomycin. Ani v roce 2004 u nás nebyl zjištěn významný nárůst rezistence na antituberkulotika (tab. 4). Příznivé je, že bylo potvrzeno zastavení stoupající tendence rezistence, zejména pak multirezistence (MDR TB – rezistence nejméně na isoniazid a rifampicin). Z 6 MDR TB nemocných byli čtyři cizinci, dva z Ukrajiny a dva z Gruzie. Oba Ukrajinci a jeden Gruzínek přišli do ČR v roce 2004, zbývající Gruzínek v prosinci roku 2003 a TB byla u něj zjištěna v dubnu 2004. Z MDR nemocných narozených v ČR byl jeden již v minulosti pro TB léčen.

Monorezistence byla nejčastěji zjišťována na streptomycin (12 nemocných), pak na isoniazid (6 nemocných). Jen na rifampicin byly rezistentní kmeny mykobakterií od 2 nemocných a monorezistence na etambutol nebyla zjištěna vůbec.

Ze 27 onemocnění se zjištěnou rezistencí na jedno nebo více antituberkulotik jich 8 bylo již dříve pro TB léčeno, z toho 2 v posledních 3 letech.

Hodnocení výsledků léčby u dospělých dříve neléčených nemocných s definitivní TB plic zjištěných v roce 2003

Výsledky léčby jsou hodnoceny vždy u TB onemocnění plic hlášených v předchozím roce. V roce 2003 byla hodnocena léčba u 557 dospělých nemocných s definitivní nově zjištěnou, dříve neléčenou TB plic (tab. 5). Úspěšně bylo léčeno více než 75 % onemocnění. Procenta doporučeného SZO (více než 85 %) nebylo dosaženo, hlavní překážkou byl vysoký počet zemřelých

buď před, nebo v průběhu AT léčby, většinou na netuberkulózní onemocnění. Selhání léčby bylo jen u ojedinělých případů. Zlepšení proti roku 2002 bylo dosaženo snížením počtu zemřelých z jiných příčin.

DISKUZE

Naše zpráva o vývoji epidemiologické situace v TB obsahuje všechny tři základní součásti (2, 4):

- 1) hodnocení počtu hlášených TB onemocnění a trendů jeho vývoje,
- 2) hodnocení výsledků léčby a
- 3) hodnocení výskytu rezistence na AT.

V současné době vynakládá skupina EUROTB při EU spolu s SZO a Mezinárodní unií proti TB a plicním nemocem (IUATLD) velké úsilí, aby kontrolní opatření specifikovaná v národních programech byla standardizovaná a výsledky kontroly TB byly srovnatelné (2, 5–7). Proto byly v této zprávě použity definice doporučené SZO.

TB je však nejen medicínský, ale i veřejně zdravotní problém (8). Nemocné je třeba nejen diagnostikovat a léčit, ale i zajistit jejich včasné vyhledání a zabránit přenosu infekce. V roce 2004 oproti předchozímu roku (9) byl zaznamenán výrazný pokles v počtu notifikovaných případů TB o více než 11 %. Vzhledem k malým počtům byl pokles na hranici statistické významnosti, ale dlouho-

Tab. 3. Způsob zjištění nových dříve neléčených případů TB dýchacího ústrojí

Způsob zjištění	2001		2002		2003		2004	
	počet	%	počet	%	počet	%	počet	%
pasivně	705	67,1	705	67,1	702	73,0	629	69,2
aktivně	200	19,0	200	19,0	147	15,3	145	16,0
pitvou	62	5,9	62	5,9	58	6,0	56	6,2
jinak	84	8,0	84	8,0	54	5,6	79	8,7
celkem	1051	100	1051	100	961	100	909	100

Tab. 4. Rezistence tuberkulózních bacilů na antituberkulotika

	2002		2003		2004	
	počet	%	počet	%	počet	%
nemocní se zjištěnou citlivostí	509	100,0	556	100,0	491	100,0
<i>Výsledky citlivosti</i>						
citliví na všechna antituberkulotika	476	93,5	529	95,1	464	94,5
rezistence na jedno nebo více AT	33	6,5	27	4,9	27	5,5
<i>Monorezistence na</i>						
isoniazid	7	1,4	10	1,8	6	1,2
rifampicin	2	0,4	0	0	2	0,4
etambutol	1	0,2	1	0,2	0	0
streptomycin	3	0,6	2	0,4	12	2,4
celkem monorezistence	13	2,6	13	2,3	20	4,1
<i>Polyrezistence</i>						
multirezistence (MDR)	10	2,0	2	0,4	6	2,0
ostatní polyrezistence	10	2,0	12	2,2	1	0,2

Tab. 5. Porovnání výsledků antituberkulotické léčby u dospělých nemocných s novou dříve neléčenou definitivní TB plic zjištěných v letech 2002 a 2003 a hodnocených za rok po notifikaci

Výsledek léčby	rok hodnocení výsledku léčby			
	2002		2003	
	počet	%	počet	%
hodnoceno	653	100	557	100
léčba úspěšně ukončena	463	70,9	427	76,7
selhání	3	0,5	2	0,4
přerušeni	11	1,7	9	1,6
zemřeli na TB	31	4,7	21	3,8
zemřeli na jiné onemocnění	79	12,1	43	7,7
odstěhovali se	24	3,7	16	2,9
chybí informace	42	6,4	39	7,0

dobý pokles jejich trendu od roku 1999 je jednoznačný a významný a znamená postupné snižování zdrojů TB. Relativní počet definitivních nových případů TB byl opět významně nižší než 10 onemocnění na 100 000 obyvatel za rok, což je obecně považováno za známku příznivé situace TB v dané lokalitě (10).

Tradičně častěji onemocněli muži i ženy starší 65 let, většinou infikovaní TB před mnoha lety. Tato věková struktura je charakteristická pro země s příznivou situací v TB a jejím příznivým vývojem (11). Vzhledem ke snižujícímu se riziku infekce však klesá i TB nemocnost v nejvyšších věkových kategoriích. Malý počet TB nemocných v mladém a středním věku svědčí pro ubývání čerstvých TB infekcí. U mužů mezi 45–60 lety tvoří u TB plic významný podíl osoby pocházející z rizikových skupin bezdomovců, drogově závislých a osob narozených v cizině. Do těchto skupin

by měla být cílena opatření dohledu a kontroly TB, a to nejenom vyhledávání, ale i ochrana osob, které s nimi přicházejí do kontaktu, ale i objektivní kvantifikace ročního rizika infekce (12).

Při vyhledávání nových TB onemocnění v posledních letech převažuje pasivní vyhledávání. Je tak zjištěno asi 70 % případů TB. Zbytek je zjišťován aktivním vyhledáváním, tj. při vyšetřování rizikových skupin a osob v kontaktu s TB nemocným. Vyhledávání TB případů pro obtíže je v současné době ekonomicky nejvýhodnější metodou pro zjišťování neznámých případů TB v obecné populaci (4, 5). V roce 2004 došlo k dalšímu zlepšení epidemiologické situace TB v ČR. Tento trend byl nastolen v roce 1998, kdy stagnace byla nahrazena klesajícím trendem. Tento pokles lze dát do souvislosti se zlepšující se léčbou a její soustavnou analýzou od roku 1998. Účinná AT léčba je nejúčinnější metodou kontroly tuberkuló-

zy schopnou přerušit řetězec přenosu tuberkulózních bacilů (4). Hodnocení léčby metodou čtvrtletních kohortových analýz zavedené u nás v roce 1998 znamenalo zintenzivněný dohled nad úrovní léčby (4, 6, 13). V roce 2004 byla zhodnocena léčba nemocných hlášených v roce 2003. Léčebných úspěšných výsledků bylo dosaženo v 76 %, selhání bylo méně než u 1 % a přerušení léčby u méně než 2 %. Nebylo sice dosaženo úspěšnosti u 85 % dříve neléčených definitivních případů TB plic, jak doporučuje SZO (6, 14), ale to je způsobeno vysokým věkem a přidruženými chorobami části nemocných, kteří umírají z jiných příčin než TB a tato úmrť nelze AT léčbou ovlivnit. K přesnějšímu určení vlivu věku na výsledky léčby TB analyzujeme tato úmrť stratifikovaná dle věku. K obdobným závěrům došli i v USA (1, 11) a ve Švýcarsku (15). Vzhledem k počtu nemocných, u kterých chybí informace, bude třeba dbát na jejich dohledání, zvláště u osob narozených v cizině a žádajících o azyl. Je otázkou času, kdy v rámci spolupráce v EU budou tyto nemocný předáváni do států, odkud odešli.

O účelnosti AT léčby svědčí i nízký podíl rezistentních mykobakterií v roce 2004. Onemocnění způsobená mykobakteriemi rezistentními na jedno nebo více antituberkulotik tvořila jen 5,5 % z onemocnění, u nichž byla vyšetřena citlivost na AT a odpovídá údajům zjištěným v cílených studiích (10, 15). Počet MDR případů je podmíněn kolísáním malých čísel. I přesto je však zřejmé, že na MDR rezistenci se u nás významně podílejí cizinci ze zemí, kde kontrola TB není na dobré úrovni. Příznivý vývoj situace TB pozorovaný v ČR od roku 1998 potvrdil, že údaje o počtu notifikovaných TB onemocnění zobrazují se vší pravděpodobností skutečnou situaci TB a možnost chyb při notifikaci je malá. Porovnání sledovaných údajů s obdobnými ukazateli z předchozích let dokazuje, že nedošlo ke zřejmému výpadku při notifikaci TB. Validita dat byla též zvýšena porovnáním klinického a bakteriologického registru TB. V neposlední řadě pro zlepšující se situaci TB svědčí to, že SZO přeřadila ČR skupiny států centrální Evropy do skupiny zemí, kam jsou kromě nás řazeny evropské země s nejpříznivější situací v TB, jako je Holandsko, Velká Británie, Německo, Švédsko a Dánsko (10). ČR je již od roku 1995 řazena mezi země, u nichž se skutečný počet notifikovaných TB případů neodlišuje od odhadu tohoto počtu, který provádí SZO na základě statistické a epidemiologické analýzy (10).

ZÁVĚR

V roce 2004 bylo obdobně jako v předchozích čtyřech letech dosaženo poklesu všech notifikovaných případů TB, tak i TB plic. Nejvyšší pokles byl dosažen u definitivních mikroskopicky pozitivních TB plic (o 11,3 %) a definitivních TB plic (o 11,5 %). Celkový počet případů TB plic byl pod 10/100 000 obyvatel a počet definitivních TB plic pod 6/100 000 obyvatel. Bylo potvrzeno, že data hlášená do registru, jsou validní. Účinná at léčba přispěla k likvidaci známých zdrojů TB infekce. Rezistence na antituberkulotika je nízká, což svědčí o dobře prováděné léčbě TB nemocných.

Zkratky

AT	– antituberkulotická
EU	– Evropská unie
ISBT	– registr izolovaných kmenů mykobakterií
MDR	– rezistence nejméně na isoniazid a rifampicin
SZO	– Světová zdravotnická organizace
SZÚ	– Státní zdravotní ústav
TB	– tuberkulóza
ÚZIS	– Ústav zdravotnických informací a statistiky

LITERATURA

1. WHO: WHO Report 2003, Global Tuberculosis Control, Surveillance, Planning, Financing, WHO/CDS/TB/2003.316, WHO/CDS/TB/2003.316
2. EuroTB (INVS/KNCV) and national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region: Draft Report on TB cases notified in 2002 – EuroTB, Oct 2004
3. **Infuso, A., Falzon, D.:** World Stop TB Day 2005: tuberculosis care providers and monitoring of treatment outcome in Europe. EuroTB, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France.
4. **Miller, B., Rosenbaum, S., Stange, P. V. et al.:** Tuberculosis Control in a Changing Health care System: Model Contract Specifications for Managed Care Organizations. Clin. Inf. Dis., 1998, 27, s. 677-686.
5. WHO, Regional Office for Europe: Strategy to Control Tuberculosis in the WHO European Region, Copenhagen, 2000, s. 1-54.
6. **Veen, J., Raviglione, M. C., Rieder, H., L.:** Standardised treatment outcome monitoring in Europe. Recommendation of WHO and IUATLD Working Group. Third European Workshop on Tuberculosis Control in Low Prevalence Countries, Noordwijk, Netherlands, 15–20 June 1997, Eur. Respir. J., 1998, 12, s. 1-54.
7. **Trnka, L., Daňková, D., Krejbič, F.:** Is quarterly cohort analysis useful for assessing treatment outcomes in a low incidence country? Int. J. Tuberc. Lung Dis., 2001, 5, s. 250-256.
8. Instrukce č. 1/1986 ministerstva zdravotnictví ČSR, federálního ministerstva národní obrany, federálního ministerstva vnitra ČSR a ministerstva spravedlnosti ČSR o klasifikaci tuberkulózy a jiných mykobakterií a o poskytování dispenzární péče v oboru tuberkulózy a respiračních nemocí, Věstník vlády ČSR pro národní výbory v částce 1 z roku 1986.
9. **Homolka, J., Krejbič, F., Mazánková, V.:** Tuberkulóza v České republice v roce 2003. Čas. Lék. čes., 2004, 143, s. 594-597.
10. **Davidson, B. L.:** A controlled comparison of directly observed therapy vs self-administered therapy for active tuberculosis in the urban United States. Chest, 1998, 114, s. 1239-1243.
11. WHO: Global Tuberculosis Programme: Treatment of tuberculosis, Guidelines for National Programmes, Third Edition 2003, WHO, Geneva, Switzerland, WHO/CDC/TB/2003.313.
12. **Stýblo, K., Daňková, D., Drápela, J.:** Epidemiological and Clinical Study of Tuberculosis in the District of Kolín, Czechoslovakia. Bull. World Health Organ, 37, 1967, s. 819-874.
13. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. WHO, Geneva, 1997, s. 1-77.
14. EuroTB (INVS/KNCV) and national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region: Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases in Europe.
15. **Zellweger, J. P., Coulon, P.:** Outcome of patients treated for tuberculosis in Vaud Country, Switzerland. Int. J. Tuberc. Lung. Dis., 1998, 2, s. 372-377.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Společné patogenetické mechanismy infekčních a kardiovaskulárních chorob: pohled roku 2005

Kuneš P., Mandák J., Lonský V., ¹Palička V.

Kardiochirurgická klinika FN a LF UK, Hradec Králové

¹*Ústav klinické biochemie FN a LF UK, Hradec Králové*

SOUHRN

Průnik mikroorganismů do krevního oběhu je spojen s poklesem stažlivosti srdečního svalu. Lipopolysacharid gram-negativních bakterií vede k tvorbě prozánětlivých cytokinů a baktericidních koncentrací oxidu dusnatého, jimiž je vytvořena první obranná linie, která zastavuje průnik patogenních mikroorganismů do organismu. Současně však nežádoucím způsobem ovlivňuje kardiovaskulární aparát, který je bezprostředně ohrožen rozvojem septického šoku, zatímco v dlouhodobém horizontu se některá infekční onemocnění mohou podílet na patogenezi aterosklerózy. Tato hypotéza se dosud neprosadila bez výhrad, přestože infekční původci jsou v centru pozornosti už téměř dvacet let. Článek nabízí stručný přehled nových poznatků o signálních kaskádách, které umožňují aktivaci buněk lipopolysacharidem. Tyto mechanismy mohou být aktivovány infekčními i neinfekčními podněty. Je pravděpodobné, že biologické děje, jimiž organismus zastavuje akutní infekční onemocnění, vedou při dlouhodobé aktivaci k rozvoji aterosklerózy.

Klíčová slova: lipopolysacharid, toll-like receptory, ateroskleróza.

SUMMARY

Kuneš P., Mandák J., Lonský V., Palička V.: Shared Pathogenesis of Infectious and Cardiovascular Diseases – Year 2005's View

Entry of microorganisms into the blood stream provokes a decline in the contractile function of the cardiac muscle. Lipopolysaccharide of Gram-negative bacteria sets off production of pro-inflammatory cytokines including bactericidal concentrations of nitric oxide which set up the first defence line against bacteremia. At the same time, however, the performance of the cardiovascular system is negatively affected. The immediate menace resides in the occurrence of septic shock, while chronic infectious diseases that are accompanied by low-grade inflammation have been suspected to take an active part in the initiation and progression of atherosclerosis. This hypothesis, as attractive as it may appear, has not yet been accepted unequivocally. The article offers an up-to-date review of the signalling cascades which permit activation by lipopolysaccharide of the target cells. The same holds true for cellular activation by non-infectious stimuli. An emerging paradigm seems plausible that the same biologic events which serve to combat acute infection might be in the long run involved in the pathogenesis of atherosclerosis.

Key words: lipopolysaccharide, toll-like receptors, atherosclerosis.

Ku.

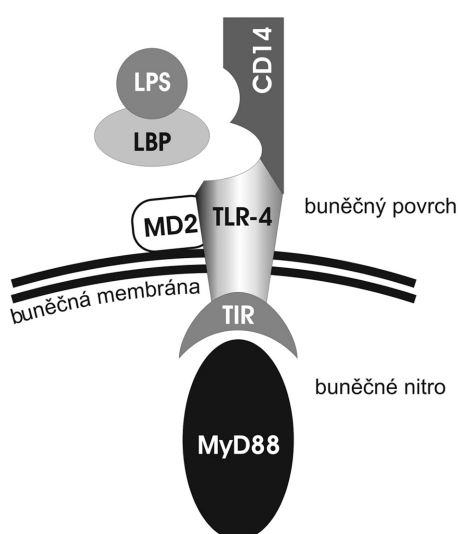
Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 592–595.

SIGNALNÍ KOMPLEX LIPOPOLYSACHARIDU: LBP A CD14

Endotoxémie, sepse a septický šok bývají provázeny poruchou stažlivosti (kontraktility) myokardu. Jedná se o jeden z projevů multiorgánové dysfunkce, popřípadě multiorgánového selhávání, které se významnou měrou podílejí na mortalitě těchto nemocných. Počátkem 90. let minulého století bylo prokázáno, že jednotlivé kardiomyocyty, izolovaná srdeční vlákna i srdeční sval jako integrovaný orgán odpovídají na působení lipopolysacharidu gram-negativních bakterií (endotoxinu) tvorbou prozánětlivých cytokinů TNF α , IL-1 β , IL-6 a oxidu dusnatého, jehož tvorba je pod kontrolou inducibilní formy enzymu NO-syntázy. Nezodpovězenou otázkou zůstával signální

mechanismus, kterým endotoxin vede k produkci kardiodepresivních působků.

Zhruba v tutéž dobu byl poznán sérový protein lipopolysacharide-binding protein (LBP). Jeho prostřednictvím se lipopolysacharid váže na vlastní receptor v membráně cílových buněk. Tento receptor nese označení CD14. Sestavení jednotlivých poznatků do ucelené podoby však naráželo na skutečnost, že membránový receptor CD14 postrádá transdukční cytoplazmatickou doménu, která by signál nesený lipopolysacharidem převáděla k nitrobuněčným strukturám. Bez účasti dalšího, tehdy neznámého faktoru či faktorů, by popsané uspořádání nutně znamenalo, že po vazbě komplexu lipopolysacharid + LBP na membránový receptor CD14 takto nesený signál „vyšumí do ztracena“, aniž by v cílových buňkách vyvolal jakoukoli odpověď.



Obr. 1. Lipopolysacharid se v cílových buňkách váže na membránový receptor CD14 pomocí sérového proteinu LBP. CD14 s LBP a s lipopolysacharidem vytvoří komplex s toll-like receptorem-4, k němuž je připojen protein MD2. Ostatní toll-like receptory protein MD2 k aktivaci nitrobuněčného signálního přenosu nepotřebují. TLR4 aktivuje prostřednictvím společné cytoplazmatické domény TIR nitrobuněčný adaptační protein označovaný jako myeloidní diferenační faktor 88 (MyD88). Faktor MyD88 v sobě soustředí zevní signály převáděné toll-like receptory a receptory pro interleukin-1 β a interleukin-18. Adaptační protein MyD88 naváže a aktivuje enzym (kinázu) IRAK-4, k níž se připojí signální mediátor TRAF-6. Cytoplazmatické složky vytvoří vlastní celek, který se oddělí od původního transmembránového komplexu. Poté nastává fosforylace cytoplazmatických proteinů TAK1 (TGF- β -activated kinase 1) a TAB2 (TAK1-binding protein 2). Dalším krokem je aktivace a fosforylace kinázy IKK. Inaktivní podoba IKK zadržuje v cytoplazmě prepisový faktor NF κ B. Aktivovaná IKK odštěpuje inhibiční jednotku I κ B- α . Inhibiční protein I κ B- α je tímto oddělen od faktoru NF κ B. Uvolněný transkripční faktor NF κ B přechází z cytoplazmy do buněčného jádra. Zde zahajuje syntézu prozánětlivých cytokinů, chemokinů a adhezních molekul.
Autor obrázku: MUDr. Pavel Žáček, Ph.D.

SIGNÁLNÍ KOMPLEX LIPOPOLYSACHARIDU: TOLL-LIKE RECEPTOR 4

Roku 1997 byl popsán lidský toll-like receptor 4 (TLR-4), transmembránový protein charakterizovaný extracelulárními doménami bohatými na aminokyselinu leucin. Cytoplazmatické domény tohoto receptoru se vyznačují vysokou podobou (homologií) s cytoplazmatickými doménami receptoru pro interleukin-1 a interleukin-18. Odtud pochází jejich souhrnné označení Toll/IL-1 receptor neboli TIR. První toll-like receptor byl popsán u mušky octomilky (*Drosophila melanogaster*), v jejímž ontogenetickém vývoji sehra- vá úlohu při orgánové morfogenezi. U dospělých drozofil se toll-like receptory účastní obrany ohrožených jedinců před fungálními patogeny (1).

Toll-like receptory jsou fylogeneticky velmi staré struktury. V evolučním vývoji zůstala jejich podoba uchována bez podstatnějších změn od jednoduchých organizmů – nejen živočišných, ale i rostlinných – až po složité savčí organizmy včetně člověka (2). Analýzou lidského genomu bylo identifikováno 10 toll-like receptorů (3). Z pohledu kardiovaskulární patologie je důležitý zejména TLR2 a TLR4. S vědomím přijatelného zjednodušení lze říci, že právě TLR4 je oním „chybějícím článkem“, který po vazbě komplexu lipopolysacharid + LBP na membránový receptor CD14 zajišťuje přenos signálu neseného lipopolysacharidem do buněčného nitra (4). Přitom je lhostejné, zda lipopolysacharid cirkuluje v krevním oběhu v izolované podobě (endotoxémie) nebo jako součást buněčných stěn gram-negativních bakterií (bakteriémie). V obou případech je nitrobuněčný signální přenos zprostředkovan

aktivací a fosforylací řady cytoplazmatických proteinů. Mezi nejdůležitější patří IL-1 activated kinase (IRAK-4), TNF receptor-associated factor (TRAF-6) a I κ B kinase (IKK). Posledně jmenovaný enzym odštěpí z cytoplazmatické podoby transkripčního faktoru NF κ B inhibiční složku I κ B. Volný faktor NF κ B (nuclear factor kappa-B) přechází z cytoplazmy do buněčného jádra. Jeho působením je v cílových buňkách – nejčastěji monocytech a neutrofilech, ale i v endotelových buňkách, hladkých svalových buňkách cévní stěny, kardiomyocytech, fibroblastech a dalších buněčných populacích – zahájena syntéza prozánětlivých cytokinů, chemokinů a adhezních molekul. Souhra jednotlivých dílčích kroků pak vyvolá přestup (transendoteliální migraci) zánětlivě aktivovaných leukocytů z krevního oběhu do intersticia orgánů, které jsou ohroženy nebo už napadeny patogenními mikroorganismy (5, 6).

LIPOPOLYSACHARID: SDÍLENÁ MOLEKULA GRAM-NEGATIVNÍCH BAKTERIÍ

Vrozený imunitní systém má k dispozici jen překvapivě omezený počet membránových receptorů či receptorových komplexů, s jejichž pomocí rozpoznává překvapivě velký počet patogenních mikroorganizmů – bakteriálních, virových či fungálních, proti kterým zahajuje obrannou, antigenně nespecifickou imunitní odpověď (7). Efektivita tohoto „imunitního softwaru“ je založena na elegantní jednoduchosti. Omezený počet membránových receptorů, souhrnně označovaných jako pattern recognition receptors (PRRs), není nucen identifikovat konkrétní mikroorganismy. Objektem rozpoznávání receptorů PRRs jsou společné molekulární struktury patogenních mikroorganizmů, souhrnně označované jako pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). Příkladem takové sdílené molekulární struktury neboli PAMP je lipopolysacharid gram-negativních bakterií. Mechanizmům vrozeného imunitního systému, konkrétně receptorům PRRs, je přitom lhostejné, zda lipopolysacharid, jehož přítomnost byla právě odhalena, náleží bakterii *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* nebo úplně jiné gram-negativní bakterii. Toto diskrétní vyladění obranné reakce už náleží mechanismům adaptivní, antigenně specifické imunitní odpovědi.

TOLL-LIKE RECEPTORY: DETEKCE HROZÍCÍHO NEBEZPEČÍ

Společným imperativem obranných reakcí je včasné rozpoznání hrozícího nebezpečí. Toto nebezpečí (danger signal) je v obecné rovině představované molekulami PAMPs a je registrované membránovými receptory PRRs. Typickými představiteli PRRs jsou už zmíněné toll-like receptory (8). TLR4 rozpoznává lipopolysacharid gram-negativních bakterií, TLR2 rozpoznává peptidoglykan a/nebo kyselinu lipoteichoovou gram-pozitivních bakterií (9). Toll-like receptory přitom nejsou nijak specializované na identifikaci molekul sdílených patogenními mikroorganismy. Signál „pozor, nebezpečí!“ představují i PAMPs endogenního původu. Zajímavým příkladem je protein tepelného šoku (heat shock protein) neboli stresový protein HSP60 (10). Postavení tohoto stresového proteinu jako molekuly, která organizmu signalizuje hrozící nebezpečí, je v mnoha ohledech ojedinělé. Z vlastních odumřelých buněk je uvolňován HSP60 endogenního původu. Ten je vysoce homologní s HSP60 exogenního původu, který se nachází v membránách mnoha patogenních či podmíněně patogenních mikroorganizmů. *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* či *Porphyromonas gingivalis* nesou ve svých buněčných stěnách vzájemně blízký bakteriální HSP60. Všichni uvedení mikrobiální původci jsou podezříváni z účasti na patogenezi aterosklerózy, a to právě prostřednictvím svých stresových proteinů HSP60. Bakteriální HSP60 i lidský

HSP60 jsou shodně rozpoznávány toll-like receptorem-4 (11). Do jisté míry se na tomto procesu podílí i toll-like receptor-2 (12). Bez ohledu na svůj původ – endogenní versus exogenní – využívá HSP60 prostřednictvím TLR4 tytéž signální kaskády aktivující vrozenou imunitní odpověď jako lipopolysacharid. Ryze endogenními působky, které se prostřednictvím TLR4 zapojují do aktivace vrozené imunitní odpovědi, a zároveň se tak podílejí na patogenezi aterosklerózy, jsou fibrinogen a fibronektin (13, 14).

Z pohledu kardiovaskulární patologie vyplývají z řečeného následující poznatky:

- TLR2 a TLR4 jsou exprimovány buňkami srdečního svalu (15, 16).
- Jejich aktivace je spojena s rozvojem aterosklerózy (17, 18).
- Na jejich aktivaci se podílejí nejen patogenní mikroorganizmy, ale i endogenní působky, především protein tepelného šoku HSP60, a vedle fibrinogenu a fibronektinu pak zejména oxidované formy lipoproteinů o nízké hustotě (oxLDL) (19).

TOLL-LIKE RECEPTORY A CELKOVÁ ZÁNĚTLIVÁ REAKCE

Na úrovni celého organismu jsou toll-like receptory aktivovány u nemocných se závažnými traumaty a v septickém šoku (20, 21). K jejich aktivaci dochází také u nemocných po kardiochirurgických operacích na otevřeném srdci. U této skupiny pacientů bývají v bezprostředním pooperačním období prokazatelné více či méně vyjádřené příznaky multiorgánové dysfunkce. K jejich rozvoji může docházet i bez přidružených infekčních komplikací (22). Tento stav se označuje jako „sepsis-like syndrome“. Je vyvolán kontaktní aktivací krve, která protéká přístrojem pro mimotělní oběh (*heart-lung machine*), ischemií a reperfuzí myokardu při chirurgické manipulaci s tímto orgánem, a ischemií splanchnického řečiště s přestupem endotoxinu nebo přímo střevní mikrobiální flóry do systémové cirkulace (23). Individuální genetická dispozice každého jedince (24) a působení kontrolovatelných faktorů, jako je minutový srdeční výdej, oxygenace arteriální krve při umělé plicní ventilaci a zejména při spontánním dýchání, perioperační a pooperační krevní ztráty, stabilita či nestabilita krevního tlaku a kvalita ostatních orgánových funkcí rozhodují o tom, zda celková zánětlivá odpověď (SIRS – systemic inflammatory response syndrome) zůstane omezena pouze na laboratorní odchylky anebo nabude některé z nepříznivých klinických podob (25). Dojde-li už ke klinickým projevům multiorgánového selhávání, jsou prvními a nejzávažněji postiženými orgány srdce a plíce (26, 27). Přitom je v zásadě lhostejné, zda multiorgánové selhávání bylo vyvoláno infekčními nebo neinfekčními komplikacemi (28). Infekční komplikace však často mění syndrom multiorgánové dysfunkce v syndrom multiorgánového selhávání (29).

TOLL-LIKE RECEPTORY V PATOGENEZE ATEROSKLERÓZY

Do spektra působení lipopolysacharidu na kardiovaskulární systém vstupuje nový poznatek: TLR2 a TLR4 zahajují aktivaci nitrobuněčných signálních kaskád, které se sbíhají v procesu translokace přepisového (transkripčního) faktoru NFκB z cytoplazmy do buněčného jádra. Tyto cesty vedou také k rozvoji aterosklerózy (30) a ischemicko-reperfučního poškození myokardu (31). Aterosklerotické onemocnění provázejí popsané nitrobuněčné děje v celém jeho průběhu, od kompenzatorní remodelace tepenné stěny (32) přes náhlé srdeční či mozkové cévní příhody vyvolané destabilizací aterosklerotických plátů (33) až po odpovídavost nemocných na léčbu statiny (34). Nitrobuněčné signální mechanismy zahajované aktivací toll-like receptorů mohou být se stejným efek-

tem využívány jak exogenními (infekčními) původci, tak i endogenními (neinfekčními) působky. V průběhu akutních i chronických infekčních onemocnění jsou aktivovány vlastní i bakteriální stresové proteiny. Zároveň je v rámci baktericidních mechanismů vystupňován oxidační stres. Stejně mechanismy jsou spouštěny také mnoha neinfekčními podněty. Mezi ně patří nejen poranění a nejrůznější operační výkony, ale i tepenná hypertenze, poruchy metabolismu lipoproteinů nebo psychický stres (35). Infekční teorie aterosklerózy se tak po počátečním nadšení a přechodných rozpacích vrací do popředí zájmu v podobě logicky i věcně sevřeného kompromisu. Obranná schopnost proti infekčním původcům – a tedy schopnost organismu přežít – může být za spolupůsobení mnoha okolností, které jsou známy jako klasické či tradiční rizikové faktory, vykoupena rozvojem a progresí aterosklerózy (36). Fylogeneticky staré mechanismy vrozené imunitní odpovědi, mezi které patří sérový protein LBP, membránový receptor CD14 a toll-like receptory a přepisový faktor NFκB, zachraňují život jedincům ohroženým infekčními chorobami (37, 38). Jsou-li však uvedené mechanismy aktivovány v nepřiměřeném rozsahu – „v nesprávný čas a na nesprávném místě“ – mohou vést k náhlému zhroucení oběhového systému, jak tomu je v případě septického šoku (39), nebo k pozvolnému rozvoji aterosklerózy, mezi jejíž fatální komplikace patří náhlé kardiovaskulární či cerebrovaskulární příhody (40).

Zkratky

CD14	– membránový receptor pro polysacharid
HSP60	– stresový protein (heat shock protein)
IKK	– IκB kinase
IRAK-4	– IL-1 activated kinase
LBP	– lipopolysaccharide-binding protein
NFκB	– nuclear factor kappa B
oxLDL	– oxidovaná forma lipoproteinů o nízké hustotě
PRRs	– pattern recognition receptors
PAMPs	– pathogen-associated molecular patterns
SIRS	– celková zánětlivá odpověď (systemic inflammatory response syndrome)
TIR	– toll/interleukin-1 receptor
TLR	– toll-like receptory
TLR-4	– lidský toll-like receptor 4
TRAF-6	– TNF receptor-associated factor

LITERATURA

1. **Medzhitov, R., Preston-Hurlburt, P., Janeway, C. A. Jr.:** A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*, 1997, 388, s. 394-397.
2. **Zhang, G., Ghosh, S.:** Toll-like receptor-mediated NF-κB activation: a phylogenetically conserved paradigm in innate immunity. *J. Clin. Invest.*, 2001, 107, s. 13-19.
3. **Rock, F. L., Hardiman, G., Timans, J. C. et al.:** A family of human receptors structurally related to *Drosophila* Toll. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95, s. 588-593.
4. **Muta, T., Takeshige, K.:** Essential roles of CD14 and lipopolysaccharide-binding protein for activation of toll-like receptor (TLR)2 as well as TLR4. Reconstitution of TLR2- and TLR4-activation by distinguishable ligands in LPS preparations. *Eur. J. Biochem.*, 2001, 268, s. 4580-4589.
5. **Sato, A., Iwasaki, A.:** Induction of antiviral immunity requires Toll-like receptor signaling in both stromal and dendritic cell compartments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101, s. 16274 až 16279.
6. **Bellocchio, S., Montagnoli, C., Bozza, S. et al.:** The contribution of the Toll-like/IL-1 receptor superfamily to innate and adaptive immunity to fungal pathogens *in vivo*. *J. Immunol.*, 2004, 172, s. 3059 až 3069.
7. **Vasselon, T., Detmers, P. A.:** Toll receptors: a central element in innate immune responses. *Infect. Immun.*, 2002, 70, s. 1033-1041.

8. Akira, S., Hemmi, H.: Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. *Immunol. Lett.*, 2003, 85, s. 85-95.
9. Ozinsky, A., Underhill, D. M., Fontenot, J. D. et al.: The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between toll-like receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97, s. 13766-13771.
10. Ohashi, K., Burkart, V., Flohé, S., Kolb, H.: Cutting edge: Heat shock protein 60 is a putative endogenous ligand of the toll-like receptor-4 complex. *J. Immunol.*, 2000, 164, s. 558-561.
11. Bulut, Y., Faure, E., Thomas, L. et al.: Chlamydial heat shock protein 60 activates macrophages and endothelial cells through Toll-like receptor-4 and MD2 in a MyD88-dependent pathway. *J. Immunol.*, 2002, 168, s. 1435-1440.
12. Vabulas, R. M., Ahmad-Nejad, P., da Costa, C. et al.: Endocytosed HSP60s use Toll-like receptor-2 (TLR2) and TLR4 to activate the Toll/interleukin-1 receptor signaling pathway in innate immune cells. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, s. 31332-31339.
13. Smiley, S. T., King, J. A., Hancock, W. W.: Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through Toll-like receptor-4. *J. Immunol.*, 2001, 167, s. 2887-2894.
14. Okamura, Y., Watari, M., Jerud, E. S. et al.: The extra domain A of fibronectin activates Toll-like Receptor 4. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, s. 10229-10233.
15. Frantz, S., Kobzik, L., Kim, Y. D. et al.: Toll4 (TLR4) expression in cardiac myocytes in normal and failing myocardium. *J. Clin. Invest.*, 1999, 104, s. 271-280.
16. Frantz, S., Kelly, R. A., Bourcier, T.: Role of TLR2 in the activation of nuclear factor κ B by oxidative stress in cardiac myocytes. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, s. 5197-5203.
17. Pasterkamp, G., van Keulen, J. K., de Kleijn, D. P. V.: Role of Toll-like receptor 4 in the initiation and progression of atherosclerotic disease. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2004, 34, s. 328-334.
18. Schoneveld, A. H., Oude Nijhuis, M. M., van Middelaar, B. et al.: Toll-like receptor-2 stimulation induces intimal hyperplasia and atherosclerotic lesion development. *Cardiovasc. Res.*, 2005 (in press).
19. Xu, X. H., Shah, P. K., Faure, E. et al.: Toll-like receptor-4 is expressed in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL. *Circulation*, 2001, 104, s. 3103-3108.
20. Baumgarten, G., Kneufmann, P., Nozaki, N. et al.: *In vivo* expression of proinflammatory mediators in the adult heart after endotoxin administration: the role of toll-like receptor-4. *J. Infect. Dis.*, 2001, 183, s. 1617-1624.
21. Murphy, T. J., Paterson, H. M., Mannick, J. A., Lederer, J. A.: Injury, sepsis, and the regulation of toll-like receptor responses. *J. Leukocyte Biol.*, 2004, 75, s. 400-407.
22. Dybdahl, B., Wahba, A., Lien, E. et al.: Inflammatory response after open heart surgery. Release of heat-shock protein 70 and signaling through Toll-like receptor-4. *Circulation*, 2002, 105, s. 685-690.
23. Raeburn, C. D., Calkins, C. M., Zimmerman, M. A. et al.: Toll-like receptors and surgical disease. *Surgery*, 2002, 131, s. 477-483.
24. Schippers, E. F., van't Veer, C., van Voorden, S. et al.: TNF- α promoter, Nod2 and Toll-like receptor-4 polymorphisms and the *in vivo* and *ex vivo* response to endotoxin. *Cytokine*, 2004, 26, s. 16-24.
25. Weigand, M. A., Hörner, C., Bardenheuer, H. J., Bouchán, A.: The systemic inflammatory response syndrome. *Best Practice&Res. Clin. Anaesthesiol.*, 2004, 18, s. 455-475.
26. Tavener, S. A., Long, E. M., Robbins, S. M. et al.: Immune cell Toll-like receptor 4 is required for cardiac myocyte impairment during endotoxemia. *Circ. Res.*, 2004, 95, s. 700-707.
27. Guillot, L., Balloy, V., McCormack, F. X. et al.: The immunostimulatory activity of the lung surfactant protein-A involves Toll-like receptor-4. *J. Immunol.*, 2002, 168, s. 5989-5992.
28. Meng, X., Ao, L., Song, Y. et al.: Signaling for myocardial depression in hemorrhagic shock: roles of Toll-like receptor 4 and p55 TNF- α receptor. *Am. J. Physiol.*, 2005, 288, s. R600-R606.
29. Calvano, J. E., Agrese, D. M., Um, J. Y. et al.: Modulation of the lipopolysaccharide receptor complex (CD14, TLR4, MD-2) and toll-like receptor-2 in systemic inflammatory response syndrome-positive patients with and without infection: relationship to tolerance. *Shock*, 2003, 20, s. 415-419.
30. Monaco, C., Andreacos, E., Kiriakidis, S. et al.: Canonical pathway of nuclear factor- κ B activation selectively regulates pro-inflammatory and prothrombotic responses in human atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101, s. 5634-5639.
31. Chong, A. J., Shimamoto, A., Hampton, C. R. et al.: Toll-like receptor 4 mediates ischemia/reperfusion injury of the heart. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2004, 128, s. 170-179.
32. Hollestelle, S. C. G., de Vries, M. R., van Keulen, J. K. et al.: Toll-like receptor 4 is involved in outward arterial remodeling. *Circulation*, 2004, 109, s. 393-398.
33. Edfeldt, K., Swedenborg, J., Hansson, G. K., Yan, Z.: Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation*, 2002, 105, s. 1158-1161.
34. Boekholdt, S. M., Agema, W. R., Peters, R. J. et al.: Variants of Toll-like receptor 4 modify the efficacy of statin therapy and the risk of cardiovascular events. *Circulation*, 2003, 107, s. 2416-2421.
35. Michelsen, K. S., Doherty, T. M., Shah, P. K., Arditi, M.: TLR signaling: An emerging bridge from innate immunity to atherosclerosis. *J. Immunol.*, 2004, 173, s. 5901-5907.
36. Tobias, P., Curtiss, L. K.: The immune system and atherogenesis. Paying the price for pathogen protection: toll receptors in atherogenesis. *J. Lipid Res.*, 2005, 46, s. 404-411.
37. Nau, G. J., Schlesinger, A., Richmond, J. F. L., Young, R. A.: Cumulative toll-like receptor activation in human macrophages treated with whole bacteria. *J. Immunol.*, 2003, 170, s. 5203-5209.
38. Weiss, D. S., Raupach, B., Takeda, K. et al.: Toll-like receptors are temporally involved in host defense. *J. Immunol.*, 2004, 172, s. 4463-4469.
39. Kneufmann, P., Nemoto, S., Baumgarten, G. et al.: Cardiac inflammation and innate immunity in septic shock. Is there a role for toll-like receptors? *Chest*, 2002, 121, s. 1329-1336.
40. Arroyo-Espiguero, R., Avanzas, P., Jeffery, S., Kaski, J. C.: CD14 and Toll-like receptor 4: a link between infection and acute coronary events? *Heart*, 2004, 90, s. 983-988.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem FN č. MZO 00179906.

Levodopa a progresse Parkinsonovy nemoci

Přesto, že je znám vliv levodopy na zlepšení příznaků Parkinsonovy nemoci (PN), bylo zjištěno, že levodopa může urychlit proces neurodegenerace. Prezentovaná studie sledovala 361 nemocných s časnou fází Parkinsonovy nemoci. Byli léčeni karbidopou-levodopou ve třech dávkovacích pásmech anebo placebem po dobu 40 týdnů s následnou dvoutýdenní léčebnou pauzou. Primárním cílem byly změny ve skóre UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale).

Závažnost onemocnění vzrůstala více u skupiny léčené placebem než u skupiny léčené levodopou. Naopak u podstudie zahrnující 116 pacientů průměrné procento poklesu vychytávání 123I-2-beta-karboxymetoxi-3-beta-(4-iodofenyl)trofanu (CIT) bylo významně větší u levodopy než u placeba. Pacienti, kteří dostávali nejvyšší dávky levodopy, měli signifikantně častěji dyskinezy, hypertonus, infekce, bolesti hlavy a nauzeu v porovnání se skupinou léčenou placebem.

Klinická data tedy ukazují, že levodopa buď zpomaluje progresi Parkinsonovy nemoci, anebo má prodloužený efekt na symptomy onemocně-

ní. Naopak zobrazovací metody CNS ukazují, že levodopa buď urychluje ztráty nigrostriatových dopaminových nervových zakončení, anebo její farmakologické účinky modifikují dopaminový přenašeč. Proto potenciální dlouhodobé účinky levodopy na Parkinsonovu chorobu zůstávají nejasně.

Literatura:

The Parkinson Study Group: Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease. *N. Eng. J. Med.*, 2004, 351, s. 2498-2508.

O. Louthan

KOMENTÁŘ

K článku P. Kuneše „Společné patogenetické mechanismy infekčních a kardiovaskulárních chorob: pohled roku 2005“

Objev toll-like receptorů (TLR) v roce 1997 předznamenal značný pokrok, který byl následně učiněn v chápání mechanismů aktivace přirozené imunity u infekčních chorob. Ještě v nedávné době se totiž předpokládalo, že přirozená imunita rozpoznává infekční agens na základě velmi nespecifických reakcí. Ukázalo se však, že pro rychlé zahájení akutní zánětlivé reakce jsou buňky přirozené imunity (ale i další buňky, které nejsou součástí imunitního systému) vybaveny poměrně specifickými receptory. Z objevených 10 TLR je znám jejich přirozený ligand u sedmi. Dosud byly nejvíce studovány receptory dva: TLR2 a TLR4. TLR4 je aktivován lipopolysacharidem (LPS) gram-negativních bakterií, ale může jej například aktivovat i respiračně-syncytiální (RS) virus. U TLR2 je známa širší škála aktivačních ligandů, které zahrnují LPS leptospir, peptidoglykan gram-pozitivních bakterií, komponenty buněčné stěny mykobakterií, mykoplazmat, parazitů (*Trypanosoma cruzi*) i plísni. TLR1 je schopen rozpoznat bakteriální lipopeptidy i lipoteichovou kyselinu, ale předpokládá se, že je nutná součinnost tohoto receptoru s TLR2. K překvapivým zjištěním patří, že TLR3 je aktivován virovou RNA. Aktivaci TLR5 naopak způsobuje flagelin gram-pozitivních i gram-negativních bakterií. Zajímavé je, že tento receptor je na buňkách střeva lokalizován na bazální straně a k jeho aktivaci tak pravděpodobně dochází až po invazi patogenních bakterií střevním epitelem. Značnou pozornost v infektologii budí i TLR9, který je aktivován tzv. nemetylovanými CpG motivy (cytosin vázaný s guaninem fosfátovou vazbou). CpG motivy jsou charakteristické pro bakteriální DNA, v lidských buňkách jsou tyto nukleotidy totiž většinou metylovány.

Vzhledem k významu přirozené imunitní odpovědi u infekčních nemocí byla dále studována role těchto receptorů v patogenezi řady infekčních chorob. Obecně se dá říci, že patogenezi infekčních nemocí ovlivňuje nadměrná i nedostatečná imunitní odpověď. Nadměrná imunitní reakce je jedním z důležitých faktorů, které například významně ovlivňují klinický průběh a prognózu sepse. V této souvislosti byla sledována role TLR u fulminantní meningokokémie, kde se vzhledem k rychlému průběhu onemocnění předpokládá zásadní patogenetický vliv přirozených imunitních mechanismů. Přes původní předpoklad, že blokáda TLR4 může mít protektivní roli u endotoxémie, se zdá, že například při fulminantní meningokokémii je tomu naopak. U osob s Asp299Gly polymorfizmem TLR4 bylo totiž zaznamenáno vyšší riziko meningokokové infekce. Toto bylo potvrzeno i u nemocných s gram-negativní sepsí jiné než meningokokové etiologie. Podobně je polymorfismus TLR2 spojován s vyšším výskytem sepse vyvolané gram-pozitivními bakteriemi a polymorfismus TLR5 s vyšší vnímavostí k legionářské nemoci. Přes tyto objevy u většiny TLR zatím nevíme, jaký význam má jejich aktivace v patogenezi infekcí. Není například známo, zda aktivace TLR při RS virové infekci nebo stimulace TLR2 mykoplazmovým F proteinem pomáhá těmto patogenům k jejich přežití v organismu, nebo naopak slouží jejich likvidaci.

Význam TLR je studován i v souvislosti s vývojem nových vakcín. Ukazuje se, že dosud používaná adjuvans aktivují různé TLR. Příkladem může být Freudovo adjuvans obsahující složky buněčné stěny mykobakterií, které aktivují TLR1, 2 i 4. Aktivace TLR má zásadní význam i pro stimulaci adaptivní (specifické) imunitní odpovědi. Již 4 hodiny po aktivaci TLR dochází k produkci četných cytokinů a kostimulačních molekul na antigen-prezentujících buňkách, což slouží rozvoji adaptivní imunitní odpovědi. V poslední době je věnována značná pozornost CpG nukleotidům, které mají významné imunostimulační vlastnosti: stimulují proliferaci B lymfocytů i produkci cytokinů dendritickými buňkami. Tyto vlastnosti jsou velmi zajímavé při vývoji nových vakcín i imunostimulačních terapií.

O složitosti role TLR v patogenezi infekčních nemocích svědčí i různá distribuce jednotlivých receptorů na imunitních i neimunitních buňkách. Ukazuje se, že tato distribuce významným způsobem ovlivňuje funkci jednotlivých TLR. Například blokáda TLR4 na monocyttech způsobující vyšší vnímavost k sepsi vyvolané různými gram-negativními patogeny, v případě epitelových buněk v dýchacích cestách má ochranný účinek u astmatu indukovaného LPS. Podobně stimulace TLR4 na myších myocytech pomocí LPS nemá kardiodepresivní vliv, pokud byl tento receptor blokován na monocyttech. Kardiodepresivního vlivu LPS je dosaženo při stimulaci TLR4 na myocytech i monocyttech současně nebo v případě stimulace TLR4 pouze na monocyttech. V současné době převažuje názor, že kardiodepresivní vliv sepse je zprostředkovan především TNF- α produkovaným aktivovanými monocyty i neutrofilami.

V patogenezi infekčních chorob hrají roli i TLR aktivované intracelulární signální kaskády, které posléze vedou k aktivaci NF- κ B, produkci pro i protizánětlivých cytokinů a zvýšené expresi adhezních i kostimulačních molekul. Dosud byl jako klinicky významný popsán defekt IRAK-4, jehož důsledkem je blokáda produkce TNF- α , IL-1 β , IL-12p40 i IL-6. Přestože jsou tyto prozánětlivé cytokiny velmi důležité pro zahájení imunitní odpovědi, překvapivě nosiči tohoto defektu mají vyšší vnímavost jen pro velmi omezené spektrum bakteriálních infekcí. Nepochybně se zde uplatňuje jedinečná schopnost imunitního systému nahradit defektní funkci.

Přestože jsou TLR nesmírně zajímavé z hlediska patogeneze infekčních nemocí i jejich případné léčby, není zatím známa celá řada jejich důležitých funkcí, vzájemných vazeb a vztahů k dalším buňkám. Klinicky zajímavá by mohla být blokáda terminálních signálních molekul – NF κ B, JNK a p38 – aktivujících geny pro celou řadu imunitních mediátorů, jejichž dysregulace hraje roli u významných infekčních nemocí – např. sepse. Vzhledem k tomu, že intracelulární kaskády jsou částečně zodpovědné za směřování aktivačního signálu (např. aktivace ILF-3 vede k produkci interferonů- α i β), mohou tyto představovat ideální cíl pro specifickou imunitní stimulaci. Cesta k těmto výstupům však bude ještě dlouhá.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Riziko vzniku malignity po orgánové transplantaci

^{1, 2}Gürlich R., ³Novotný J., ⁴Stříž I., ⁵Honsová E., ¹Oliverius M.,
¹Janoušek L., ⁶Pokorná E., ⁷Maruna P.

¹Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha

²I. chirurgická klinika I. LF UK a VFN, Praha

³Onkologická klinika I. LF UK a VFN, Praha

⁴Oddělení klinické imunologie I. LF UK a VFN, Praha

⁵Pracoviště klinické a transplantační patologie I. LF UK a VFN, Praha

⁶Transplantcentrum IKEM, Praha

⁷Ústav patologické fyziologie I. LF UK, Praha

SOUHRN

Rozvoj transplantační chirurgie je přímo závislý na rozvoji imunosupresivních léků. Novými imunosupresivními postupy se výrazně snížila rejekce transplantovaných orgánů. S prodlužující se délkou imunosuprese limitují dlouhodobé přežití zejména kardiovaskulární onemocnění, rozvoj infekce a zhoubných nádorů. Z dlouhodobého sledování je zřejmé, že při srovnání věkem srovnatelných skupin transplantovaných a ostatní populace je incidence maligních nádorů výrazně vyšší. V přehledovém článku se zabýváme výskytem zhoubných nádorů u nemocných po orgánové transplantaci.

Klíčová slova: transplantace orgánů, zhoubné nádory.

SUMMARY

Gürlich R., Novotný J., Stříž I. et al.: The Risk of Malignancy After Organ Transplantation

Improvements in immunosuppressive therapy during the past decade brought about improvements of the long term tolerance of organ allografts. However, the long-term immunosuppressive therapy has an important limitation, because it can increase the risk of cardiovascular diseases, infections and tumors. As compared with age-matched healthy population, organ-transplant recipients have an increased incidence of tumors.

Key words: immunosuppression, tumor, transplantation.

Gü.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 597–600.

Celkový počet orgánových transplantací každoročně mírně roste. Celosvětově byly v roce 2003 provedeny orgánové transplantace u více než 25 000 osob, to znamená více než 44% nárůst ve srovnání s obdobím před 10 lety (1). Vážným problémem počátku orgánových transplantací byla rejekce orgánů a na druhé straně vývoj infekčních komplikací. Vývoj nových imunosupresiv, antibiotické a antivirové terapie výrazně snižuje incidenci odhojení transplantovaných orgánů a dovede vyléčit závažné infekční komplikace. Dlouhodobá imunosuprese s sebou přinesla nová rizika kardiovaskulárních komplikací a vývoje malignit u déle přežívajících příjemců (2–4).

Incidence malignit po 10 letech užívání chronické imunosuprese se odhaduje přibližně na 20 % (4–6). Některé studie překvapivě odhadují incidenci malignit vzniklých po transplantaci až kolem 80 % (7). Kumulativní incidence malignit roste s větším počtem transplantovaných a prodloužením doby přežití transplantovaných. Onkologie v transplantaci medicíně se uplatňuje ve třech oblastech. Malignity u dárců, riziko recidiv u příjemců a nově vzniklé malignity příjemců. V našem článku se budeme zabývat jen nově vytvořenými malignitami u příjemců po transplantaci. Při výpočtu standardizované incidence výskytu malignit (SIR), je výskyt solidních nádorů 2x vyšší

a lymfomů 4,3 x vyšší ve srovnání s ostatní populací. Žádná studie dosud neprokázala rozdílný vliv použitého allograftu (srdce, plíce, játra, ledvina, pankreas) na incidenci potransplantační malignity (8).

NOVĚ VZNIKLÉ MALIGNITY
U TRANSPLANTOVANÝCH

Nejčastějšími malignitami po transplantaci jsou nádory kůže (bazaliom, spinocelulární karcinom a melanom apod.) a následně lymfoproliferativní onemocnění a nádory solidních orgánů (3, 5). Nádory solidních orgánů můžeme rozdělit do dvou skupin. První skupinou jsou nádory s podobnou incidencí u transplantovaných jako u ostatní populace (karcinomy plic, prsu, prostaty či nádory mozku). Druhou skupinou jsou nádory, které se u transplantovaných vyskytují častěji než u ostatní skupiny obyvatel (karcinom ledviny, karcinom cervixu, anální karcinom a karcinom vulvy a karcinom tlustého střeva). Ovariální karcinom je jedinou malignitou, která se vyskytuje u transplantovaných signifikantně méně než u ostatní populace (9).

PŘÍČINA ČASTĚJŠÍHO VZNIKU

V současné době se uznávají dvě hlavní příčiny: 1. útlum funkce buněčné imunity (T buněk a NK buněk) a 2. virové kofaktory. Virus Epstein-Barrové (EBV) je považován za významný kofaktor řady potransplantačních lymfoproliferativních onemocnění (PTLD), které propuknou v prvním roce po transplantaci (10). Lidský papillomavirus (HPV) je kofaktorem vzniku malignit kůže (11). Kaposiho sarkom je uváděn ve spojitosti s lidským herpesvirem (HHV), karcinom jater (hepatom) s chronickou infekcí virové hepatitidy (12).

Významný vliv má i typ imunosuprese a zejména její trvání. Cyklosporin akceleruje rozvoj karcinomu kůže a lymfoproliferativních onemocnění. Kombinace imunosupresiv (např. monoklonální protilátky proti receptoru pro IL-2, takrolimus a mykofenolát) zvyšují riziko rozvoje karcinomu (13).

Na druhé straně u nových imunosupresivních léků (sirolimus – rapamycin) byl experimentálně prokázán preventivní vliv na rozvoj tumorů a byla prokázána regrese u existujících nádorů (14).

V nové studii Bustami uzavírá, že indukční terapie imunosupresí s antilymfocytárními protilátkami po transplantaci je spojena s vyšším rizikem rozvoje PTLD, ale ne s vyšším rizikem vzniku nových malignit. Toto zjištění, jak sám komentuje, může být ale z důvodů relativně krátké doby sledování – 7 let (15).

KOŽNÍ MALIGNÍ NÁDORY

Kožní malignity jsou nejčastějšími malignitami vzniklé po transplantaci a tvoří asi 40–53 % všech malignit u transplantovaných (4, 16).

U transplantovaných se vyskytuje spinocelulární karcinom, bazaliom a melanom. Nejčastější lokalizací je hlava a krk. Incidence malignit kůže je závislá na délce podávané imunosuprese a sluneční expozici. V regionech s nízkou intenzitou slunečního záření (Holandsko) je riziko vzniku nádoru kůže po 10 letech 10% a 40% po 20 letech (17). Na územích s vysokou sluneční expozicí (Austrálie) je incidence nádoru kůže 66% 23 let po transplantaci (18). U transplantovaných je prokázán obrácený poměr incidence bazálního a spinocelulárního karcinomu. U běžné populace je tento poměr incidence 5:1 až 8:1 ve prospěch bazálního karcinomu. U transplantovaných je tento poměr 1,1:1 až 1,8:1 (17, 19). Celková incidence spinocelulárního karcinomu je 250x větší a bazaliomu 10x větší než u běžné populace (17). Druhý rozdíl u transplantovaných je i v tom, že nacházíme častěji nádory s nízkou diferenciací a s větší biologickou agresivitou tumoru. Současně jsou častěji zachyceny metastázy (16). Mezi rizikové faktory rozvoje malignity kůže řadíme imunosupresivní terapii, UV záření a infekci lidským papillomavirem (HPV) (17).

V doporučení pro časný záchyt je 1. samovyšetření nemocným každý měsíc, 2. vyšetření dermatologem nejméně jednou ročně, doporučení pro prevenci výskytu je důsledná ochrana před nadměrným sluněním (20, 21).

KAPOSIHO SARKOM (KS)

KS je vzácné onemocnění a byl prvně popsán ve spojení s transplantací ledvin v roce 1969 (22). KS se vyskytuje také endemicky (Afrika) a epidemicky (nemocní s AIDS). Nemocní po transplantaci mají kombinované projevy nodulární a lymfadenopatické formy. Kromě KS se u transplantovaných vyskytuje také ostatní typy mezenchymových maligních tumorů (maligní fibrózní histiocytom, leiomyosarkom, fibrosarkom, rhabdomyosarkom, hemangiosarkom, nediferencovaný sarkom a mesoteliom. Incidence KS výrazně stoupá po orgánové transplantaci na 0,4 % u nemocných v severní

a západní Evropě a stoupá až na 4–5 % u Arabů, Židů a nemocných žijících kolem středozemního moře (23).

S rozvojem KS souvisí délka imunosuprese, virová infekce (HHV-8), genetické faktory (nejčastěji Arabové, Italové, Řekové, Židé) a životní prostředí.

Doporučení: vyšetření kůže, spojivky, orofaryngu nejméně 1x ročně; podezřelá ložiska mají být biopsována. Nemocní s vysokým rizikem – etnickým původem (Arabové, Italové, Řekové, Židé) nebo geografickou polohou (Afrika, Střední východ), nebo sérologickou pozitivitou HHV-8 mají být vyšetřováni častěji (21).

POTRANSPLANTAČNÍ LYMFOPROLIFERATIVNÍ ONEMOCNĚNÍ (PTLD)

PTLD (posttransplant lymphoproliferative disorders) je definována jako abnormální proliferace lymfoidních buněk následkem imunosuprese. Podle zjednodušené klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO) (2001) se rozděluje PLTD na 4 kategorie: 1. časné léze (včetně „infectious mononucleosis-like and reactive plasmacytic hyperplasia lesions“), 2. polymorfní PLTD, 3. monomorfní nebo lymfomové PLTD (zahrnující B- a T- buněčné neoplazie) a 4. Hodgkin lymfom/Hodgkin-like PLTD.

Je druhou nejčastější malignitou u transplantovaných. Většina PTLD se vyskytuje během prvních let po transplantaci. Lymfomy se vyskytují asi v 16 % ze všech nádorů u dospělých po transplantaci a asi u více než 50 % ze všech nádorů dětských příjemců (21). Většina PTLD je způsobena transformací lymfatické tkáně, často vyplývající z nekontrolované EBV infekce, nebo reaktivace latentní EBV infekce. EBV infekce u normální populace v symptomatickém stadiu infikuje buňky ve Waldeyerově mizním okruhu, které se diferencují do paměťových B lymfocytů. Celý proces podléhá komplikované regulaci, při které infikované B blastické elementy jsou zničeny T lymfocyty a NK buňkami. V situaci, kdy je T buněčná imunita potlačena imunosupresí, může dojít k proliferaci infikovaných elementů a vzniku PTLD.

Infekce CMV může být příčinou rozvoje lymfomů v centrální nervové soustavě (CNS) u imunokompromitovaných nemocných. Na základě rozboru 1000 nemocných z registru International Transplant Tumor Registry (IPITTR) byly stanoveny prognostické faktory tohoto onemocnění. Mezi faktory, které jsou pozitivní pro přežití, patří nižší věk v době onemocnění, jedno místo projevu nemoci, onemocnění limitované na allograft, radikálně chirurgicky odstranitelný tumor a možnost redukce imunosuprese. Na druhé straně přítomnost nemoci v CNS výrazně zhoršuje prognózu nemocných (24, 25). Opakovaně byl prokázán vliv snížení imunosuprese na přežití pacientů. Kromě virové infekce se na vzniku PTLD v gastrointestinální oblasti může podílet také infekce *Helicobacter pylori* (*H.p.*) (MALT (mucosa associated lymphoid tissue) lymfomy). Po eradikace *H.p.* infekce může regredovat i lymfom.

KARCINOM LEDVINY

Karcinom ledviny patří mezi 10 celosvětově se nejčastěji vyskytujících malignit. U transplantovaných se vyskytuje v rozmezí 0,5–3,9 % (21). U nemocných v konečném stadiu renálního selhání vzrůstá riziko vzniku karcinomu z 2,6 % na 7,6 %. Mezi rizikové faktory vzniku karcinomu ledvin u transplantovaných patří předchozí abusivní analgetik (riziko uroteliálních tumorů – zejména ledvininné pánvičky a močového měchýře), předchozí karcinom ledviny a získaná cystická choroba ledvin (ARCD) (26). Incidence ARCD se zvyšuje z 44 % na počátku k 90 % u nemocných po 10 letech dialýzy. Je proto velkým rizikem u nemocných před transplantací.

Proto je nezbytný protokol sledování obsahující kontroly spirální výpočetní tomografií (CT).

KARCINOM PRSU

Incidence karcinomu prsu se odhaduje v rozmezí 0,3–0,6 %. Výskyt lobulárních a intraduktálních karcinomů je shodný jako u zdravé populace (27). Ve shodě s ostatními malignitami u transplantovaných se karcinomy prsní žlázy objevují v mladém věku a jsou agresivnější biologické povahy než tumory u netransplantovaných. Výsledky prs šetřících výkonů jsou u obou skupin populace shodné (28).

Pacientkám je doporučeno pravidelné samovyšetření a klinické vyšetření se sonografií a mamografií v pravidelném rozmezí 1–2 let (21).

MALIGNITY MALÉ PÁNVE

Karcinom děložního čípku tvoří asi 3 % všech malignit po transplantaci ledvin (19). Na rozdíl od ostatních malignit je pozorováno postupné snižování výskytu tohoto karcinomu a 70 % pacientek v době diagnózy je hodnoceno jako karcinoma *in situ* (29). U nádorů dolního ženského genitálu se významně podílí na jejich vzniku virová infekce. Nádory děložního čípku, perinea a vagíny se vyskytují často při kondylomatech a infekci HPV (30). Infekce HPV zvláště serotypů 16 a 18 je spojena s vyšší agresivitou nádoru, častější rekurencí a mortlitou (31). Proto poslední výsledky prospektivní studie publikované v New England Journal of Medicine ukazují na přínos HPV vakcinace (32).

KARCINOM TLUSTÉHO STŘEVA

Karcinom tlustého střeva a rekta se vyskytuje přibližně u 0,7 % nemocných po transplantaci ledvin a riziko vzniku karcinomu je asi 2–3x vyšší než u ostatní populace (33). Údaje z EDTA-ERA registru ukazují, že riziko rozvoje karcinomu kolorekta je u transplantovaných vyšší až po 10 letech od transplantace. Současně se toto zvýšení týká jen karcinomu tlustého střeva, incidence karcinomu rekta zůstává obdobná jako u netransplantovaných (27). Výsledky poslední srovnávací studie SRTR (Scientific Registry of Transplant Recipients) a SEER (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results) prokázaly, že kolorektální karcinom se vyskytuje po transplantaci s vyšší incidencí a u mladších nemocných ve srovnání s populací bez transplantace (33). Také prognóza při srovnání stejných stadií onemocnění je u transplantovaných horší (33). Proto je u nemocných po transplantaci doporučen 1x ročně test na okultní krvácení a koloskopie jednou za 5 let (u nemocných s vysokým rizikem vzniku karcinomu častěji) (21).

KARCINOM PLIC

Incidence karcinomu plic po transplantaci ledviny kolísá mezi 0,5–0,7 % (35). Dle EDTA-ERA registru je incidence karcinomu plic nižší u transplantovaných než v běžné populaci (27). Příčina je spíše ve výběru nemocných k transplantaci, kdy nemocní s rozvinutou chronickou obstrukční chorobou plicní nebyli zařazeni do transplantčního programu. Obdobně jako jiné karcinomy je u transplantovaných ve srovnání s ostatní populací zachycován v nižším věku a častěji se vyskytuje malobuněčný karcinom (35). Obecně je k prevenci doporučen jen zákaz kouření.

ZÁVĚR

V současné době je chirurgická metodika transplantací dostatečně propracována. Další rozvoj transplantční medicíny je závislý zejména na používání nových imunosupresivních léků, které budou mít při dlouhodobém užívání nižší výskyt závažných potransplantačních komplikací. V současné době je proto racionální důsledně probíhající dispenzarizace a onkologický skrínink transplantovaných.

Zkratky

ARCD	– cystická choroba ledvin
CNS	– centrální nervová soustava
CT	– výpočetní tomografie
EBV	– virus Epstein-Barrové
HHV	– lidský herpesvir
<i>H.p.</i>	– <i>Helicobacter pylori</i>
HPV	– lidský papillomavirus
IPITTR	– International Transplant Tumor Registry
KS	– Kaposiho sarkom
PTLD	– potransplantační lymfoproliferativní onemocnění (posttransplant lymphoproliferative disorders)
SEER	– National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results
SIR	– standardizovaná incidence výskytu malignit
SRTR	– Scientific Registry of Transplant Recipients
WHO	– Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

LITERATURA

1. **Schulak, J. A.:** What's new in general surgery: transplantation. *J. Am. Coll. Surg.*, 2005, 200, s. 409-417.
2. **Rogers, C. C., Alloway, R. R., Boardman, R. E. et al.:** Global cardiovascular risk under early steroid cessation decreases progressively in the first year post transplant. *Am. J. Transplant.*, 2004, 4 (Suppl. 8), s. 299.
3. **Agraharkar, M. L., Cinclair, R. D., Kuo, Y. F. et al.:** Risk of malignancy with long-term immunosuppression in renal transplant recipients. *Kidney Int.*, 2004, 66, s. 383-389.
4. **Buell, J. F., Gross, T. G., Beebe, T. M. et al.:** Cancer after renal transplantation. *Cancer and the Kidney*. Eds. Cohen E. New York, Oxford University Press, 2004.
5. **Buell, J. F., Hanaway, M. J., Thomas, M. et al.:** Malignancies associated with liver transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GB (eds). *Transplantation of the Liver*. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders Co, 2004 (in press).
6. **Feng, S., Buell, J. F., Cherikh, W. S. et al.:** Organ donors with positive viral serology or malignancy: risk of disease transmission by transplantation. *Transplantation*, 2002, 74, s. 1657-1663.
7. **Penn, I.:** Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clinical Transpl.*, 1998, 1, s. 147-148.
8. **Nalesnik, M. A.:** Clinicopathologic characteristics of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Recent Results Cancer Res.*, 2002, 159, s. 9-18.
9. **Boardman, R. E., Gross, T. G., Hanaway, M. J. et al.:** *De novo* ovarian cancer post solid organ transplantation. *Am. J. Transplant.*, 2003, 3 (Suppl. 5), s. 188.
10. **Niller, H. H., Salamon, D., Ilg, K. et al.:** EBV-associated neoplasms: alternative pathogenetic pathways. *Med. Hypotheses*, 2004, 62, s. 387-391.
11. **Stockfleth, E., Nindl, I., Sterry, W. et al.:** Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Dermatol. Surg.*, 2004, 30, s. 604-609.
12. **Woodle, E. S., Hanaway, M., Buell, J. et al.:** Kaposi sarcoma: an analysis of the US and international experiences from the Israel Penn International Transplant Tumor Registry. *Transplant. Proc.*, 2001, 33, s. 3660-3661.
13. **Dantal, J., Hourmant, M., Cantarovich, D. et al.:** Effect of long term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer

- incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet*, 1998, 351, s. 623-628.
14. **Guba, M., von Breitenbuch, P., Steinbauer, M. et al.:** Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat. Med.*, 2002, 8, s. 128-135.
 15. **Bustami, R. T., Ojo, A. O., Wolfe, R. A. et al.:** Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.*, 2004, 4, s. 87-93.
 16. **Buell, J. F., Beebe, T. M., Muthiah, C. et al.:** Aggressive skin cancers in transplant recipients. *Am. J. Transplant.*, 2004, 4 (Suppl. 8), s. 22.
 17. **Hartevelt, M. M., Bavinck, J. N., Kootte, A. M. et al.:** Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation*, 1990, 49, s. 506-509.
 18. **Sheil, A. G., Disney, A. P., Mathew, T. G. et al.:** Malignancy following renal transplantation. *Transplant. Proc.*, 1992, 24, s. 1946 až 1947.
 19. **Penn, I.:** Neoplastic complications of transplantation. *Semin. Respir. Infect.*, 1993, 8, s. 233-239.
 20. American Cancer Society: Summary of American Cancer Society recommendations for the early detection of cancer in asymptomatic people. In: *Cancer Facts and Figures –1998*, Atlanta, American Cancer Society, 1998.
 21. **Kasiske, B. L., Vazquez, M. A., Harmon, W. E. et al.:** Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *American Society of Transplantation. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000, 11 (Suppl. 15), s. S1-S86.
 22. **Siegel, J. H., Janis, R., Alper, J. C. et al.:** Disseminated visceral Kaposi's sarcoma. Appearance after human renal homograft operation. *JAMA*, 1969, 24, s. 1493-1496.
 23. **Qunibi, W., Akhtar, M., Sheth, K. et al.:** Kaposi's sarcoma: the most common tumor after renal transplantation in Saudi Arabia. *Am. J. Med.*, 1988, 84, s. 225-232.
 24. **Bustami, R. T., Ojo, A. O., Wolfe, R. A. et al.:** Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.*, 2004, 4, s. 87-93.
 25. **Cherikh, W. S., Kauffman, H. M., McBride, M. A. et al.:** Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation*, 2003, 76, s. 1289-1293.
 26. **Port, F. K., Ragheb, N. E., Schwartz, A. G., Hawthorne, V. M.:** Neoplasms in dialysis patients: a population-based study. *Am. J. Kidney Dis.*, 1989, 14, s. 119-123.
 27. **Brunner, F. P., Landais, P., Selwood, N. H.:** Malignancies after renal transplantation: the EDTA-ERA registry experience. *European Dialysis and Transplantation Association-European Renal Association. Nephrol. Dial. Transplant.*, 1995, 10 (Suppl. 1), s. 74-80.
 28. **Boardman, R. E., Woodle, E. S., Gross, T. G. et al.:** *De novo* breast cancer post solid organ transplantation. *Am. J. Transplant.*, 2004, 4 (Suppl. 8), s. 449.
 29. **Fairley, C. K., Sheil, A. G., McNeil, J. J. et al.:** The risk of anogenital malignancies in dialysis and transplant patients. *Clin. Nephrol.*, 1994, 41, s. 101-105.
 30. **Brown, M. R., Noffsinger, A., First, M. R. et al.:** HPV subtype analysis in lower genital tract neoplasms of female renal transplant recipients. *Gynecol. Oncol.*, 2000, 79, s. 220-224.
 31. **Rudich, S. M., Buell, J. F., Beebe, T. M. et al.:** *De novo* anorectal cancers in transplant recipients. *Am. J. Transplant.*, 2004, 48 (Suppl. 8), s. 433.
 32. **Koutsky, L. A., Ault, K. A., Wheeler, C. M. et al.:** Proof of principle study investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, s. 1645-1651.
 33. **Birkeland, S. A., Storm, H. H., Lamm, L. U. et al.:** Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int. J. Cancer.*, 1995, 60, s. 183-189.
 34. **Papaconstantinou, H. T., Skalow, B., Hanaway, M. J.:** Characteristics and survival of solid organ transplant patients developing *de novo* colon and rectal cancer. *Dis. Colon Rectum.*, 2004, 47, s. 1898-1903.
 35. **Delcambre, F., Pruvot, F. R., Ramon, P. et al.:** Primary bronchogenic carcinoma in transplant recipients. *Transplant. Proc.*, 1996, 28, s. 2884-2885.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620808.

KOMENTÁŘ

K článku R. Gürlicha a spol. „Riziko vzniku malignity po orgánové transplantaci“

Pacientů dlouhodobě sledovaných po úspěšné orgánové transplantaci přibývá nejen ve světě, ale také v České republice. Je známo, že k nemalému riziku vzniku zhoubného nádoru zvyšujícímu se také v běžné populaci s věkem přistupuje u transplantovaných ještě další významné navýšení rizika z důvodu imunosuprese, virových infekcí a indukovaných hyperproliferačních, které dramaticky narůstá již od pátého roku po transplantaci (1). Je proto správné, že je alespoň formou přehledového článku kolegů z IKEM na zvýšené onkologické riziko transplantovaných upozorněno.

Ve skutečnosti však samotný přehledový článek nestačí. Bylo by zapotřebí provést analýzu průnikem údajů Národního onkologického registru, vedeného od roku 1977, a registru transplantovaných a zjistit skutečné navýšení onkologického rizika po orgánových transplantacích v našich podmínkách jak co do typů nádorů, tak co do časového rozložení. Takovéto analýzy průnikem dvou databází provádějí systematicky třeba Israel Penn International Transplant Tumor Registry a databáze SEER Národního ústavu pro rakovinu (NCI) v USA. Kromě údajů o míře rizika se tak zjišťují i rozdíly v biologických vlastnostech nádorů vzniklých po transplantacích. Třeba kolorektální karcinomy transplantovaných vznikají v mladším věku a jsou agresivnější než v běžné populaci (2).

Podmínky pro analýzu databází ve spolupráci transplantologů a onkologů jsou v České republice velmi dobré a jistě srovnatelné s USA,

prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.
Masarykův onkologický ústav
656 53 Brno, Žlutý kopec 7
fax: 543 131 117, e-mail: zaloudik@mou.cz

pouze zatím nebyly dostatečně využity a nikdo se tohoto mezioborového problému zatím systematicky nechopil. Nesporně na nás tak zatím čekají užitečné informace za dvě desetiletí, které by pomohly popsat rozsah problému a možnosti jeho současného i budoucího řešení v České republice. Literární údaje slouží základní orientaci, ale vlastní data z České republiky nenahradí. Vždyť třeba taiwanská studie výskytu nádorů po transplantacích ledvin s vysokou prevalencí hepatocelulárního karcinomu a žádnými kožními nádory (3) ukazuje na zcela jinou skladbu posttransplantačních nádorů než podobná studie italská, kde dominují právě kožní nádory a lymfoproliferace (1)

Pro specifickou skupinu občanů se zvýšeným hereditárním rizikem vzniku nádoru na podkladě rodinné anamnézy či genetického testování již onkopreventivní program a onkogenetické poradenství máme. Pro transplantované zatím jednotná onkopreventivní strategie chybí, ačkoli jsou neméně ohroženou skupinou a prevalence transplantovaných již od 80. let minulého století každoročně narůstá. Je vskutku o čem diskutovat, protože se zdá, že kromě systematické dispenzarizace jsou možné i různé specifické onkopreventivní strategie. Od pouhých doporučení vyhybat se neúměrné sluneční expozici (4), neboť rakovina kůže patří mezi časté posttransplantační malignity, přes cílená onkopreventivní vyšetření zaměřená na neméně časté posttransplantační lymfoproliferativní malignity, ultrazvuková orgánová vyšetření a preventivní endoskopie, až po úvahy o novější imunosupresi kombinované s onkopreventivním účinkem jakou nabízí třeba rapamycin (1).

Upozornili-li kolegové přehledovým článkem na problém zvýšeného onkologického rizika, který máme u narůstajícího počtu pacientů na orgánových transplantacích, připojuji se k článku nejen komentářem, ale i návrhem užitečné spolupráce transplantologů a onkologů na společnou analýzu obou národních registrů s cílem popsat reálný stav problému u nás a stanovit onkopreventivní strategii pro transplantované.

LITERATURA

1. Sandrini, S., Setti, G., Bossini, N., Maiorca, P.: Cancer after kidney transplantation G. Ital. Nefrol., 2004, 21 (Suppl. 26) s. S67-S73.
2. Buell, J. F., Papaconstantinou, H. T., Skalow, B. et al.: De novo colorectal cancer: five-year survival is markedly lower in transplant recipients compared with the general population. Transplant. Proc., 2005, 37, s. 960-961.
3. Chiang, Y. J., Chen, C. H., Wu, C. T. et al.: De novo cancer occurrence after renal transplantation: a medical center experience in Taiwan. Transplant. Proc., 2004, 36, s. 2150-2151.
4. Donovan, J. C., Rosen, C. F., Shaw, J. C.: Evaluation of sun-protective practices of organ transplant recipients. Am. J. Transplant., 2004, 4, s. 1852-1858.

KNIHY

Dítě, P. et al.: AKUTNÍ STAVY V GASTROENTEROLOGII

Galén, Praha, 2005, 1. vyd., 314 s., cena 700 Kč.
ISBN 80-7262-305-2.

Kniha byla napsána ve spolupráci s 28 spolupřispěly. Má 308 stránek textu, 3 stránky vysvětlení zkratk a na 8 stránkách je věcný rejstřík. Je rozdělena do 28 kapitol nejvýznamnějších akutních stavů v gastroenterologii. Byla vydána nakladatelstvím Galén za významné podpory firmy Zentiva.

Prof. Dítěti se podařilo přizvat ke spolupráci významné odborníky různých specializací multidisciplinárního oboru gastroenterologie z Brna, Prahy a z Hradce Králové.

Akutní stavy v gastroenterologii jsou významnou částí činnosti nejen gastroenterologů, ale i lékařů jiných odborností a hlavně mohou být problémem pro lékaře první linie. V publikaci jsou zařazeny kapitoly náhlých stavů, stejně jako komplikace při diagnostických

terapeutických postupech. Na prvním místě to je krvácení do horní i dolní části trávicí trubice a porušení její celistvosti. Dále jsou zde kapitoly o akutní pankreatitidě, cholangitidě, hrozivých situacích při zánětlivých chorobách střevních, o apendicitidě a jejich úskalích, o infekčních a neinfekčních průjmech. Nebyly opomenuty ani problémy akutního jaterního selhání, případně s postižením funkce ledvin, střevní obstrukce a problematika akutních stavů v graviditě. Správné je i zařazení kapitol o metabolických změnách a o práci s kriticky nemocnými. Zajímavé jsou i statě o mechanických a chemických lézích trávicí trubice. Prospěšné je i zařazení obširných kapitol o zobrazovacích metodách a o intervenční radiologii z pera radiologů.

Je zásluhou prof. Dítěte, že všechny kapitoly mají podobnou strukturu. Většinou to není jen návod jak postupovat v daném akutním stavu, ale i vysvětlení etiologie, epidemiologie a patofyziologie problému. Některé kapitoly jsou pojaty ve větším rozsahu – jako například stať o akutní pankreatitidě, jiné jsou stručnější.

Akutní stavy v gastroenterologii nejsou jen další knížkou v explozi publikací v medicíně. Jde o knížku, která se bude často používat, protože naléhavé situace se vyskytují a budou vyskytovat v každodenní praxi různých oborů.

Gastroenterologie je multidisciplinární a Dítětova knížka je také určena pro pracovníky různých specializací. Měla by a jistě také pomůže při řešení akutních stavů a přispěje ke klidu a správnému řešení pro mnohé lékaře a hlavně bude i na prospěch nemocných v mezních stavech.

Knížku by si měl přečíst každý pracovník v oblasti gastroenterologie, ať již je to atestovaný gastroenterolog, nebo ten, kdo se s akutními stavy zaživacích orgánů setkává jen občas. K detailnímu prostudování jednotlivých kapitol se pak bude vracet většinou při řešení konkrétní akutní situace. Knížka by měla být v knihovně rodinného lékaře.

Jan Kotlík
120 00 Praha 2, Krkonošská 1494/3

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Léčba neresekabilní nemalobuněčné plicní rakoviny

Špásová I.

Pneumologická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

SOUHRN

Léčba lokálně pokročilého neresekabilního NSCLC se v průběhu let vyvinula od radioterapie samotné k sekvenčnímu přístupu s indukční chemoterapií následovanou radioterapií. V posledních letech se stala standardem péče u těchto nemocných konkomitantní chemoradioterapie. Přidání chemoterapie v průběhu radioterapie poskytuje lepší lokoregionální kontrolu nemoci usmrcením radiorezistentních buněk, inhibicí reparačních pochodů u subletálně postižených buněk a akumulací buněk v G₂/M fázi, kdy jsou buňky senzitivní k radiaci. Také snižuje rozsev mikrometastáz. Nejúčinnější se jeví použití režimů založených na cisplatině. Akutní pneumonitida je účinně redukována aplikací amifostinu. Přes 10 % pacientů s lokálně pokročilým inoperabilním NSCLC může být vyléčeno chemoradioterapií. Frakcionace radioterapie neprokazuje prodloužení přežívání. V současnosti jsou v běhu další klinické studie, zkoumající vliv hyperfrakcionace, 3D konformní radioterapie a IMRT (intense modified radiotherapy). Rovněž role různých radiosenzibilizačních látek je předmětem klinického bádání. Výsledky studie, srovnávající různé dvojkombinace taxanů a gemcitabinu s cisplatinou nebo karboplatinou ukazují, že ve smyslu účinnosti standardní dvojkombinace dosáhly určitého plateau a že ve srovnání se standardními režimy používanými před rokem 1990 tyto preparáty prodlužují přežívání. Jedinou statisticky významnou odlišností v účinnosti mezi jednotlivými rameny je významně delší doba do progresu nemoci v rameni s gemcitabinem a cisplatinou. Studie s tripletami ukazují, že přidání třetího cytostatika může být schopno navýšit počet celkových odpovědí při současném zvýšení toxicity a jen velmi malým příznivým vlivu na přežívání. Náhrada platinového derivátu některým z nových cytostatik nejvíce má nižší účinnost a také vykazuje lepší profil toxicity, je však výrazně dražší. Celkové rozdíly mezi kombinacemi cytostatik založené na cisplatině v porovnání s kombinacemi s karboplatinou nejsou příliš výrazné. Nicméně kombinaci cisplatinu s 3. generací cytostatik je možno doporučit jako účinnější pro nemocné s pokročilým NSCLC, kteří nemají postižení ledvin a mají dostatečnou dřeňovou rezervu. Velké procento pacientů s NSCLC je starší než 70 let a bude dále narůstat. Dříve nebyla těmto nemocným chemoterapie podávána s odůvodněním, že starší pacienti jsou obvykle polymorbidní a mají sníženou funkci orgánů podílejících se na metabolismu cytostatik. Byl však prokázán benefit u přežívání u starších pacientů léčených monoterapií cytostatika oproti nejlepší podpůrné péči. Jiné studie však nezaznamenávají významnou odlišnost ani v toxicitě léčby, ani v přežívání oproti mladším pacientům při použití stejných léčebných režimů. Platinové dublety, zejména založené na karboplatině, jsou vhodné pro starší nemocné nad 70 let věku v dobrém klinickém stavu. Ve druhé linii léčby NSCLC pemetrexed prokazuje identickou účinnost jako docetaxel, který je nyní považován za standard monoterapie ve druhé linii léčby NSCLC. Navíc je u pemetrexedu zaznamenána nižší toxicita léčby. Tato data ukazují, že pemetrexed by mohl být v budoucnu standardním způsobem léčby ve druhé linii NSCLC. U pacientů s NSCLC ve stádiu IIIB a IV nepřináší přidání biologické léčby ke standardní dvojkombinaci cytostatik benefit z hlediska přežívání. V budoucnu bude potřeba se podrobněji zabývat selekcí pacientů pro tento typ léčby. Při porovnání doby přežití pomocí metaanalýzy byla zjištěna signifikantně delší doba přežití u nemocných léčených kombinací s gemcitabinem ve srovnání s jinou léčbou. Podobně doba přežívání bez progresu je u nemocných s léčbou obsahující gemcitabin významně delší. Tato data potvrzují dobrou klinickou účinnost gemcitabinu v první linii léčby pokročilého NSCLC.

Klíčová slova: pokročilý nemalobuněčný karcinom plic, NSCLC, chemoterapie, chemo-radioterapie, studie fáze III, meta-analýza.

SUMMARY

Špásová I.: Treatment of the Unresectable Non Small Cell Lung Carcinoma

In recent years, treatment of the locally advanced unresectable Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) has evolved from the radiotherapy alone to sequential therapy settings with induction chemotherapy followed by radiotherapy. During recent years, concomitant chemoradiotherapy has become the standard treatment for these patients. The addition of chemotherapy during the course of radiotherapy provides better locoregional control of the disease by killing the radioresistant cells, inhibition of the reparation processes in the sublethally damaged cells and accumulation of the cells in the G₂/M phase, when the cells are sensitive to radiation. It also reduces the spread of the micrometastases. Administration of cisplatin-based regimens appears to be the most effective. Acute pneumonias can be effectively suppressed by amifostine administration. Locally advanced inoperable NSCLC can be cured by chemoradiotherapy in more than 10% of patients. Fractionation radiotherapy does not yield prolonged survival. Currently the other clinical studies investigating the effects of hyperfractionation, 3D conformal radiotherapy and IMRT (intense modified radiotherapy) are being conducted. Also the role of various radiosensitizing agents is currently under clinical evaluation. The results of a study, comparing various doublet combinations of taxanes and gemcitabine with cisplatin or carboplatin demonstrate, that as for the efficacy, the standard doublet regimens reached a certain plateau and that they prolong the survival in comparison with the standard regimens used before 1990. The only statistically significant difference in the efficacy among the individual treatment arms is the significantly longer time to the progressive disease in the arm treated by gemcitabine and cisplatin. Studies with triplet regimens show that the addition of the third cytotoxic agent might increase the overall response rate with the increase of toxicity and only a very small survival benefit. The replacement of the platinum derivate by some of the new cytotoxic agents does

not appear to yield lower efficacy and also shows a more favorable toxicity profile; it is, however, significantly more expensive. Overall differences among the cytostatic combinations based on cisplatin in comparison with combinations based on carboplatin are not very distinct. Nevertheless, the combination of cisplatin with third generation cytotoxic agents is recommendable as it is more effective for patients with advanced NSCLC without renal impairment and with adequate bone marrow reserve. A high percentage of patients with NSCLC are older than 70 and this percentage will increase further. Earlier, chemotherapy was not used for these patients with the explanation that elderly people are usually polymorbid and the function of their organs which metabolize the cytostatics is reduced. However, a survival benefit in elderly patients treated by cytotoxic monotherapy was proven in comparison with the best supportive care. Other studies, however, found significant differences neither in toxicity nor in survival in comparison with younger patients, when using the same treatment regimens. Platinum doublets, based namely on carboplatin, are useful for patients older than 70, who are in good clinical condition. In the second-line therapy of NSCLC pemetrexed demonstrates identical efficacy as docetaxel, which is considered as a standard monotherapy in the second-line treatment of NSCLC. Moreover, pemetrexed is associated with less toxicity. These data show that in future, pemetrexed may become the standard treatment for second-line therapy of NSCLC. In patients with stage IIIB/IV of NSCLC, the addition of biological treatment to standard doublet cytostatic combination does not bring any survival benefit. In future, more detailed attention should be paid to selection of the patients for this treatment modality. When comparing survival time by meta-analysis, significantly longer survival time of the patients treated with gemcitabine combination was found in comparison with other treatment. Similarly, the progression-free survival is significantly longer in the patients treated with gemcitabine containing regimen. This data has proven good clinical efficacy of gemcitabine in the first-line therapy of advanced NSCLC.

Key words: advanced non-small cell lung cancer, NSCLC, chemotherapy, chemo-radiotherapy, phase III trials, meta-analysis. Šp.

Čas. Lék. Čes., 2005, 144, pp. 602–612.

Devadesátá léta 20. století byla naplněna snahou investigátorů stanovit optimální způsoby léčby nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC). V tomto období bylo provedeno obrovské množství klinických studií zabývajících se hledáním standardní terapie pro jednotlivá stadia tohoto onemocnění. Sdělení se věnuje shrnutí současného stavu vědomostí o optimálních léčebných modalitách inoperabilního NSCLC se zaměřením zejména na chemoterapii stadií IIIB a IV.

KOMBINOVANÁ LÉČBA LOKÁLNĚ POKROČILÉHO NERESKABILNÍHO NSCLC

Léčba lokálně pokročilého neresekabilního NSCLC se v průběhu let vyvinula od radioterapie samotné k sekvenčnímu přístupu s indukční chemoterapií následovanou radioterapií. Konečně v posledních letech se konkomitantní chemoradioterapie stala standardem péče u těchto pacientů v USA. Přidání chemoterapie v průběhu radioterapie poskytuje lepší lokoregionální kontrolu nemoci usmrcením radiorezistentních buněk, inhibicí reparačních pochodů u subletálně postižených buněk a akumulací buněk v G₂/M fázi, kdy jsou buňky senzitivní k radiaci. Také snižuje rozsev mikrometastáz. Účinnost konkomitantní chemoradioterapie byla potvrzena několika metaanalýzami randomizovaných studií srovnávajících samotnou radioterapii s chemoterapií a radioterapií v kombinaci, které ukázaly, že kombinovaná léčba je lepší (1, 2). Největší rozdíly byly pozorovány při použití režimů založených na cisplatině. Výsledky dvou novějších randomizovaných studií ukazují lepší výsledky u konkomitantní léčby oproti léčbě sekvenční. Proto se stala souběžná chemoradioterapie standardem léčby u lokálně pokročilého NSCLC (3, 4). Trvá snaha definovat optimální objem, dávku, způsob podání a frakcionaci radioterapie. Tato problematika je zkoumána v současnosti v několika RTOG studiích. Současně byla provedena a dále probíhá řada studií vyhodnocujících různé kombinace a sekvence dubletů chemoterapie v indukčním, konsolidačním a konkomitantním režimu ve snaze zlepšit terapeutický index. V dalším textu podáváme stručný přehled výsledků některých vybraných studií zabývajících se těmito otázkami.

Pokus objasnit optimální časování a způsob podání chemoterapie s radioterapií učinil Curran et al. (4) v multicentrické randomizované studii fáze II, kde byly porovnány tři různé chemoradiační reži-

my (tab. 1). Výsledky byly srovnány s nejlepším ramenem studie RTOG 88-08 (medián přežití 13,7 měsíců). Design studie sestával z ramene A – paklitaxel/karboplatina následovaný sekvenční radioterapií, ramene B – indukční paklitaxel/karboplatina s následnou konkomitantní chemoradioterapií a ramene C – konkomitantní chemoradioterapie a následně konsolidační paklitaxel/karboplatina. Rameno B mělo předběžně nejhorší přežívání (11 měsíců), nejspíše z důvodů nemožnosti podání chemoradioterapie po indukční chemoterapii u 17 % pacientů.

Účinnost novějších kombinací založených na cisplatině hodnotí předběžně výsledky studie CALGB 9431 (5), ve které byly podávány 2 cykly indukční chemoterapie následované 2 cykly konkomitantní chemoradioterapie se stejným dubletem (tab. 1). Pacienti dostávali cisplatinu v dávce 80 mg/m² v den 1, 22, 43 a 64 společně s: (rameno 1) gemcitabinem v dávce 1250 mg/m² (dny 1, 8, 22, 29) a v dávce 600 mg/m² (dny 43, 50, 64 a 71); (rameno 2) paklitaxelem v dávce 225 mg/m² 3 hodiny (dny 1 a 22) a v dávce 135 mg/m² (dny 43 a 64); (rameno 3) vinorelbinem v dávce 25 mg/m² (dny 1, 8, 15, 22 a 29) a v dávce 15 mg/m² (dny 43, 50, 64 a 71). Radioterapie byla započata v den 43 v dávce 2 Gy/den (celková dávka 66 Gy). U všech 3 ramen s celkem 175 pacienty byla pozorována podobná četnost odpovědí po ukončení radioterapie, a to 74 %, 67 % a 73 %. Medián přežití všech nemocných byl 17 měsíců. Tříleté přežívání pro jednotlivá ramena bylo 28%, 19% a 23%. Nejvýraznější toxicitou v průběhu léčby byla zcela očekávaně neutropenie a esofagitida stupně 3–4.

Použití chemoradioterapie v léčbě lokálně pokročilého NSCLC je typicky spojeno s výraznou toxicitou v podobě esofagitidy a poradiační pneumonitidy. Vývoj metod vedoucích k redukcí této toxicity je zásadní pro zlepšení léčebného efektu. V této souvislosti probíhá studie fáze III, která má stanovit účinek amifostinu, thiolové sloučeniny, na redukcí závažnosti pulmonální a ezofageální morbidity u pacientů léčených konkomitantní chemoradioterapií (6). Předběžně výsledky studie ukazují významné snížení akutní ezofagitidy z 26 % u kontrolní skupiny na 6,5 % ve skupině nemocných, kterým byl intravenózně aplikován amifostin v dávce 500 mg 2x týdně. Akutní pneumonitida byla redukována z 19 % na 3,2 % u skupiny s amifostinem.

Autoři Yuichiro et al. (7) prezentovali výsledky dlouhodobého sledování v rámci japonské studie. Analyzovali retrospektivně data nemocných s inoperabilním lokálně pokročilým NSCLC léčených

Tab. 1. Randomizované studie fáze III s kombinovanými modalitami léčby u neresekabilního stadia III NSCLC

Autor	léčba ^a	počet pacientů	odpověď (%) ^b	přežívání	toxická stupně 3/4
Curran et al. (4)	karboplatina/paklitaxel → RT (A)	243 randomizováno	NR	rameno B mělo nejhorší přežívání - 11 měsíců	<i>rameno B</i> hematologická 25% ezofagitida 18 % nehematologická 8%
	karboplatina/paklitaxel → karboplatina/paklitaxel/RT (B)				
	karboplatina/paklitaxel/RT → karboplatina/paklitaxel (C)				
Vokes (5)	cisplatina/gemcitabin → cisplatina/gemcitabin/RT (1)	62	74	28 % (třileté)	<i>indukce</i> granulocytopenie 48-55%
	cisplatina/paklitaxel → cisplatina/paklitaxel/RT (2)	58	67	19 % (třileté)	<i>konkomitance:</i> trombocytopenie 53%, 6% a 0% v ramenech 1, 2 a 3
	cisplatina/vinorelbin → cisplatina/vinorelbin/RT (3)	55	73	23 % (třileté)	granulocytopenie 51%, 48% a 27% v ramenech 1, 2 a 3 ezofagitida 50%, 38% a 24% v ramenech 1, 2 a 3

^aRT – radioterapie, ^bNR – nehlášeno

chemoradioterapií. Byla vyhodnocena data 240 pacientů, kteří dostávali různé druhy chemoterapie a radiační dávky, byla použita různá schémata a frakcionace. Minimální follow-up byl 3 roky. Pro stadia IIIA a IIIB byl medián přežití 19,1 a 15,0 měsíců, 5 let přežívalo 16,3 % a 13,4 % nemocných. Po sedmém roce od zahájení léčby nebylo zaznamenáno žádné úmrtí, což naznačuje, že přes 10 % pacientů s lokálně pokročilým inoperabilním NSCLC může být vyléčeno chemoradioterapií.

Někteří autoři se pokusili zodpovědět otázku, zda ve snaze ke zlepšení úspěšnosti chemoradiace může přispět frakcionace radioterapie. Výsledky publikovaných randomizovaných studií používající frakcionaci případně s použitím dodatečného víkendového podání chemoterapie však neprokázaly prodloužení přežívání, 5letého přežití, času do lokální progresy ani času do vývoje vzdálených metastáz (8, 9).

V současnosti jsou v běhu další klinické studie, zkoumající vliv hyperfrakcionace, 3D konformní radioterapie a IMRT (intense modified radiotherapy). Rovněž role různých radiosenzibilizačních látek je předmětem klinického bádání.

NSCLC VE STADIÍCH IIIB A IV

V posledních letech se u NSCLC ve stadiích IIIB a IV etablovala jako standardní léčba chemoterapie, založená na platinových derivátech (10). Cisplatina se stala součástí moderní léčby NSCLC v 80. letech minulého století a její dominantní postavení se potvrdilo rozsáhlými retrospektivními analýzami publikovanými v roce 1990 (11), v roce 1993 (12) a zejména pak v roce 1995, kdy byla publikována metaanalýza 52 klinických studií (2). Od té doby se do klinické praxe dostala řada moderních látek, které vykazují v monoterapii četnost odpovědí přes 20 %. Nazýváme je preparáty III. generace. Mezi tyto látky se řadí vinca alkaloid vinorelbin, taxany paklitaxel a docetaxel, nukleosidový analog gemcitabin a inhibitor topoisomerázy I irinotecan (13). Početné klinické studie se následně zabývaly hledáním neúčinnější kombinace látky

III. generace s platinovým derivátem. Výsledky čtyřramenné randomizované studie ECOG 1594, srovnávající různé dvojkombinace taxanů a gemcitabinu s cisplatinou nebo karboplatinou, ukazují, že ve smyslu účinnosti standardní dvojkombinace dosáhly určitého plateau a že ve srovnání se standardními režimy používanými před rokem 1990 preparáty III. generace prodlouží jednoleté přežívání. Jedinou statisticky významnou odlišností v účinnosti mezi jednotlivými rameny byla významně delší doba do progresy nemoci v rameni s gemcitabinem a cisplatinou (14) (tab. 2).

TŘÍRAMENNÉ STUDIE FÁZE III

Bylo provedeno několik velkých randomizovaných studií fáze III srovnávajících tři různé režimy. Často citována bývá studie Comellova et al. (15, 16); 180 pacientů zde bylo randomizováno do tří ramen: referenční rameno obsahovalo léčbu gemcitabin 1000 mg/m² a vinorelbin 25 mg/m², oba v den 1 a 8, a cisplatina 50 mg/m² v den 1, aplikované každé 3 týdny. Další dvě ramena byla gemcitabin 1000 mg/m² v den 1, 8 a 15 s cisplatinou 100 mg/m² v den 1 každé 4 týdny a vinorelbin 30 mg/m² týdně a cisplatina 120 mg/m² každé 4 týdny. Při analýze byla zjištěna četnost odpovědí v procentech 47, 30 a 25, medián přežití v týdnech 51, 42 a 35 a jednorocní přežití v procentech 45, 40 a 34. Rameno vinorelbin plus cisplatina bylo předčasně zastaveno pro významně nižší účinnost. Mimoto v tomto rameni bylo zjištěno 75 % neutropenií stupně 3–4, také nejvíce neuropatií, nauzey a zvracení. Studie poté pokračovala dále jako tříramenná s tím, že zastavené rameno vinorelbin plus cisplatina bylo nahrazeno ramenem s třítýdenním režimem gemcitabin 1000 mg/m² v den 1 a 8, cisplatina 50 mg/m² a paklitaxel 125 mg/m² v den 1. Celková odpověď byla 44 %, 28 % a 48 %, medián přežití činil 51, 38 a 51 týdnů a jednoleté přežití 47 %, 39 % a 46 %. Hematologická toxicita byla srovnatelná ve všech třech ramenech, zatímco nehematologická byla vyšší v ramenech s triplety. Studie naznačila, že tripletety nemají oproti platinovým dubletům výhodu v přežívání a zatěžují pacienta vyšší toxicitou.

Tab 2. Čtyřramenná studie fáze III u stádia III/IV NSCLC, ECOG 1594, Schillerová et al. (14)

Léčba	počet pacientů	odpověď (%)	medián času do progresu (měsíce)	medián přežití (měs.)	četnost přežití (%)	
					1roční	2letá
cisplatina/paklitaxel, paklitaxel 135 mg/m ² /24 hod, den 1, cisplatina 75 mg/m ² , den 2, 3týdenní cyklus	288	21	3,4	7,8	31	10
cisplatina/gemcitabin, gemcitabin 1000 mg/m ² , den 1, 8 a 15, cisplatina 100 mg/m ² , den 1, 4týdenní cyklus	288	22	4,2*	8,1	36	13
cisplatina/docetaxel, docetaxel 75mg/m ² , den 1, cisplatina 75 mg/m ² , den 1, 3týdenní cyklus	289	17	3,7	7,4	31	11
karboplatina/paklitaxel, paklitaxel 225 mg/m ² /3 hod, den 1, karboplatina AUC 6, den 1, 3týdenní cyklus	290	17	3,1	8,1	34	11

* statisticky signifikantní

Ve studii TAX 326 (17) bylo celkem 1218 pacientů randomizováno do tří ramen: docetaxel 75 mg/m² a cisplatina 75 mg/m² v den 1 třítydenního cyklu, docetaxel 75 mg/m² a karboplatina AUC 6 v den 1 třítydenního cyklu a vinorelbin 25 mg/m² v den 1, 8 a 15 a cisplatina 100 mg/m² v den 1 čtyřtydenního cyklu. Analýza ukázala celkovou odpověď v 31,6 %, 23,9 % a 24,5 %, medián přežití činil byl 11,3, 10,1 a 9,6 měsíců, jednoleté přežití bylo 46 %, 38 % a 41 %, dvouleté přežití 21 %, 18 % a 14 %. V jednotlivých ramenech nebyly statisticky významné rozdíly. Trombocytopenie, neutropenie, febrilní neutropenie a infekce stupně 3/4 byly srovnatelné ve všech třech ramenech, anémie a nauzea a zvracení stupně 3/4 byly vyšší v rameni s vinorelbinem. Výsledky této studie vedly ke schválení režimu docetaxel s cisplatinou FDA do první linie léčby NSCLC z důvodů stejné účinnosti jako vinorelbin s cisplatinou, zatímco kombinace docetaxel s karboplatinou tohoto schválení nedosáhla (tab. 3).

Ve studii Smitově (18) bylo 458 pacientů randomizováno do 3 ramen: paklitaxel 175 mg/m² a cisplatina 80 mg/m² v den 1 každé 3 týdny, gemcitabin 1250 mg/m² v den 1 a 8 a cisplatina 80 mg/m² v den 1 každé tři týdny a paklitaxel 175 mg/m² v den 1 a gemcitabin 1250 mg/m² v den 1 a 8 každé tři týdny. Mezi rameny nebyly pozorovány statisticky významné rozdíly v účinnosti, ačkoliv numericky byly účinnější režimy s cisplatinou. Celková odpověď byla 31 %, 36 % a 27 %, čas do progresu 4,4, 5,6 a 3,9 měsíců, celkové přežívání 8,1, 8,8 a 6,9 měsíců a jednoleté přežití bylo 36 %, 33 % a 27 %. Trombocytopenie stupně 3–4 byla vyšší v rameni gemcitabin s cisplatinou, neutropenie a nauzea a zvracení byla častější v ramenech s cisplatinou.

Alberola et al. (19) vyhodnotili výsledky léčby u 410 pacientů, randomizovaných do tří ramen: gemcitabin 1250 mg/m² a cisplatina 100 mg/m², gemcitabin 1250 mg/m² v den 1 a 8 každé 3 týdny, vinorelbin 25 mg/m² v den 1 a 8 a cisplatina 100 mg/m² v den 1 každé 3 týdny a konečně gemcitabin 1000 mg/m² plus vinorelbin 30 mg/m² v den 1 a 8 každé 3 týdny 3x s následným podáním ifosfamidů 3 g/m² v den 1 a vinorelbinu 30 mg/m² v den 1 a 8. Celková odpověď byla 42 %, 41 % a 27 %, medián přežití 9, 8 a 8 měsíců. Nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v účinnosti, nicméně

hematologická toxicita byla nejvyšší u trojkombinace, která zde nebyla vyvážena vyšší účinností (tab. 3).

Další tříramennou studii fáze III se třemi platinovými dvojkombinacemi publikoval Scagliotti et al. (20). Celkem 607 pacientů bylo randomizováno do následujících ramen: gemcitabin 1250 mg/m² v den 1 a 8 plus cisplatina 75 mg/m² v den 1 každé 3 týdny, paklitaxel 225 mg/m² v den 1 plus karboplatina AUC 6 v den 1 každé 3 týdny a konečně vinorelbin 25 mg/m² aplikovaný týdně celkem 8x plus cisplatina 100 mg/m² v den 1. Nebyly pozorovány významné rozdíly v účinnosti, celková odpověď byla 30–32 %, medián přežití byl 10 měsíců a jednoleté přežití bylo 37 %, 43 % a 37 %. Neutropenie stupně 3–4 byla nejčastější v rameni s vinorelbinem, trombocytopenie u ramene s gemcitabinem a neuropatie a alopecie v rameni s paklitaxelem.

Gridelliho studie Gemvin (21) srovnávala dva platinové režimy s neplatinovým: gemcitabin 1200 mg/m² v den 1 a 8 plus cisplatina 80 mg/m² v den 1 každé 3 týdny, vinorelbin 30 mg/m² v den 1 a 8 plus cisplatina 80 mg/m² v den 1 a konečně neplatinové rameno gemcitabin 1000 mg/m² a vinorelbin 25 mg/m² v den 1 a 8 každé 3 týdny. Celková odpověď u platinových versus neplatinové rameno byla 29 % vs. 26 %, čas do progresu 23 vs. 17 týdnů a medián přežití 38 vs. 32 týdnů. U platinových režimů byla významně častěji pozorována neutropenie stupně 3–4, alopecie, ototoxicita, nauzea a zvracení. Autoři uzavírají, že přes horší účinnost může být neplatinový režim dobrou alternativou u pacientů s nepřekonatelnými problémy s toxicitou při použití platiny.

Další randomizovanou studii fáze III zkoumající neplatinový režim oproti režimům platinovým je studie Treatova (22). Zkoumá účinnost léčby u 474 pacientů, randomizovaných do ramen gemcitabin + karboplatina versus gemcitabin + paklitaxel versus paklitaxel + karboplatina. Předběžné výsledky u 352 pacientů ukazují celkovou odpověď v 32 %, 39 % a 34 %, přičemž hematologická toxicita je významně častější v rameni gemcitabin + karboplatina, zatímco alopecie a neurotoxicita v ramenech s paklitaxelem.

Otázka přidání třetího cytostatika k dubletu byla zkoumána již ve zmíněné studii Comellových. Danson et al. (23) zkoumali porov-

Tab. 3. Třiramenné studie fáze III s dublety u pokročilého NSCLC

Autor	počet pacientů	léčba	celková odpověď (%)	medián přežití (měsíce)	četnost přežití (%) ^a	
					1roční	2leté
Fossela et al. (17)	408	docetaxel 75 mg/m ² den 1 + cisplatina 75 mg/m ² den 1 á 3 týdny	32	11	46	21
	406	docetaxel 75 mg/m ² den 1 + karboplatina AUC 6 den 1 á 3 týdny				
	404	vinorelbin 25 mg/m ² den 1, 8 a 15 + cisplatina 100 mg/m ² den 1 á 4 týdny				
Smit et al. (18)	151	cisplatina 80 mg/m ² den 1 + paklitaxel 175 mg/m ² den 1	31	8	36	NR
	152	gemcitabin 1250 mg/m ² den 1 a 8 + cisplatina 80 mg/m ² den 1				
	155	paklitaxel 175 mg/m ² den 1 + gemcitabin 1250 mg/m ² den 1 a 8				
Alberola et al. (19)	182	cisplatina 100 mg/m ² den 1 + gemcitabin 1250 mg/m ² den 1 a 8 á 3 týdny	42	9	38	13
	188	cisplatina 100 mg/m ² den 1 + gemcitabin 1250 mg/m ² den 1 a 8 + vinorelbin 25 mg/m ² den 1 a 8 á 3 týdny				
	187	gemcitabin 1000 mg/m ² den 1 a 8 + vinorelbin 30 mg/m ² den 1 a 8 á 3 týdny x 3 → ifosfamid 3 g/m ² den 1 + vinorelbin 30 mg/m ² den 1 a 8 á 3 týdny x 3				
Scagliotti et al. (20)	205	cisplatina 75 mg/m ² den 1 + gemcitabin 1250 mg/m ² den 1 a 8 á 3 týdny	30	10	37	NR
	201	karboplatina AUC 6 den 1 + paklitaxel 225 mg/m ² den 1 a 3 týdny				
	201	cisplatina 100 mg/m ² den 1 + vinorelbin 25 mg/m ² týdně, po 12 týdnech ob týden				

^aNR – neuvedeno

nání účinnosti standardní trojkombinace mitomycin C + vinblastin + cisplatina versus trojkombinace mitomycin C + ifosfamid + cisplatina versus gemcitabin + karboplatina. Odpovědi na léčbu byly obdobné ve všech 3 ramenech – kolem 30 %, stejně tak jako toxicita. Pouze hematologická toxicita byla vyšší u ramene gemcitabin + karboplatina.

Podobně Camps et al. (24) zkoumali účinnost dubletu, tripletu a sekvence dvou dubletů: gemcitabin + cisplatina versus gemcitabin + cisplatina + vinorelbin versus gemcitabin + vinorelbin a sekvence ifosfamid + vinorelbin. Do studie bylo zařazeno 562 nemocných. Celková četnost odpovědí byla 41 %, 40 % a 24 %, medián přežití činil 9, 8 a 10 měsíců. Čtvrtou studií zkoumající triplet byla práce prezentovaná Sculierem (25). 278 pacientů bylo randomizováno do ramen: cisplatina + karboplatina + gemcitabin versus cisplatina + karboplatina + ifosfamid versus gemcitabin + ifosfamid. Celkové odpovědi zde byly 29 %, 23 % a 25 %, medián přežití 8, 6 a 7 měsíců, jednoleté přežití 33 %, 23 % a 25 %, dvouleté přežití 14 %, 11 % a 17%.

Tyto studie s triplety ukazují, že přidání třetího cytostatika může být schopno navýšit počet celkových odpovědí při současném zvýšení toxicity a jen velmi malém příznivém vlivu na přežívání.

DVOURAMENNÉ STUDIE FÁZE III

Mnohé studie fáze III randomizovaly pacienty do dvou ramen. Studie autorů Kelly et al. (26) zkoumala dva platinové režimy s cisplatinou 100 mg/m² v den 1 s vinorelbinem 25 mg/m² v den 1, 8, 15 a 22 každé 4 týdny v rameni 1 oproti paklitaxelu 225 mg/m² v den 1 a carboplatině AUC 6 v den 1 každé 3 týdny. Studie ukázala srovnatelné účinky v obou ramenech, kdy celková četnost odpovědí byla 28 % a 25 %, jednoleté přežití bylo 36 % a 38 % a dvouleté přežití 16 % a 15 %. Medián přežití byl v obou ramenech 8 měsíců.

Výsledky léčby těmito platinovými dvojkombinacemi spolu se zvážením výsledků studie ECOG 1594 prezentované na ASCO

2000 naznačují, že jejich účinnost se pravděpodobně dotkla možných mezí při použití dvojkombinací s platinou. Vzhledem k tomu, že maximální účinnosti je možno dosáhnout právě s platinovými dublety, je zde prostor pro zlepšení ve smyslu toxického profilu kombinační léčby. Tři další randomizované dvojamenné studie fáze III proto zkoumaly účinnost neplatinového režimu ve srovnání s tradičním platinovým.

Kosmidis et al. (27) randomizovali 249 pacientů do standardního ramene s karboplatinou AUC 6 a paklitaxelem 200 mg/m² v den 1 každé tři týdny a 252 pacientů do ramene s paklitaxelem 200 mg/m² podávaným v den 1 v kombinaci s gemcitabinem 1000 mg/m² v den 1 a 8 každé 3 týdny. Pozorovali četnost odpovědí 28 % a 35 %, identický medián přežití 10 měsíců, jednoleté přežití 41 % a 42 % a dvouleté přežití 17 % a 16 %. Geourgoulis et al. (28) uveřejnili výsledky studie fáze III zkoumající docetaxel 100 mg/m² podávaný v kombinaci buď s cisplatinou 80 mg/m² nebo gemcitabinem 1100 mg/m². Opět pozorovali podobnou četnost odpovědí na léčbu, a to 32 % a 30 %. Medián přežití byl 10 měsíců v obou ramenech, jednoleté přežití 42 % resp. 39 % a dvouleté přežití 8 % v obou ramenech.

Sederholm (29) zkoumal potřebu použití platinového derivátu v další studii fáze III, ve které bylo 156 pacientů randomizováno pro léčbu monoterapií gemcitabinem 1250 mg/m² podaného v den 1 a 8 každé tři týdny a 135 pacientů do ramene s kombinací téže dávky gemcitabinu s karboplatinou AUC 5 v den 1 každé tři týdny. Studie prokázala potřebu druhého léku v léčbě 1. linie pokročilého NSCLC, když četnost odpovědí na monoterapii versus dvojkombinace byla 12 % vs. 30 %, celkové přežití 9 vs. 11 měsíců, jednoleté přežití 32 % vs. 44 % a dvouleté přežití 5 % vs. 17 %. Menší toxicita v rameni s monoterapií gemcitabinem šla jasně na vrub nižší účinnosti oproti dvojkombinaci.

Tyto studie jasně prokazují, že použití dvojkombinací je v léčbě 1. linie nutností k dosažení lepších četností odpovědí a lepšího přežívání. Dále ukazují, že náhrada platinového derivátu některým z nových cytostatik se nejeví mít nižší účinnost a také vykazuje lepší profil toxicity.

STUDIE FÁZE III S TROJKOMBINACEMI

Koncept přidání třetího cytostatika ke standardní dvojkombinaci za účelem zlepšení četností odpovědí a přežívání je zkoumán v několika studiích fáze III. Výsledek pokračování studie Commelovy (16) byl již zmíněn výše. Naznačil, že ačkoliv triplety vykazují vyšší četnost odpovědí, nepředstavují benefit z hlediska celkového přežití oproti dvojkombinaci a navíc zatěžují pacienta vyšší toxicitou.

Již zmíněná studie autorů Danson et al. (23) vyhodnocovala účinnost standardních tripletů mitomycin C + vinblastin + cisplatinu a mitomycin C + ifosfamid + cisplatinu oproti dvojkombinaci gemcitabin + karboplatina. Četnosti odpovědí byly srovnatelné, kolem 30 %. Camps et al. (24) zkoumali triplet s gemcitabinem ve studii fáze III, porovnávací gemcitabin 1250 mg/m² v den 1 a 8 s cisplatinou 100 mg/m² v den 1 každé tři týdny oproti gemcitabinu 1000 mg/m² v den 1 a 8 s cisplatinou 100 mg/m² v den 1 a vinorelbinem 25 mg/m² v den 1 a 8 každé tři týdny a rameni s gemcitabinem 1000 mg/m² v den 1 a 8 s vinorelbinem 30 mg/m² v den 1 a 8 každé tři týdny, následovaným po třech cyklech ifosfamidem 3 g/m² v den 1 s vinorelbinem 30 mg/m² v den 1 a 8. V této studii s celkem 562 zařazenými pacienty byla četnost odpovědí 41 %, 40 % a 24 % a medián přežití 9, 8 a 10 měsíců.

Čtvrtá studie prezentovaná Sculierem et al. (25) zkoumala kombinaci cisplatinu a karboplatiny podané buď s ifosfamidem nebo gemcitabinem, nebo s ifosfamidem plus gemcitabinem. Tato studie ukázala nižší četnosti odpovědí ve srovnání s dříve citovanými

a medián přežití 6–8 měsíců, jednoleté přežití 23–35 % a dvouleté přežití 11–17 %.

Mimo těchto studií fáze III bylo publikováno několik studií fáze II používající triplety. Velká většina z nich ukazuje obdobné výsledky jako studie randomizované. Použití tripletů může vést ke zvýšení četnosti odpovědí, ale nevede ke zlepšení parametrů přežívání a navíc je zatíženo výrazně vyšší toxicitou.

POUŽITÍ KARBOPLATINY U NSCLC

V nedaleké minulosti bylo publikováno několik studií fáze III používající jako platinový derivát karboplatinu. Byla již zmíněna studie Sederholmova (29), zkoumající monoterapii gemcitabinem oproti kombinaci gemcitabin + karboplatina a ukazující jasný benefit dvojkombinace. Také bylo pojednáno o Dansonově studii (23), porovnávací standardní trojkombinace mitomycin C + ifosfamid + cisplatinu a mitomycin C + vinblastin + cisplatinu s dubletem gemcitabin + karboplatina, kde dublet byl stejně účinný jako triplety. Grigorescu et al. (30) ukázal jasný významný benefit dubletu gemcitabin + karboplatina nad dubletem vinblastin + cisplatinu, kdy četnost odpovědí byla 27 % vs. 15 % a medián přežití 11,6 vs. 7,9 měsíce. Rudd et al. (31) srovnával dvojkombinaci gemcitabin + karboplatina s tripletem mitomycin C + ifosfamid + cisplatinu a ukázal stejné četnosti odpovědí v obou ramenech, a to 41 %, ale statisticky významně delší přežívání u dvojkombinace, jež činilo 10,2 měsíce vs. 6,9 měsíce na vzorku 422 pacientů. Treat et al. (22) randomizovali 474 pacientů ve stadiu IIIB a IV NSCLC do tří ramen: gemcitabin + karboplatina, gemcitabin + paklitaxel a paklitaxel + karboplatina. Četnosti odpovědí byly 28 %, 44 % a 35 % bez dosažení statistické hladiny významnosti a medián přežití nebyl doposud publikován.

Uvedené studie však neposkytovaly odpověď na otázku, zda jsou kombinace léků s cisplatinou a karboplatinou stejně účinné. Hotta et al. (32) provedli metaanalýzu klinických studií porovnávací účinnost cisplatinu s karboplatinou u nemocných s pokročilým NSCLC. Do metaanalýzy byly zařazeny studie uveřejněné v letech 1994–2003. Cílem bylo porovnat odpověď na léčbu, celkové přežití a toxicitu režimů s cisplatinou s režimy s karboplatinou. Do metaanalýzy bylo zahrnuto 8 randomizovaných studií fáze III, z nichž 5 studií byly dublety s látkou 3. generace (tab. 4). Celkem bylo do hodnocení zařazeno 2948 pacientů (cisplatinu 1478 + karboplatina 1470). Bylo provedeno přímé srovnání cisplatinu versus karboplatina + jiná látka nebo dvě látky (etoposid, gemcitabin, paklitaxel, docetaxel, mitomycin + vinblastin/vindesin). Kombinace s cisplatinou vykazovaly vyšší odpověď na léčbu, OR 1,36 (1,15–1,61), p<0,001. Subanalýza pro kombinace cisplatinu s látkami 3. generace vykazovala konzistentní výsledky, OR 1,38 (1,14–1,66), p=0,001. Při hodnocení přežití kombinace chemoterapie s cisplatinou vykazovala pouze 5% zlepšení celkového přežití ve srovnání s režimy s karboplatinou a zlepšení nedosáhlo statistické významnosti, hazard ratio = 1,050 (0,907–1,216), p=0,515. Subanalýza pro kombinace cisplatinu s látkami 3. generace však prokázala statisticky významně delší přežívání ve prospěch kombinace s cisplatinou, hazard ratio = 1,106 (1,005–1,218), p=0,039. Při hodnocení toxicity porovnávaných režimů se nevracelo se nausea a zvracení 3–4 stupně významně častěji vyskytovaly po aplikaci kombinací s cisplatinou, zatímco trombocytopenie 3–4 stupně byla častější po aplikaci kombinace s karboplatinou. U neutropenie nebyl zjištěn významný rozdíl mezi porovnávanými studii, zatímco neuropatie a toxická úmrtí v souvislosti s léčbou byla častější po aplikaci cisplatinu. Celkově rozdíly mezi porovnávanými kombinacemi nejsou příliš výrazné, nicméně z uvedeného možno doporučit, že pro nemocné s pokročilým NSCLC, kteří nemají postižení ledvin a mají dostatečnou dřeňovou rezervu, je výhodnější léčba kombinacemi cisplatinu s 3. generací

Tab. 4. Přehled studií zařazených do metaanalýzy porovnávající režimy s cisplatinou oproti režimům s karboplatinou u pokročilého NSCLC (32)

Studie	porovnávané režimy	počet nemocných	objektivní odpověď
Klastersky (49)	cisplatina + etoposid	100	26
	karboplatina + etoposid	102	16
Jelic (50)	cisplatina + mitomycin + vindesin	109	37
	karboplatina + mitomycin + vindesin	101	36
Rosell (51)	cisplatina + paklitaxel	284	28
	karboplatina + paklitaxel	279	25
Schiller (14)	cisplatina + paklitaxel	288	21
	karboplatina + paklitaxel	290	17
Zatloukal (51)	cisplatina + gemcitabin	87	41
	karboplatina + gemcitabin	89	29
Fossella (17)	cisplatina + docetaxel	408	32
	karboplatina + docetaxel	406	24
Mazzanti (52)	cisplatina + gemcitabin	62	42
	karboplatina + gemcitabin	58	31
Paccagnella (53)	cisplatina + mitomycin + vinblastin	72	43
	karboplatina + mitomycin + vinblastin	70	39

cytostatik. Tato doporučení je nutno dále ověřit v dalších klinických studiích.

LÉČBA PACIENTŮ STARŠÍCH A PACIENTŮ S HORŠÍM PERFORMANCE STATUS

Velké procento pacientů s NSCLC je starší než 70 let a bude dále narůstat. Dříve nebyla těmto nemocným chemoterapie podávána s odůvodněním, že starší pacienti jsou obvykle polymorbidní a mají sníženou funkci orgánů podílejících se na metabolismu cytostatik. Studie ELVIS (33) v roce 1999 však ukázala benefit v přežívání u pacientů léčených monoterapií vinorelbinem oproti nejlepší podporné péči. Protože dublety jsou standardem léčby pro mladší pacienty, začali někteří autoři zkoumat dublety u starších nemocných. Studie MILES (34) randomizovala pacienty s věkem 70 a více do 3 ramen: s vinorelbinem (30 mg/m²), gemcitabinem (1200 mg/m²) a gemcitabinem (1000 mg/m²) + vinorelbinem (25 mg/m²). Všechny tyto režimy byly podávány v den 1 a 8 každé tři týdny a bylo randomizováno přibližně 700 pacientů. Medián věku byl 74 let a medián počtu komorbidit byl 2. Gemcitabin v monoterapii působil méně leukopenií a neutropenií než zbývající dvě ramena, při monoterapii vinorelbinem bylo nejméně trombocytopenií. Četnost odpovědí byla 17–20 % a rozdíl v přežívání mezi rameny nebyl pozorován (37, 28 a 32 týdnů). Tyto výsledky napovídají, že u starších pacientů by měla být standardem léčby monoterapie.

Jiné studie fáze III však naznačují jiné závěry. Skupina SWOG (35) zkoumala výsledky jejich v minulosti ukončených studií fáze III, ve kterých se podával buď vinorelbin + cisplatina, nebo paklitaxel + karboplatina. Starší pacienti prezentovali v jejich studiích pouze 19 % všech nemocných. Nebyla zjištěna významná odlišnost ani v toxicitě stupně 3–5, ani v přežívání oproti mladším pacientům. Kombinace vinorelbin + cisplatina nebyla tak dobře tolerována jako paklitaxel + karboplatina bez rozdílu věku.

Další retrospektivní analýza autorů Hensinga et al. (36) analyzovala výsledky multicentrické studie fáze III, v níž byl pacientům cytostatiky doposud neléčeným ve stadiu IIIB a IV podáván v jednom rameni paklitaxel + karboplatina celkem 4 cykly nebo do progresu onemocnění. 20 % pacientů bylo starších 70 let a opět nebyly zjištěny rozdíly mezi věkovými kohortami v toxicitě ani v přežívání. To napovídá, že platinové dublety, zejména založené na karboplatině, jsou vhodné pro starší nemocné v dobrém klinickém stavu.

Nová studie skupiny SICO (37) srovnávala účinnost neplatino- vých dubletů gemcitabin + vinorelbin nebo paklitaxel oproti monoterapii gemcitabinem nebo paklitaxelem u pacientů nad 70 let věku ve stadiu IIIB a IV NSCLC s performance status 2 a nižším. Předběžné výsledky ukázaly statisticky významně lepší přežívání při použití dvojkombinace. Tato studie dále pokračuje do dosažení počtu 240. Uvedená data naznačují, že u pacientů nad 70 let věku v relativně dobrém klinickém stavu může použití dvojkombinace znamenat výhodu ve smyslu přežívání oproti monoterapii.

LÉČBA DRUHÉ LINIE

Výsledky novějších studií demonstrovaly benefit chemoterapie ve druhé linii léčby NSCLC. Dvě studie fáze III ukázaly, že monoterapie docetaxelem poskytuje nejen zlepšení kvality života, ale také prodloužení celkového přežívání (38). Van Putten et al. (39) zkoumal monoterapii gemcitabinem ve studii fáze II u 80 nemocných, kterým byl podáván gemcitabin 1000 mg/m² ve 4týdenním režimu v den 1, 8 a 15. Tato léčba vykázala četnost odpovědí 13 %, což je srovnatelné se 7% četností odpovědí při léčbě monoterapií docetaxelem. Medián přežití byl 6 měsíců a jednoleté přežití 22 %.

Gemcitabin byl také zkoumán v kombinaci s docetaxelem ve dvou studiích fáze II. Ve studii autorů Kosmas et al. (40) byl podáván gemcitabin 1000 mg/m² v den 1, 8 a 15 spolu s docetaxelem 100 mg/m² v den 1 ve čtyřtýdenním cyklu. Na populaci 41 pacientů byla pozorována četnost odpovědí 33 % a medián přežití 9 měsíců. Po 1 roce bylo naživu 28 % pacientů. Podobná studie byla provedena autory Spiridonis et al. (41), kteří podávali kombinaci gemcitabin 800 mg/m² v den 1, 8 a 15 s docetaxelem 100 mg/m² v den 1 ve čtyřtýdenním cyklu. Byla zjištěna obdobná četnost odpovědí 33 % a obdobný medián přežití 8 měsíců.

Tato data napovídají, že dvojkombinační režimy by měly být zkoumány ve větších studiích fáze III. Na ASCO mítinku 2003 byly prezentovány výsledky fáze III, srovnávající účinnost nového antifolátu pemetrexedu s docetaxelem ve druhé linii léčby NSCLC (42). Pemetrexed prokázal identickou účinnost po stránce četnosti odpovědí, času do progresu a celkového přežívání jako docetaxel, který je nyní považován za standard monoterapie ve druhé linii léčby NSCLC. Navíc bylo v rameni s pemetrexedem zaznamenáno statisticky významně méně neutropenií, febrilních neutropenií, hospitalizací a případů použití G-CSF. Tato data ukazují, že pemetrexed by mohl být v budoucnu standardním způsobem léčby ve druhé linii NSCLC.

Tab. 5. Studie zařazené do metaanalýzy, Le Chevalier, WLCC Vancouver 2003 (48)

Studie	rameno gemcitabin + platina	rameno platina + komparátor
Cardenal (54)	gemcitabin + cisplatina	etoposid + cisplatina
Chang (55)	gemcitabin + cisplatina	vinorelbin + cisplatina
Comella (15)	gemcitabin + cisplatina	vinorelbin + cisplatina
Crino (56)	gemcitabin + cisplatina	mitomycin + ifosfamid + cisplatina
Danson (57)	gemcitabin + karboplatina	mitomycin + ifosfamid + cisplatina
Gridelli (21)	gemcitabin + cisplatina	mitomycin + vinblastin + cisplatina
Melo (58)	gemcitabin + cisplatina	vinorelbin + cisplatina
Rudd (31)	gemcitabin + karboplatina	vinorelbin + cisplatina
Sandler (59)	gemcitabin + cisplatina	mitomycin + vinblastin + cisplatina
Scagliotti (20)	gemcitabin + cisplatina	mitomycin + ifosfamid + cisplatina
Schiller (14)	gemcitabin + cisplatina	cisplatina
Thomas (60)	gemcitabin + karboplatina	vinorelbin + cisplatina
Van Meerbeeck (61)	gemcitabin + cisplatina	paclitaxel + cisplatina
		paclitaxel + karboplatina
		paclitaxel + cisplatina
		docetaxel + cisplatina
		paclitaxel + karboplatina
		vinorelbin + cisplatina
		paclitaxel + cisplatina

Tab. 6. Výsledky metaanalýzy, Le Chevalier, WLCC Vancouver 2003 (48)

	Gemcitabin/platina medián (měsíce)	platina/komparátor medián (měsíce)	hazard ratio (95% CI: 0,82–0,93) $p < 0,001$	absolutní redukce rizika (1 rok)
přežití bez progresse	5,1	4,4	0,88 (95% CI: 0,82–0,93) $p < 0,001$	4,2 % (1 rok)
celkové přežití	9,0	8,2	0,90 (95% CI: 0,84–0,96) $p < 0,001$	3,9 % (1 rok)
1leté přežití	38,9 %	35,0 %		2,6% (2 roky)

POUŽITÍ BIOLOGICKÉ LÉČBY U NSCLC

Od roku 2001 byly do designu mnoha studií zařazeny biologické látky, ale byly to studie fáze I a II a málokterá měla vyšší počet zařazených pacientů nežli 50. Dle výsledků těchto studií se ukazuje, že trastuzumab má v léčbě NSCLC roli velmi omezenou. Další studie jsou konány s inhibitory proteinkinázy C a monoklonálními protilátkami zaměřenými proti endoteliálnímu růstovému faktoru. Ve studii fáze III s antisense inhibitorem proteinkinázy C Affinitakem (43) bylo randomizováno 616 cytostatiky doposud neléčených pacientů do dvou ramen: paklitaxel a karboplatina plus/minus Affinitak. Nebyly pozorovány rozdíly v mediánu přežití: 10,0 vs. 9,7 měsíce. Dalšími studiemi s inhibitorem proteinkinázy C byly INTACT 1 a 2 (44, 45). V každé z těchto studií bylo randomizováno více než 1000 pacientů. V těchto dvou studiích s perorálním preparátem Iressa (Gefitinib) byly zkoumány 2 různé dávky této látky, a to 250 a 500 mg denně v kombinaci s dubletem gemcitabin + cisplatina (INTACT 1), nebo paklitaxel + karboplatina (INTACT 2). Nebyly zde prokázány žádné rozdíly v přežívání oproti rameni s placebem místo účinné látky (medián přežití 9,8, 9,9 a 11 měsíců v INTACT 1 a 9,8, 8,7 a 9,9 měsíců v INTACT 2). Jiným zkoumaným inhibitorem receptoru pro epidermální růstový faktor je preparát Tarceva (Erlotinib HCl). V multicentrické placebem kontrolované studii fáze III byla zkoumána Tarceva v dávce 150 mg denně per os u pacientů ve stádiu IIIB a IV NSCLC v kom-

binaci se standardní dvojkombinací, tvořené paklitaxelem s karboplatinou (studie TRIBUTE, USA) nebo gemcitabinem s cisplatinou (studie TALENT, mimo USA) (46). Nebyly prokázány významné rozdíly v účinnosti po stránce času do progresse ani mediánů přežívání.

Tato data naznačují, že u pacientů s NSCLC ve stadiu IIIB a IV nepřináší přidání biologické léčby ke standardní dvojkombinaci cytostatik benefit z hlediska přežívání. V budoucnosti bude potřeba se podrobněji zabývat selekcí pacientů pro tento typ léčby.

METAANALÝZY U NSCLC A JEJICH VÝZNAM

V léčbě nemalobuněčného karcinomu plic jsme v posledních přibližně deseti letech zaznamenali výrazný posun v obecně přijímaných doporučeních. Jak jsme se zmínili již výše, v roce 1993 Souquet et al. (12) publikovali výsledky metaanalýzy 7 studií shrnující data 700 nemocných. Ve studiích byly použity režimy s cyklofosfamidem, cisplatinou, BCNU a metotrexátem. Byla prokázána redukce rizika úmrtí o 27 % (hazard ratio = 0,73, $p < 0,0001$) u nemocných s inoperabilním NSCLC léčených polychemoterapií. Na základě těchto výsledků začala být chemoterapie zařazována do plánu léčby nemocných s pokročilým NSCLC.

Další metaanalýza výsledků chemoterapie v léčbě NSCLC byla uveřejněna v roce 1995 (2). Část práce porovnávací nejlepší

podpůrnou léčbu (BSC) oproti BSC v kombinaci s chemoterapií u nemocných s inoperabilním NSCLC zahrnovala data 11 studií a 1190 nemocných. Ve dvou studiích byly použity alkylační látky, v jedné studii etoposid jako monoterapie, zbývajících osm studií používalo platinové režimy v kombinaci s vinka alkaloidy nebo etoposidem. V parametru celkového přežití u režimů s platinou byla zjištěna redukce rizika úmrtí o 27 % (hazard ratio = 0,73, $p < 0,0001$) a zlepšení jednoletého přežívání o 10 % ve prospěch chemoterapie oproti BSC. Při hodnocení studií používajících alkylační látky bylo naopak zjištěno riziko úmrtí 1,26, tj. v neprospěch chemoterapie oproti BSC. Chemoterapie založená na platině tedy prokázala významně lepší výsledky oproti BSC. Na základě těchto výsledků se chemoterapie založená na platině stala standardem léčby IIIB a IV stadia NSCLC (47). V literatuře však stále pocítujeme absenci definitivních vyjádření o efektivitě jednotlivých chemoterapeutických režimů, a to zejména v kontextu úlohy cytostatik třetí generace.

Na 10. světové konferenci o plicní rakovině ve Vancouveru v roce 2003 byly prezentovány výsledky poslední metaanalýzy, zahrnující data výrazně většího počtu nemocných (4500 pacientů), provedené obdobnými standardními metodami a v podstatě stejným týmem odborníků jako v roce 1995 (48). Metaanalýza hodnotila přežívání nemocných s pokročilým NSCLC léčených kombinacemi gemcitabin – platina v porovnání s jinými platinovými kombinacemi, tvořícími dohromady druhou komparativní skupinu. Metaanalýza se zaměřila na kombinované hodnocení výsledků publikovaných i nepublikovaných studií ukončených do prosince 2002. Statistické vyhodnocení takového heterogenního datového materiálu bylo velmi složité. Je to však v dnešní situaci pravděpodobně jediný možný postup, protože téměř všechny doposud uveřejněné klinické studie trpí nedostatečně velkým počtem zařazených nemocných.

K metaanalýze bylo vybráno ke zhodnocení 13 z 15 potenciálně možných klinických studií. Dvě studie nebyly zařazeny pro nedostatky ve sběru dat. Zařazené studie poskytly údaje o 4556 nemocných, z toho 1861 nemocných v gemcitabinovém rameni. Z 13 studií bylo 11 studií fáze III. Velikost studií byla značně rozdílná, od malých se 76 nemocnými až po rozsáhlé studie s 1100 nemocnými. Pět studií mělo v porovnávacím rameni starší léky, osm studií hodnotilo cytostatika třetí generace. Tabulka 5 podává přehled studií zařazených do metaanalýzy.

Autoři se zaměřili na vyhodnocení dvou parametrů: doby přežití a doby do progresu onemocnění. Relativní riziko v porovnávaných skupinách bylo vzhledem k heterogenitě materiálu určované několika technikami (u některých studií podle hodnot poskytovaných původní studií, v jiných pak přehodnocením na základě Kaplan-Meierových křivek).

Výsledky referované na konferenci je možno shrnout následovně, jak uvedeno v tabulce 6. Při porovnání doby přežití byla zjištěna signifikantně delší doba přežití u nemocných léčených kombinací s gemcitabinem. Jeden rok i dva roky přežívalo více nemocných léčených režimem obsahujícím gemcitabin. Podobně při porovnání doby do progresu onemocnění byla ověřena hodnota signifikantně delší u nemocných, kteří byli léčeni kombinací s gemcitabinem.

Celkově je možno konstatovat, že metaanalýza ukázala nevelké ale signifikantní zvýšení efektivit kombinace gemcitabin platina v porovnání s jinými platinovými kombinacemi. Tato data potvrdila klinickou účinnost gemcitabinu v první linii léčby pokročilého NSCLC.

Tak jako výsledky prvních dvou metaanalýz z roku 1993 a 1995 určily způsob standardní léčby pokročilého NSCLC a o jejich výsledcích již dnes nikdo nepochybuje, měly by i výsledky této nejnovější metaanalýzy přejít do širšího povědomí odborníků. Gemcitabin v kombinaci s platinovými deriváty by se měl stát novým standardem v první linii léčby pokročilého a metastazujícího NSCLC.

Zkratky

BSC	– nejlepší podpůrná léčba
FDA	– Food and Drug Administration
IMRT	– intense modified radiotherapy
NSCLC	– nemalobuněčný karcinom plic
OR	– objektivní odpověď
RTOG	– Radiation Therapy Oncology Group

LITERATURA

1. **Pritchard, R. S., Anthony, S. P.:** Chemotherapy plus radiotherapy compared in radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, 1996, 125, s. 723-729.
2. **NSCLC Collaborative Group:** Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *British Medical Journal*, 1995, 311, s. 899-909.
3. **Furuse, K., Fukuoka, M., Kawahara, M. et al.:** Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in resectable stage III non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17, s. 2692-2699.
4. **Curran, W. J. Jr. et al.:** Initial report of locally advanced multimodality protocol (LAMP): ACR 427: a randomised 3-arm phase II study of paclitaxel (T), carboplatin (C) and thoracic radiation (TRT) for patients with stage III NSCLC. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2001, 20, s. 312a.
5. **Vokes, E. E., Leopold, K. A., Herndon, J. A. et al.:** CALGB study 9431: A randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine with cisplatin as induction chemotherapy (Ind CT) and concomitant chemoradiotherapy (XRT) for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*, 2000, 29 (Suppl.1), s. 158a.
6. **Komaki, R., Lee, J. S. a Kaplan, P.:** Randomized phase II study of amifostine in patients treated with chemoradiation for inoperable stage II-III non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc. Am. Soc. Ther. Radiat. Oncol.*, 2001, 51 (Suppl. 1), s. 19.
7. **Ohe, Y., Ishizuka, N., Tamura, T. et al.:** Long-term follow-up of patients with unresectable locally advanced non-small-cell lung cancer treated with chemoradiotherapy: A retrospective analysis of the data from Japan Clinical Oncology Group (JCOG0003A). *Cancer Sci.*, 2003, 94, s. 729-734.
8. **Schild, S. E., Stella, P. J., Geyer, S. M. et al.:** Phase III trial of chemotherapy plus once daily or twice daily radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2002, 54, s. 370-378.
9. **Jeremic, B., Shibamoto, Y., Acimovic, L. et al.:** Hyperfractionated radiation therapy and concurrent low-dose, daily carboplatin/etoposide with or without weekend carboplatin/etoposide chemotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: a randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2001, 50, s. 19-25.
10. **Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer.** *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15, s. 2996-3018.
11. **Splinter, T. A.:** Chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cancer*, 1990, 26, s. 1093-1099.
12. **Souquet, P. J., Chauvin, F., Boissel, J. P. et al.:** Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer. *Lancet*, 1993, 342, s. 19-21.
13. **Bunn, P. A. Jr., Kelly, K.:** New treatment agents for advanced non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 1995, 22, s. 53-63.
14. **Schiller, J. H., Harrington, D., Belani, C. P. et al. Eastern Cooperative Oncology Group:** Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, s. 92-98.
15. **Comella, P., Frasci, G., Panza, N. et al.:** Randomized trial comparing cisplatin, gemcitabine, and vinorelbine with either cisplatin and gemcitabine or cisplatin and vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: interim analysis of a phase III trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.*, 2000, 8, s.1451-1457.
16. **Comella, P.:** Phase III trial of cisplatin/gemcitabine with or without vinorelbine or paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 2001, 28, s. 7-10.

17. **Fossella, F., Pereira, J. R., von Pawel, J. et al.:** Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21, s. 3016 až 3024.
18. **Smit, E. F., van Meerbeeck, J. P., Lianes, P. et al. and European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group:** Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group-EORTC 08975. *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21, s. 3909-3917.
19. **Alberola, V., Camps, C., Provencio, M. et al. and Spanish Lung Cancer Group:** Cisplatin plus gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21, s. 3207-3213.
20. **Scagliotti, G. V., De Marinis, F., Rinaldi, M. et al. and Italian Lung Cancer Project:** Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2002, 20, s. 4285-4291.
21. **Gridelli, C., Gallo, C., Shepherd, F. A. et al.:** Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21, s. 3025 až 3034. Epub 2003 Jul 01
22. **Treat, J., Belani, P.:** A randomized phase III trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in stage IIIB, IV non-small cell lung cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2003, 22, s. 2511a.
23. **Danson, S., Middleton, M. R., O'Byrne, K. J. et al.:** Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*, 2003, 98, s. 542-553.
24. **Camps, C., Alberola, V.:** Cisplatin/gemcitabine (CG) vs cisplatin/gemcitabine/vinorelbine (CGV) vs sequential doublets of gemcitabine/vinorelbine followed by ifosfamide/vinorelbine (gv/iv) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): final results of a Spanish Lung Cancer Group phase III trial (GEPC/98-02). *Eur. J. Cancer*, 2001, 37, s. 28.
25. **Sculier, J. P., Lafitte, J. J., Lecomte, J. et al. and European Lung Cancer Working Party:** A three-arm phase III randomised trial comparing combinations of platinum derivatives, ifosfamide and/or gemcitabine in stage IV non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.*, 2002, 13, s. 874-882.
26. **Kelly, K., Crowley, J., Bunn, P. A. Jr. et al.:** Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J. Clin. Oncol.*, 2001, 19, s. 3210-3218.
27. **Kosmidis, P., Mylonakis, N., Nicolaides, C. et al.:** Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, 2002, 20, s. 3578-3585.
28. **Georgoulas, V., Papadakis, E., Alexopoulos, A. et al. and Greek Oncology Cooperative Group (GOCC) for Lung Cancer:** Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet*, 2001, 357, s. 1478-1484.
29. **Sederholm, C.:** Gemcitabine versus gemcitabine/carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: preliminary findings in a phase III trial of the Swedish Lung Cancer Study Group. *Semin. Oncol.*, 2002, 29 (Suppl. 9), s. 50-54.
30. **Grigorescu, A. C., Draghici, I. N., Nitipir, C. et al.:** Gemcitabine (GEM) and carboplatin (CBDC) versus cisplatin (CDDP) and vinblastine (VLB) in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) stages III and IV: a phase III randomised trial. *Lung Cancer*, 2002, 37, s. 9-14.
31. **Rudd, R. M., Gower, N. H., James, L. E. et al.:** Phase III randomized comparison of gemcitabine plus carboplatin with mitomycin, ifosfamide and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2002, 21, s. 292a.
32. **Hotta, K., Matsuo, K., Ueoka, H. et al.:** Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22, s. 3852-3859.
33. **The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group:** Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1999, 91, s. 66-72.
34. **Gridelli, C., Perrone, F., Gallo, C. et al. and MILES Investigators:** Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003, 95, s. 362-372.
35. **Kelly, K., Giarritta, S. et al.:** Should older patients receive combination chemotherapy for advanced stage non-small cell lung cancer? An analysis of Southwest Oncology trials 9509 and 9308. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2001, 20, s. 329a.
36. **Hensing, T. A., Socinski, M. A. et al.:** Age does not alter toxicity or survival for patients with stage IIIB/IV non-small lung cancer treated with carboplatin and paclitaxel. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2001, 20, s. 46a.
37. **Comella, G., Comella, P., De Cataldis, G. et al.:** Gemcitabine plus vinorelbine or paclitaxel vs gemcitabine or paclitaxel alone in elderly or unfit NSCLC patients. *SICOG 9909 phase III trial. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2003, 22, s. 2529a.
38. **Shepherd, F., Fossella, F. V. et al.:** Docetaxel shows survival and quality-of-life benefits in the second line treatment of non-small cell lung cancer: a review of two phase III trials. *Semin. Oncol.*, 2001, 28 (Suppl. 1), s. 4-9.
39. **Van Putten, J., Baas, P. et al.:** Activity of single-agent gemcitabine as second line treatment after previous chemotherapy or radiotherapy in advanced non-small lung cancer. *Lung Cancer*, 2001, 33, s. 289-298.
40. **Kosmas, C., Tsavaris, N., Vadiaka, M. et al.:** Gemcitabine and docetaxel as second-line chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer who failed paclitaxel plus platinum-based regimens. *Cancer*, 2001, 92, s. 2902-2910.
41. **Spiridonidis, CH., Laufman, L. R., Carman, L. et al.:** Second-line chemotherapy for non-small lung cancer with monthly docetaxel and weekly gemcitabine: a phase II trial. *Ann. Oncol.*, 2001, 12, s. 89-94.
42. **Hanna, N. H., Shepherd, F. A., Rosell, R. et al.:** A phase III study of pemetrexed vs docetaxel in patients with recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) who were previously treated with chemotherapy. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2003, 22, s. 2503a.
43. **Lynch, T. J. et al.:** Phase III trial of paclitaxel and carboplatin plus/minus Affinitak™ in the treatment of advanced non-small cell cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2003, 22, s. 2504a.
44. **Giaccone, G., Herbst, R. S., Manegold, C. et al.:** Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 1. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22, s. 777-784.
45. **Herbst, R. S., Giaccone, G., Schiller, J. H. et al.:** Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 2. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22, s. 785-794.
46. **Phase III Trials of Tarceva Plus Chemotherapy in First-Line Non-Small Cell Lung Cancer Do Not Meet Primary Efficacy Endpoint.** OSI - Investor Information OSI Pharmaceuticals, Inc. (ticker: OSIP, exchange: NASDAQ) News Release -1- Oct -2003.
47. **ASCO Non-Small-Cell Lung Cancer Expert Panel.** Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15, s. 2996-3018.
48. **LeChevalier, T., Brown, A., Natale, R. et al.:** Gemcitabine in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of survival and progression free survival data. *Lung Cancer*, 2003, 41 (Suppl. 2), s. 239a.
49. **Klastersky, J., Sculier, J. P., Lacroix, H. et al.:** A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J. Clin. Oncol.*, 1990, 8, s. 1556-1562.
50. **Jelic, S., Mitrovic, L., Radosavljevic, D. et al.:** Survival advantage for carboplatin substituting cisplatin in combination with vindesine and mitomycin C for stage IIIB and IV squamous-cell bronchogenic

- carcinoma: a randomized phase III study. *Lung Cancer*, 2001, 34, s. 1-13.
51. **Zatloukal, P., Petruželka, L., Zemanová, M. et al.:** Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine plus carboplatin in stage IIIb and IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *Lung Cancer*, 2003, 41, s. 321-331.
 52. **Mazzanti, P., Massacesi, C., Rocchi, M. B. et al.:** Randomized, multicenter, phase II study of gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2003, 41, s. 81-89.
 53. **Paccagnella, A., Favaretto, A., Oniga, F. et al. (Gruppo di Studio Tumori Polmonari del Veneto):** Cisplatin versus carboplatin in combination with mitomycin and vinblastine in advanced non small cell lung cancer. A multicenter, randomized phase III trial. *Lung Cancer*, 2004, 43, s. 83-91.
 54. **Cardenal, F., Lopez-Cabrero, M. P., Anton, A. et al.:** Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17, s. 12-18.
 55. **Chang, J. W. C., Liaw, C. C., Chen, CH. et al.:** Randomized phase II study of vinorelbine plus cisplatin versus gemcitabine plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a preliminary result. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2001, 20, s. 1339a.
 56. **Crino, L., Scagliotti, G. V., Ricci, S. et al.:** Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17, s. 3522-3530.
 57. **Danson, S., Clemons, M., Middleton, M. et al.:** A randomised study of gemcitabine with carboplatin versus mitomycin, vinblastine and cisplatin or mitomycin, ifosfamide and cisplatin as first line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2001, 20, s. 1285a.
 58. **Melo, M. J., Barradas, A., Costa, P. et al.:** Results of a randomized phase III trial comparing 4 cisplatin-based regimens in the treatment of locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: mitomycin/vinblastine/cisplatin is no longer a therapeutic option. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2002, 21, s. 1205a.
 59. **Sandler, A. B., Nemunaitis, J., Denham, C. et al.:** Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18, s. 122-130.
 60. **Thomas, P., Robinet, G., Sylvie, G. et al.:** Randomized phase II study of carboplatin/gemcitabine versus cisplatin/ vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer. (GFPC 99-01 study). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2002, 21, s. 1341a.
 61. **Van Meerbeeck, J. P., Smit, E. F., Lianes, P. et al.:** A EORTC randomized phase III trial of three chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2001, 20, s. 1228a.

KOMENTÁŘ

K článku I. Špásové „Léčba neresekabilní nemalobuněčné plicní rakoviny“

Plicní karcinom zůstává stále vážnou hrozbou pro téměř 6000 osob, které ročně v České republice touto chorobou onemocní. U nás je to nejčastěji smrtící zhoubný novotvar u mužů a třetí nejčastější u žen. V USA je na I. místě v úmrtnosti na malignitu jak u mužů, tak i u žen. V časných stádiích, tedy v I. a II. stadiu TNM, diagnostikujeme méně než 20 % nemocných. V roce 2002 bylo resekováno jenom 11,3 % nemocných. Bez kurativní léčby, pouze na symptomatické terapii je cca 40 % nemocných. Ročně na toto onemocnění u nás umírá přibližně 5500 osob, (na TBC v roce 2003 u nás zemřel 81 nemocný). Pět let přežívá v České republice asi 6 % ze všech postižených, v západní Evropě je to 8 %, v USA 14 %. Z výše uvedeného je zřejmé, že plicní karcinom je vážným zdravotním problémem a trvalou výzvou ke zlepšení výsledků péče o tyto nemocné.

Velká část nemocných (více než 80 %) je diagnostikována v pokročilejších stádiích IIIA a IIIB a IV. Pouze ve stadiu IIIA lze častěji uvažovat o operaci nejlépe po předchozím podání chemoterapie. Ostatní nemocní v těchto stádiích jsou kandidáty chemoterapie obvykle v kombinaci s dalšími modalitami (radioterapie, intervenční bronchologie, biologická léčba). Dr. Špásová podala ucelený obraz současného stavu poznání jak tyto nemocné léčit na úrovni evidence based medicine. Máme k dispozici stále více příznivých zpráv o konkomitantním podání chemoterapie a radioterapie i o optimálním časování léčby, při kterém lze očekávat léčebnou odpověď až u 70 % léčených. Dovídáme se o nových způsobech snížení toxicity této léčby, která bývá častým limitujícím faktorem (Amifostin) i u dobrých léčebných výsledcích – více než 10 % s lokálně pokročilým plicním karcinomem přežívá 5 let. Podrobně jsou popsány výsledky studií zkoumající účinnost moderních léků III. generace (vinorelbin, taxany, gemcitabin). Ukazuje se, že nejlepší kombinace je platinový derivát s lékem III. generace, zkoumané triplety byly stejně účinné avšak za cenu vyšší toxicity. Dr. Špásová věnuje pozornost i léčbě osob ve vyšším věku, nad 70 let. Výsledky studií prokazují, že i v této věkové kategorii lze doporučit chemoterapii, a to buď v monoterapii nebo v podobě dubletů s karboplatinou.

Několik studií příznivě hodnotilo chemoterapii v 2. linii, kdy bylo dosaženo při podávání dubletu gemcitabin s docetaxelem odpovědi u 33 % a 1 rok přežilo léčbu 28 % nemocných.

Dr. Špásová uvádí i výsledky prvních studií posuzující biologickou léčbu plicního karcinomu nejnovějšími preparáty jako gefitinib, erlotinib, nebo antisense inhibitorem proteinkinázy C Affinitakem. I když přidání biologické léčby ke standardním dvojkombinacím cytostatik nepřináší zatím benefit z hlediska přežívání je třeba tyto nové léky dále zkoumat a lépe vybrat vhodné kandidáty této léčby.

Na závěr se z článku dovídáme výsledky metaanalýz léčebných postupů u plicního karcinomu. Asi nejvýznamnější v tomto směru byla

metaanalýza z roku 1995 podávající přesvědčivé důkazy o tom, že chemoterapie založená na kombinaci s platinou snižuje riziko úmrtí a prodlužuje život ve srovnání s nejlepší podpůrnou léčbou. Poslední velká metaanalýza z roku 2003 prokázala prodloužení přežití u nemocných léčených kombinací platina – gemcitabin. Zdá se, že právě tato kombinace bude základní léčbou v první linii léčby pokročilých stadií nemalobuněčného plicního karcinomu.

Citované články představují základní literární informace o vývoji chemoterapie nemalobuněčné plicní rakoviny. Jejich předkládaný soubor ocení čtenář zajímající se o tuto problematiku detailně. V přehledných tabulkách pak jsou shrnuty výsledky mnoha studií dokládající postupné poznávání optimálního postupu léčby.

Podle mého názoru jde o velmi dobře zpracovanou významnou oblast pneumoonkologie, s množstvím odkazů na literární zdroje. Čtenář tak může pochopit důvody navržených standardů léčby a může si učinit vlastní názor na vývoj a současný stav chemoterapie plicního karcinomu.

KNIHY

Mášová, H.: NEMOCNIČNÍ OTÁZKA V MEZIVÁLEČNÉM ČESKOSLOVENSKU

Moderní pojetí nemocnic, jak se formovalo a postupně realizovalo v období první republiky

Praha, Karolinum, 2005, 232 s., cena 200 Kč.
ISBN 80-246-0908-8.

Dizertační práce historika medicíny může jen málokdy přinést bezprostředně použitelné informace v oblasti zdravotní péče v širším smyslu (pomineme-li povinnou úlitbu múze historie na počátcích kapitol přehledových publikací). Obvykle totiž dějiny lékařství spadají daleko více do oblasti humanitních věd. V případě práce Hany Mášové tomu však může být jinak. Problematika nemocniční péče, sítě nemocnic, jejich financování, reorganizace atd. je trvalou součástí žhavého politického diskurzu a jako taková nás nutí klást si otázky po vlivech, které určují vratký *status praesens*. Jinými slovy, krize, s níž se na poli zdravotní péče potýkají lékaři i politici na počátku 21. století nespada z nebe a předkládaná studie pomáhá pochopit pozadí vzniku současné nemocniční péče. Historické východisko v tomto ohledu není ani časově ani obsahově nijak vzdálenou oblastí. Vždyť první moderní ústavy se začínají u nás datovat s reformami Josefa II. a základ současné struktury nemocničních ústavů byl zcela nepochybně položen v době první republiky a desetiletích bezprostředně předcházejících.

Popis proměn veřejného zdravotnictví a zrodu sociální medicíny je podkladem pro studium reorganizace nemocnic v teoretické rovině. Autorka si klade otázku, jak vypadala nemocnice v první polovině dvacátého století, jaký byl vztah mezi místní a státní správou v řízení

nemocnic, jaká byla práva a povinnosti nemocnic, kdo je zakládal, kolik jich bylo a kde byly v Československé republice rozloženy.

Bližší se zabývá některými vybranými typy nemocnic včetně nemocnic soukromých a se specifickou problematikou nemocniční péče v Podkarpatské Rusi. Předmětem studie je dokonce i tak navýsost aktuální téma jako regulace nemocniční sítě, a to nejen v teoretické koncepční rovině, ale i s ohledem na politické vztahy.

První republiku charakterizoval přechod od policejního k sociálně zdravotnímu pojetí sociální/chudinské péče. Symbolem nově nastupující společnosti Československé republiky se mělo stát v kontrastu se starým mocnářstvím také nové pojetí zdravotní a sociální péče, jež mělo být vyjádřeno novým zdravotním zákonem připravovaným již od roku 1919. A tu slyšíme ozvěnu aktuální současnosti, když autorka vysvětluje, že díky nedostatku „politické vůle“ nedošlo k naplnění velkolepě plánované právní podoby sociální koncepce po celých dvacet let existence první republiky. Dr. Mášová konstatuje, že ministerstvo veřejného zdravotnictví a tělesné výchovy jako základní garant zdravotně sociálních reforem české meziválečné politiky vzniklo sice jako jedno jedno z prvních v Evropě, ale tím jeho priority v podstatě končily. Mělo slabé postavení ve vládách a trpělo kompetenčním spory s ministerstvem sociální péče, jež bylo vždy mocnější, neboť do jeho gesce spadaly zdravotní pojišťovny. Mimochodem, kdo by se domníval, že spory stavovského zastoupení lékařů (komory) se zdravotními pojišťovnami jsou nového data, bude při pročítání této knihy velmi rychle vyveden z omylu.

Předkládaná studie vysvětluje různé formy financování nemocniční péče v Československu ve dvacátých a třicátých letech a vlivy, které se na něm podepisovaly. Financování chudinské

péče ještě za první republiky spočívalo stejně jako za Rakouska-Uherska především na bedrech obcí v rámci principu domovské příslušnosti. Vedle toho se od poloviny 19. století rozvíjí v Čechách a na Moravě slušná tradice veřejného zdravotního pojištění.

Autorka se obsáhle zabývá soudobými teoretickými přístupy a názorovými východisky diskruse k financování zdravotní péče, od amerických vlivů, které se odrazily na podpoře budování Státního zdravotního ústavu Republiky československé Rockefellerovou nadací, přes teoretická východiska německých odborníků a konče vlivy oficiální bolševické propagandy.

Knihka ukazuje, jak postupně v období první republiky krystalizovalo nové pojetí veřejného zdravotnictví a jaké názorové proudy se v tomto procesu odrážely. Sociální lékařství je analyzováno v různých úrovních od konkrétních praktických aplikací přes formování sociálně-zdravotních aspektů politiky první republiky až po oblast teoretických úvah v univerzitních kruzích.

Knihka dr. Mášové je klíčem, jež otevírá dveře k pochopení některých vlivů formujících současný stav nemocniční sítě v České republice. Neobjasňuje pouze historickou strukturu, ale také fáze reorganizace, metodologické přístupy a jednotlivé teorie, které se podílely na rozvoji sítě nemocnic. To vše v mezinárodních souvislostech. Přitom je důležité, že studie není chronologickou narativní kronikou jednotlivých událostí, ale snaží se o vymezení a uchopení problémů. Práce není přetížena zbytečnými daty.

Publikace předkládaná historikem zde výjimečně nastavuje zrcadlo i sporům, které provázejí současnost.

Karel Černý
121 08 Praha 2, Kateřinská 32

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Postavení střeva v imunitě

Fučíková T.

Ústav imunologie a mikrobiologie 1 . LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Střevní slizniční systém představuje nejrozsáhlejší bariéru mezi vnějším a vnitřním prostředím jedince. Rozpoznávací mechanismy sliznice umožní rozlišení mezi neškodnými podněty (zábrana adaptivní imunitní odpovědi) a škodlivými (komplexní imunitní odpověď). Oplývá ochrannými vlastnostmi jak přirozené, tak získané imunity. Je současně induktorovým i efektorovým místem v imunitních reakcích na infekční i neinfekční antigenní podněty. Prostřednictvím slizničního systému lze modulovat imunitní reakce ve smyslu tolerance.

Klíčová slova: enterocyty, Panethovy buňky, slizniční imunita, defenziny, M buňky.

SUMMARY

Fučíková T.: Role of Intestine in Immunity Mechanisms

The intestinal mucosa represents important primary interface with the external environment. The mucosal immunity possesses the ability to differentiate between non-pathogenic microbial agents (non-inflammatory immune reaction) and pathogens (inflammatory immune response). The defence mechanisms of intestinal mucosa due to extensive non-adaptive and adaptive immune reactions facilitate both inductive and effector side of immune response. The oral tolerance is dependent on the mucous intestinal immunity and modulates the systemic immune reactivity.

Key words: enterocytes, Paneth cells, mucous immunity, defensins, M cells.

Fu.

Čas. Lék. Čes., 2005, 144, pp. 614–616.

Postavení střeva v imunitním systému, ve kterém se anatomicky i funkčně oddělují primární a sekundární lymfatické orgány se tomuto rozlišování vymyká. Nejde jen o anatomické uspořádání střevní sliznice, ale týká se i funkcí, kterými je slizniční imunita vybavena. Bez nadsázky lze říci, že postnatální vývoj jedince a jeho zdraví v širokém smyslu slova závisí na správné funkci slizniční imunity, především tenkého střeva.

Slizniční imunita – MALT (mucosa associated lymphoid tissue) obsahuje až 80 % všech imunologicky aktivních buněk. Takováto koncentrace imunokompetentních buněk je žádoucí neboť až 90 % infekcí vstupuje sliznicemi. Je tomu proto, že slizniční imunitní systém představuje nejrozsáhlejší kontakt organismu s vnějším prostředím, navíc většina imunogenních podnětů z potravin a bakterií prochází právě střevem.

V imunitním gastrointestinálním traktu (GIT) se uplatňují: shluky lymfocytů (Payerovy pláty), mezenterické lymfatické uzliny, epitelové buňky – enterocyty, intraepitelové T lymfocyty a sekreční imunoglobulin A (IgA).

Význam GIT v imunitním systému je dán i jeho rozsahem. Zatímco povrch sliznic dýchacích cest tvoří 80 m² – ve srovnání s povrchem kůže, která je rovněž bariérou proti škodlivým vlivům zevního prostředí a činí pouhé 2 m², má slizniční povrch gastrointestinálního traktu neuvěřitelných 200 m². Velký význam má mimo plošnou kapacitu střeva i rychlá obměna jeho epitelu, která dosahuje až 10¹¹ enterocytů za den. Pro jejich obnovu je nejdůležitější pří-

jem potravy. Při podvýživě nebo jiném nedostatečném přívodu potravin tato rychlá obnova střevního epitelu vážně oslabuje jejich imunitní funkci. Na střevní sliznici působí také největší množství bakterií, byť většinou žádoucích jako fyziologická střevní mikroflóra – v množství kolem 10¹⁴. Podobně jako přítomnost potravních podnětů je pro proliferaci schopnost epitelu střeva nutná přítomnost mikrobiální flóry. U bezmikrobních zvířat, na kterých byly prováděny studie, byla obměna slizniční vrstvy výrazně omezena a nedocházelo k rozvinutí slizničního imunitního systému. Střevo je navíc největším producentem ochranných protilátek, jmenovitě sekrečního IgA v množství až 6 g na den (1).

Z těchto shora uvedených vlastností vyplývá i významná imunologická role střevní sliznice: Zabraňuje pronikání antigenů (alergenů) a především infekcí do systémové cirkulace a má tedy především protiinfekční obranu. Další neméně cennou výbavou střevní imunity je schopnost odlišit nepatogenní mikroorganismy od patogenních a zabránit tak nežádoucí lokální, případně systémové zánětlivé reakci se škodlivými důsledky. Obecně lze tyto vlastnosti shrnout jako schopnost zabránění vzniku alergických nebo autoimunitních patologických stavů výraznou imunoregulační schopností střevní sliznice – navozením tolerance.

Tyto základní rysy střevní imunity jsou dány přítomností a vlastnostmi epitelových buněk, které určují charakter imunitní reakce na sliznicích, intraepitelovými T lymfocyty, fenotypově heterogenní populací udržující právě integritu epitelové vrstvy a posléze sekreč-

ními imunoglobuliny IgA s protilátkovou kapacitou vymezenou slizniční lokalitou.

Epitelové buňky GIT oplývají ve slizniční imunitě vlastnostmi jak přirozené, tak adaptivní imunity. V přirozené obraně se uplatňuje fyziologická bariéra daná sekrecí hlenu, motilitou s rychlou obnovou střevního epitelu, tvorba mikrobicidních látek a syntéza lysozymu a derivátů kyseliny arachidonové (cyklooxygenáza II a 12-lipoxygenáza). V adaptivní imunitě se uplatňují epitelové buňky jako antigen prezentující: Speciální M buňky přenášejí partikulární antigeny do submukózy ke zpracování dendritickým buňkám a probíhá zde přímá spolupráce s intraepitelovými T lymfocyty s tvorbou pro- nebo protizáněťových cytokinů (1–3).

V posledních letech byla podrobněji odkryta i úloha Panethových buněk v imunitě.

Panethovy buňky jsou sekreční epitelové buňky, které se vyznačují zvýšenou obranyschopností v oblasti přirozené imunity: Tvoří řadu antimikrobiálních látek po stimulaci intracelulárními bakteriemi a lipopolysacharidem (LPS). Jsou to lysozym, fosfolipáza A₂ a defenziny ze skupiny alfa (HD-5, HD-6). Tyto alfa – defenziny se tvoří pouze v tenkém střevě, působí mikrobicidně (např. proti listeriím, *Escherichia coli*, salmonellám ale i *Candida albicans*), odolávají působení proteolytických enzymů. Defenziny alfa jsou přítomny i v granulích neutrofilních leukocytů, dva lidské defenziny HD-5 a HD-6 byly nalezeny v apikálních granulech sekrečních epitelových buněk střevních krypt (Panethovy buňky). Tvorba defenzinů Panethovými buňkami je provokována mikrobiálními podněty, zejména lipopolysacharidem nebo intracelulárními bakteriemi a chrání epitelální kryt před mikrobiální invazí. Defenziny jsou schopny vazby na mikrobiální membránu, která obsahuje velké množství záporně nabitých fosfolipidů. Membrány lidských buněk jsou vůči defenzinům odolné, neboť obsahují neutrální tuky a cholesterol. Působením defenzinů vznikají v membránách patogenních mikroorganismů otvory, které naruší energetický metabolismus i anabolické pochody. Defenziny jsou ideální „přírodní antibiotika“, navíc s vlastnostmi, které nevyvolávají změnu v metabolismu patogenních mikroorganismů, a proto na ně nevzniká rezistence. Panethovy buňky jsou strategicky lokalizovány blízko mitoticky aktivních kmenových buněk epitelu. V této oblasti je koncentrace defenzinů nejvyšší a chrání proto proliferující kmenové buňky před poškozením mikroby. Ve vzdálenějších částech působí defenziny v nižších koncentracích jako aktivující a chemotaktické faktory pro buňky imunitního systému (1, 4–7).

Mimo Panethovy buňky je vhodné zmínit i tzv. **M buňky** při hodnocení postavení střeva v imunitě. Tyto M buňky jsou lokalizovány nad folikly Peyerových plátů (FAE – Folicle-Associated Epithelium), jsou spojeny s enterocyty a navíc obklopeny intraepitelovými lymfocyty. Pohlcují partikulární antigeny, které jsou pak předkládány dendritickým buňkám. M buňky zajišťují transport antigenů přes slizniční vrstvu do lamina propria. U oslabených (imunokompromitovaných) osob mohou M buňkami projít mikroorganismy do podslizniční části střeva a způsobit nežádoucí zánětlivé až systémové reakce (1,8–10). Význam epitelových buněk v imunitních reakcích je mnohostranný – epitelové buňky jsou ve své funkci bipolární: Působí nejen jako induktory imunitní reakce, ale současně i jako buňky efektorové.

Induktorová funkce epitelových buněk střeva je dána přítomností HLA molekuly II. třídy a navíc jsou schopny předkládat i neproteinové antigeny charakteru lipidů či fosfoproteinů díky současné přítomnosti molekul CD1. Expresí molekul HLA II. třídy je na epitelových buňkách vyvolána působením interferonu gama, zatímco exprese molekul HLA I. třídy je běžná jako u jiných jaderných buněk organismu. Na předkládání antigenu střevním epitelem se podílí i molekuly řazené do skupiny CD1. Tyto molekuly mají schopnost nabízet k imunitní reakci i antigeny neproteinové povahy. Jsou to většinou lipidové složky (např. součásti stěn mykobak-

terií) nebo fosfoproteiny. Takto předkládné antigeny nacházejí spolupráci s intraepitelovými T lymfocyty s gama/delta receptorem, které jsou přítomny ve střevní sliznici ve vyšší koncentraci než v periferní krvi.

Efaktorová funkce epitelových buněk je dána produkcí složek komplementu s cytolitickým terminálním komplexem a také již zmíněnými defenziny alfa produkovanými Panethovými buňkami.

Epitelové buňky střeva jsou zdrojem řady cytokinů – jak prozáněťových tak tlumivých.

Cytokiny produkované střevním epitelem jsou důsledkem reakce jejich Toll-like receptorů (viz níže) po proniknutí invadujících mikroorganismů (např. s flagelinem). Jsou to zejména TNF α , IL-6 a prorůstový lymfokin GM-CSF. Nechybí ani syntéza prozáněťových chemokinů IL-8, MCP-1. Podobné spektrum je tvořeno i epitelovými buňkami střev po stimulaci lipopolysacharidem nebo interferonem gama. Naopak v indukcii tolerance přispívají enterocyty tvorbou cytokinu TGF β (růstový transformující faktor). Střevní epitelová buňka (podobně jako buňky dendritické, makrofágy a ostatní pomocné buňky imunity) má rozsáhlé možnosti při obraně proti patogenním mikroorganismům: Svými „Toll-like receptory“ označovanými jako PRR (pathogen recognition receptor) rozliší znaky patogenní mikroflory označované jako PAMP (pathogen associated molecular pattern) a zahájí záněťovou reakci. Průnik patogenních mikroorganismů intracelulárně do enterocytu vede k výraznému zmnožení PRR a zesílí tak prozáněťovou reakci systémovou prostřednictvím spolupráce s dendritickými a T buňkami. Epitelové buňky typu M zprostředkují transport partikulárních antigenů do podslizniční vrstvy – usnadní tak rychlost rozpoznání a případně i žadoucí imunitní reakce (1, 11–15).

Dávno poznanou a ochrannou funkci ve slizniční imunitě mají **protilátky IgA** opatřené tzv. sekreční komponentou. Proces tvorby sekrečního IgA ze sérového monomeru je rovněž umožněn střevní epitelovou buňkou, která naváže sekreční komponentu na tento důležitý slizniční imunoglobulin. Sekreční komponenta chrání protilátku IgA před působením proteolytických enzymů a případná volná sekreční komponenta inhibuje adhezi gram-negativních mikroorganismů. Sekreční IgA, který blokuje adhezi bakterií na sliznici, působí dokonce intracelulárně v enterocytu, kde neutralizuje viry. Pod sliznicí váže sekreční IgA proniklé antigeny a přenáší je do střevního lumen transedocytárně. Výhodou přítomnosti sekrečního IgA je jeho nízká protizánětlivá aktivita (není schopen v imunokomplexech aktivovat komplementový systém).

Zvláštní postavení v imunitním systému mají intraepitelové T lymfocyty. Tvoří nejrozsáhlejší skupinu T lymfocytů v organismu – na 100 enterocytů připadá asi 10–12 intraepitelových T lymfocytů. Při klonální expanzi těchto intraepitelových T se uplatňuje komenzální střevní mikroflóra. Asi 70 % těchto intraepitelových lymfocytů má znak CD8 s cytotoxickou aktivitou a tvoří významnou první bariéru v adaptivní imunitě s ochranným potenciálem nejen proti infekcím, ale i nádorovým bujením. Intraepitelové lymfocyty jsou zapojeny i naopak – podléhají se na indukcii orální tolerance (16, 17).

Tolerogenní funkce střevní imunity je jednou ze zvláštností střevní imunity, která je intezivně studována. Je prokázáno, že ve střevě (tenkém) se zakládá orální tolerance na většinu potravních antigenů s chronickou expozicí. Uplatňují se zde především M buňky, které tyto antigeny propouští. K imunitním reakcím většinou nedochází, protože se nevytvoří dostatečné množství kostimulačních molekul (anergie), nebo dojde k apoptóze imunoreaktivních buněk.

Ke vzniku tolerance přispívá i subpopulace regulačních T_H3 lymfocytů produkujících IL-10 a TGF β . Indukce slizniční tolerance závisí na dendritických buňkách přítomných v Payerových plátech, v lamina propria a mezenterických uzlinách (18). V nezářlivém prostředí reagují na neinfekční antigeny dendritické buňky nízkou

expresí kostimulačních molekul CD80-CD86 a produkcí IL-10 a TGFβ. Tímto způsobem je preferována T_H2 větev lymfocytů se schopností tvorby protilátek (zejména sekrečního IgA) a tlumena prozánětlivá větev T_H1.

Za fyziologických podmínek převažují v tenkém střevě především subtypy lymfocytů T_H2 a Tr (regulační). V případě nutnosti zánětlivé odpovědi se zvýší exprese kostimulačních molekul na dendritických buňkách a aktivují se T lymfocyty T_H1 s výraznou systézou prozánětlivých cytokinů, s rozvojem lokálního, případně systémového zánětu (19–22).

Orální tolerancí nazýváme takový stav imunity, při kterém nedochází k zánětlivé imunitní reakci na některé antigeny. Namísto specifické imunitní odpovědi se vyvine specifická neodpovídavost (tolerance). Na tomto mnohdy žádoucím jevu (týká se zejména potravních a jiných vnějších neinfekčních antigenů) se nejvíce podílí zvýšená tvorba sekrečního IgA a naopak snížená systémová tvorba specifických protilátek izotypu IgG a IgM a zejména IgE (využívá se ke specifické alergenové imunoterapii). Orální tolerance vede i ke snížení specifické subpopulace T_H1 na tolerující antigen. Na rozdíl od neinfekčních antigenů provokují antigenní podněty těl mikrobů nebo proliferujících mikrobiálních agens mohutnou lokální i systémovou odpověď namísto tolerance (23, 24).

Orální tolerance má v organismu navodit snášenlivost vůči antigenům, kterým je jedinec chronicky exponován, zejména potravním antigenům. Pro navození orální tolerance je důležitá i přítomnost fyziologické střevní mikroflóry. V experimentu se orální tolerance nevyvine v časném údobí života a ve vyšším věku – kde dochází naopak ke sklonu k systémové imunopatologické reaktivitě. Z těchto nálezu se usuzuje na význam kojení pro vývoj přiměřené imunologické reaktivity (25–27).

Zkratky

FAE	– Folicle-Associated Epithelium
GIT	– gastrointestinální trakt
GM CSF	– granulocyty a makrofágy stimulující faktor
IgA	– imunoglobulin A
IgE	– imunoglobulin E
IgG	– imunoglobulin G
IgM	– imunoglobulin M
LPS	– lipopolysacharid
MALT	– slizniční imunita (mucosa associated lymphoid tissue)
PAMP	– pathogen associated molecular pattern
PRR	– pathogen recognition receptor
T _H	– T helper (pomocné T lymfocyty)
Tr	– T regulatory (regulační T lymfocyty)

LITERATURA

- Krejsek, J., Kopecký, O.: Klinická imunologie. HK, Nucleus, 2004, 941 s.
- Otte, J. M., Kiehne, K., Herzig, K. H.: Antimicrobial peptides in innate immunity of the human intestine. *J.Gastroenterol.*, 2003, 38, s. 717-726.
- Yuan, Q., Walker, W. A.: Innate immunity of the gut : mucosal defense in health and disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2004, 38, s. 463-473.
- Ayabe, T., Ashiba, T., Kohgo, Y., Kono, T.: The role of Paneth cells and their antimicrobial peptide in the host defense. *Trends Microbiol.*, 2004, 12, s. 394-398.
- Lehrer, R. I.: Primate defensins. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2004, 2, s. 727-738.
- Hiemstra, P. S., Fernie-King, B. A., MacMichael, J. et al.: Antimicrobial peptides: mediators of innate immunity templates for the development of novel anti-infective and immune therapeutics. *Curr. Pharm. Des.*, 2004, 10, s. 2891-2905.
- Mahida, Y. R., Cunliffe, R. N.: Defensins and mucosal protection. *Novartis Found Symp.* 2004, 263, s. 71-77.
- Man, A. L., Prieto-Garcia, M. E., Nicoletti C.: Improving M cell mediated transport across mucosal barrier certain bacteria hold the keys? *Immunology*, 2004, 113, s. 15-22.
- Chambers, S. J., Wickham, M. S., Regoli, M., Bertelli, E. et al.: Rapid *in vivo* transport of proteins from digested allergen across sensitized gut. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, 24, s. 1258 až 1263.
- Jang, M. H., Kweon, M. N., Iwatani, K. et al.: Intestinal villous M cells: an antigen entry site in the mucosal epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2004, 20, s. 6110-6115.
- Haller, D., Holt, L., Parlesak, A. et al.: Differential effect of immune cells on non-pathogenic Gram-negative bacteria-induced nuclear factor-kappaB activation and proinflammatory gene expression in intestinal epithelial cells. *Immunology*, 2004, 112, s. 310-320.
- Yu, Y., Sitaraman, S., Gewirtz, A. T.: Intestinal epithelial cell regulation of mucosal inflammation. *Immunol. Res.*, 2004, 29, s. 55-68.
- Rakoff-Nahoum, S., Paglino, J., Eslami-Varzaneh, F. et al.: Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*, 2004, 118, s. 229-241.
- Khan, M. A., Kang, J., Steiner, T. S.: Enteroregulatory Escheia coli flagellin-induced interleukin-8 secretion requires Toll-like receptor 5-dependent p38 MAP kinase activation. *Immunology*, 2004, 112, s. 651-660.
- Tomita, M., Ohkubo, R., Hayashi M.: Lipopolysaccharide transport system across colonic epithelia normal and infective rat. *Drug Metab. Pharmacokint.*, 2004, 19, s. 33-40.
- Hurley, B. P., McCormick, B. A.: Intestinal endothelial defense system protect against bacterial invasion. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2004, 6, s. 355-361.
- Helgeland, L., Dissen, E. M., Dai, K. Z. et al.: Microbial colonization induces oligoclonal expansions of intraepithelial CD8 T cells in the gut. *Eur J Immunol.* 2004, 34, s. 33389-33400.
- Rimoldi, M., Chieppa, M., Vulcano, M. et al.: Intestinal epithelial cells control dendritic cells function. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2004, 1029, s. 66-74.
- Fleeton, M., Contractor, N., Leon, F. et al.: Involvement of dendritic cell subset in the induction of oral tolerance and immunity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2004, s. 60-65.
- Tsuiji, N. M., Nowak, B.: IL-18 and Antigen Specific CD4+ Regulatory T Cells in Peyer Patches. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2004, 1029, s. 413-415.
- Shi, H. N., Walker, A.: Bacterial colonisation and the development of intestinal defense. *Can. Gastroenterol.*, 2004, 18, s. 493-500.
- Westendorf, A. M., Templin, M., Geffers, R. et al.: CD4+ T cell mediated intestinal immunity: chronic inflammation versus immune regulation. *Gut*, 2005, 54, s. 60-69.
- Battaglia, M., Giafrani, C., Gregori, S., Roncarolo, M. G.: IL-10 Producing T Regulatory Type 1 Cells and Oral Tolerance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2004, 1029, s. 142-153.
- Mowat, A. M., Millington, O. R., Chirdo, F. G.: Anatomical and cellular basis of immunity and tolerance in the intestine. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2004, 39, s. 723-724.
- Moldoveanu, Z., Oliver, F., Mestecky J., Elson, C. O.: Oral tolerance i human : failure to suppress an existing immune response by oral administration. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2004, 1029, s. 200-309.
- Cong, Y., Liu, C., Weaver, C. T., Elson, C. O.: Early upregulation of T-cell IL-10 production plays an important role in oral tolerance induction. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2004, 1029, s. 19-20.
- Armogida, S. A., Yannaras, N. M., Melton, A. L., Srivastava, M. D.: Identification and quantification of innate immune system mediators in human breast milk. *Allergy Asthma Proc.*, 2004, 25, s. 297-304.

KOMENTÁŘ

K článku T. Fučíkové „Postavení střeva v imunitě“

Imunologie žije z představy ověřované i experimentálně, že základní úlohou imunitního systému je odlišování vlastních molekul od molekul organismu cizích. Cizorodé struktury, patogenní mikroorganismy, ale i odcizené buňky těla vlastní jsou rozpoznávány, vyvazovány a po destrukci vyloučeny. Plodnou korekcí našeho myšlení se stala diskuze otevřená prací Polly Matzingerové (1). Podle ní hlavním „údělem“ imunitního systému je vnímání a rozpoznání nebezpečí a obrana proti němu. Jak nevzpomenout okřídlené věty Pasteurovy: „Životu všech tvorů je vlastní schopnost odolávat příčinám destrukce, jimiž jsou přirozeně obklopeni.“

Klíčovou oblastí, v níž se uskutečňují interakce mikroorganismu s makroorganizmem a v níž je především citlivě vnímáno nebezpečí, jsou slizniční povrchy. Do vzájemné interakce vstupují obě složky aktivně. Strategie jejich kontaktů je obdobná. Dlouhé evoluční soužití je vybavilo podobnými diverzifikačními a selekčními mechanismy (2).

V přehledném článku profesorky Fučíkové je ukázáno, že místní imunitní systém střeva tvoří lymfoidní tkáň „se střevem sdružená“ – GALT (Gut-associated lymphoid tissue). Všechny její složky jsou ve stálém funkčním kontaktu se střevními bakteriemi a střevním epitelem. Epitel je přirozenou překážkou, která reguluje přestup mikrobů do hlubších tkáňových vrstev, i do tkáň lymfoidní (GALT). Na povrchích gastrointestinálního traktu (GIT), který představuje u dospělého jedince 250 m², vedou všechny tři složky vzájemný „dialog“ (3). Regulační porucha některé z nich může narušit obranu proti patogenním mikroorganizmům a způsobit zhroucení periferní imunologické tolerance na antigeny přítomné v potravinách. Důsledkem poruchy tolerance je stav přecitlivělosti. Jejím výrazem jsou alergická onemocnění. Vyvážený „dialog“ nejčastěji rozrušují patogenní bakterie, viry a antibiotika se širokým spektrem účinnosti. Ta zbavují střeva všech mikroorganismů na antibiotikum citlivých (4). Klinická zkušenost nás učí, že antibiotikum může selektovat nežádoucí rezistentní bakteriální kmeny. Ty se bez zábran množí a nahrazují normální fyziologickou bakteriální flóru. Fenomén byl nazván „suprese se substitucí“ (5).

O prudkosti rozvoje infekčního onemocnění střeva a podobně i jiných systémů rozhoduje vedle útočného vybavení mikroba i nevhodně „namíchaný“ soubor genů hostitele a jeho nedostatečná schopnost mobilizovat přirozenou obranu. Její nástroje se dnes studují stále hlouběji. Mluví se o zvratu klasického způsobu imunologického uvažování, o změně paradigmatu. I experimentálně se prokazuje, že přirozená imunita (lépe rezistence) není samostatná nezávislá entita. Je jen jedním ze stupňů obranné kaskády.

Obranný systém vzniká postupným zdokonalováním membránových rozpoznávacích molekul. Nebylo možné, aby na povrchích buněk organismu vznikaly receptory namířené proti povrchům všech mikrobiálních druhů a kmenů. Na buňkách se proto vytvářely receptory schopné rozpoznávat některé společné bakteriální struktury, „molekulové vzory“ (motivy). Jejich znaky určují patogenitu, jsou s ní vázány (PAMPs – pathogen associated molecular patterns). Jako příklady lze uvést lipopolysacharid, povrchovou složku řady gramnegativních bakterií, anebo lipoteichoovou kyselinu, molekulový vzor bakterií grampozitivních. Receptory, které tyto bakteriální motivy rozpoznávají, se označují PRRs (pattern-recognition receptors). Jsou rozmístěny na buňkách, které přicházejí jako první do kontaktu s vnějším prostředím a s patogenními mikroorganizmy. Takovými buňkami jsou epitelové buňky slizničních povrchů (především střeva) a buňky přirozené imunity. Jsou vybaveny receptory dvojího typu. Předně jsou to buňky nadané fagocytárními schopnostmi. Mají receptor pro Fc fragment imunoglobulinu (po staru jsme říkali opsoninu) a pro C3b fragment komplementu. Buňky druhého typu rozpoznávají PAMPs a navodí rozvoj zánětlivé reakce. Sem patří skupina receptorů „podobných Toll“ (TLRs – Toll-like receptors). Jsou dnes předmětem zvýšeného zájmu. I u savců (nejprve u myši, pak i u člověka) byl objeven gen Toll, původně nalezený u drozofily. Jeho produktem jsou receptory „podobné Toll“. Na buňkách člověka jich bylo nalezeno 10. TLRs 1, 2, 4, 5 a 6 rozpoznávají vzorce typické pro bakterie. TLRs 3, 7, 8 a 9 jsou zaměřeny na rozpoznávání virů a nukleových kyselin. Některé jsou schopné rozpoznat i molekuly vytvářené v organismu po poškození (tedy odcizení) buněk a tkání. Toll receptory jsou vedle střevních epitelových buněk vybaveny především makrofágy a dendritické buňky.

V medicíně nám nestačí studium fyziologie místního imunitního systému střeva a pouhé rozpoznání poruch v harmonickém „dialogu“. Naši ctěžitosti je vyhledávat postupy, jimiž je možné složení střevní mikroflóry regulovat. Jedním z pomocných kroků je nabídka funkčních potravin a výživových doplňků, které obsahují probiotické bakterie. Vzniká nový biotechnologicko-biomedicínský obor, probiotická medicína. Usiluje o poznání mechanismů, jimiž střevní mikrobiální flóra ovlivňuje slizniční imunitní systém, ale současně i celkový zdravotní stav pacienta. Příznivý účinek probiotik je dán především jejich ověřenou imunomodulační aktivitou. Stimulují mechanismy přirozené imunity, tvorbu sekrečního IgA a orální toleranci na potravinové antigeny. Udržují fyziologickou rovnováhu mezi T_H1 a T_H2 lymfocyty, brání rozvoji poškozujícího zánětu a vzniku přecitlivělosti na potravinové antigeny (3). V porovnání s antibiotiky probiotika neničí prospěšnou střevní flóru, nenavozují u patogenních mikroorganismů vznik rezistence a nemají vedlejší nepříznivé účinky. Některá antibiotika působí imunosupresivně. Probiotika naopak imunitní systém stimulují. Lze je považovat za jednu z předzvěstí éry, kterou snad jednou nazveme postantibiotická.

LITERATURA

1. Matzinger, P.: Tolerance, danger, and the extended family. *Ann. Rev. Immunol.*, 1994, 12, s. 991-1045.
2. Brunham, R. C., Plummer, F. A., Stephens, R. S.: Infection and Immun., 1993, 61, s. 2273-2276. In: Tlaskalová, H.: Střevní imunita, doktorská disertační práce, 1995.
3. Ferenčík, M., Ebringer, L.: Možnosti využití probiotik v prevenci a terapii alergických chorob. *Alergie*, 2002, 4, s. 48-54.
4. Fučíková, E., John, C., Dráb, K., Šidák, Z.: Význam střevní mikroflóry. *Čas. Lék. čes.*, 1974, 113, s. 726-729.
5. John, C., Schindler, J.: Léčba antibiotiky a kandidósa. In: Onemocnění vyvolaná kvasinkovitými mikroorganizmy 70-85. Praha, Avicenum, 1956.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Ischémie střeva jako vážný problém chirurga

Šváb J.

I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Chirurg se setkává s ischémií střeva poměrně zřídka, jen asi v 1–4 % břišních operací. U nás je ročně operováno kolem 170 nemocných s úmrtností 55–85 %. Na té se podílí vysoký věk operovaných, jejich komorbidita, ale i pozdní diagnostika. Jsou uvedeny příčiny. Embolie mezenterické tepny přichází asi ve 40 %, nasedající trombóza na aterosklerotický terén ve 30 % a ve 20 % jde o formy neokluzivní v důsledku podávání léků, pooperační změny, oběhové změny během srdečních arytmií a selhávání, reperfuze a další. Není-li stav včas diagnostikován na základě dobře odebrané anamnézy a vyšetření cévního řečiště, nemůže být včas byt zjednána náprava a výkon končí sepsi z perforace střeva nebo v lepším případě rozsáhlým resekcíím výkonem s nutností spolupráce imunologa a nutricionisty. Stav statisticky zůstává po léta stabilní. Změnit jej může nejen vývoj invazivní angiografie, ale především vzdělání lékařů první a druhé linie.

Klíčová slova: ischémie střeva, nutrice, imunita.

SUMMARY

Šváb J.: Intestinal Ischemia Represents Serious Surgical Problem

Surgeon rarely meets intestinal ischemia; it occurs in about 1 to 4 % of abdominal operations. At our clinic about 170 patients per year are operated with the mortality 55 to 85 %. It appears to be due to the advanced age of the treated patients, co morbidity and the late diagnosis. Intestinal ischemia can be caused by mesenteric arterial embolism (40 %), thrombosis developing upon an atherosclerotic plaque (30 %), nonocclusive form after the pharmacological treatment (20 %), post operation changes, circulatory failure during cardiac arrhythmias, reperfusion act. If the case is not diagnosed in time on the basis of the patient's history and after the blood vessel examination, timely treatment cannot be done and the disorder can develop into the sepsis caused by intestinal perforation or in the more favourable circumstances by an extensive resection with the necessity to cooperate with an immunologist and nutritionist. Statistical data from the last years remain stable. To change the situation would require not only a development of invasive angiography but namely education of the medical doctors of the first and second line.

Key words: intestinal ischemia, nutrition, immunity.

Po.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 618–619.

Ztráta funkce tenkého střeva znamená pro jedince problém nutriční a imunitní.

V klinice se ischémie střeva může projevit formou akutní nebo chronické ischémie.

Při ischémii trpí stěna celého střeva, na prvním místě sliznice. Střevo, bariéra proti obsahu střeva, ztrácí ochranné prvky ztrátou peristaltiky, nekrotizací enterocytů směřující od vrcholu klků, ztrátou ochranného prvku funkčních enzymů, krycího hlenu, imunitní funkce T lymfocytů a Panethových buněk tvořících ochranné antimikrobiální peptidy. Naopak ve stěně vznikají cytokiny a aktivní peptidy (1).

Poruchy, jejímž výsledkem je akutní nebo chronická ischémie, mohou být způsobeny vlastní cévní chorobou, systémovým onemocněním nebo léky anebo chirurgickým výkonem. Akutní uzávěr mezenterické tepny nebo žíly má katastrofický důsledek pro často komorbidního nemocného ve vyšším věku. V klinice se akutní ischémie projevuje velkou difúzní bolestí břicha. Má až šokující charakter, má však časové omezení, které je z diagnostického hlediska významné. Vzniká okultní nebo profúzní krvácení ze střeva. Ischémie se vyznačuje minimálním klinickým nálezem na břiše.

Je-li na uzávěr pomýšleno, lze uzávěr rentgenologicky identifikovat (angio, výpočetní tomografie – CT, magnetická rezonance – MR). Operační nález bývá jasný. Příčinou bývá akutní mezenterální embolie nejčastěji z levého srdce asi ve 40 %, nasedající trombóza na aterosklerotickou stenózu ve 30 %. Ve 20 % se jedná o příčiny vzácné, jakými mohou být disekující aortální aneuryzma, uzávěry periferních cév mezenteria často v souvislosti se systémovým onemocněním pojiva nebo užívání kokainu (2).

Trombóza mezenterické žíly bývá spojena s předchozím úrazem břicha, abdominální sepsi a hyperkoagulopatií. Některé se vyvíjejí postupně od periferie a tvoří se pak ischemickými okrsky na střevu nebo segmentálními infarkty, jiné se projevují akutní, rychle progredující ischémií.

Así u 10–15 % ischémii se nenalezne překážka v cévním řečišti. Stává se tak u stavů po bypasových operacích na ilických tepnách („steel syndrom“) nebo v důsledku hypoperfuze střeva v důsledku snížení perfúzního tlaku při srdečním selhávání. Angiografie může být rozpačitá, protože jsou otevřeny kolaterály, nicméně může přispět k diagnóze tzv. neokluzivní střevní ischémie.

Tab. 1. Počty hospitalizovaných, operovaných a úmrtnost v letech 1999–2002 podle údajů ÚZIS MZD ČR v ČR na akutní ischemii střeva

Rok	celkem hospitalizováno	operováno	zemřeli
1999	295	179	100 (56 %)
2000	288	161	136 (85 %)
2001	306	178	92 (52 %)
2002	317	173	94 (55 %)

Tab. 2. Počty hospitalizovaných, operovaných a úmrtnost v letech 1999–2002 podle údajů ÚZIS MZD ČR v ČR na syndrom chronické ischemie střeva

Rok	celkem hospitalizováno	operováno	zemřeli
1999	44	16	5 (32 %)
2000	48	10	5 (50 %)
2001	65	15	5 (33 %)
2002	55	15	6 (40 %)

Následky ischemie se různí podle typu a výšky cévního uzávěru, jeho trvání, možnosti vzniku kolaterál. Ischemií trpí nejprve sliznice pak i svalovina stěny střevní, ale i reperfuze vznikem kompartmentu stěny může vést k dalším poškozením střevní stěny a resorbci toxických a vazoaktivních medií. Během tří hodin po uzávěru přítoku krve dochází k nekróze a odlučování sliznice, nejprve na špičkách střevních klků. Vzniká krvácení z celé plochy. Do šesti hodin po úplném uzávěru vzniká nekróza celé stěny. Následkem je nahromadění krve ve střevním lumen, krvavého výpotku v břiše a posléze difúzní zánět pobřišnice z perforace střeva, sepse a multiorgánové selhání s vysokou úmrtností. Sepsa a multiorgánové selhání se může vyvinout i v případech, kdy došlo jen k částečnému poškození stěny střeva ischemií, čímž dojde k poškození přirozené bariéry a bakterie vnikají do stěny, vznikají cytokiny, mezi nimi TNF α (tumor necrosis factor), které pak pronikají do oběhu a startují multiorgánové selhání plic a ledvin. Na přítomnost makroskopicky patrného odchodu krve stolicí nelze spoléhat. I bolest břicha může být někdy méně výrazná a o to je překvapivější operační nález. To vše jsou v současnosti omyly tragické, končící vysokou letalitou. Na akutní okluzi je třeba myslet a zaměřit se rychle na nálezy laboratorní a v nejasných případech urychleně provést angiografii, která může při včasné indikaci v rukách zkušeného někdy i stav řešit embolektomií nebo stentáží. Varovat nutno před pokusy o rozpuštění trombů, protože v době jejího zavedení je již čas pokročilý a je třeba co nejdříve cirkulaci obnovit.

V laboratoři bývá leukocytóza zvýšené sérové amylázy asi v 50 % a hladiny svalových enzymů podobně jako u infarktu myokardu LDH a MB izoenzym kreatinkinázy. Někdy jsou nálezy hemokoagulačních poruch. Na nativním snímku břicha je v prvních

hodinách nález normální, známky svědčící pro parézu traktu a plyn v prosáklé stěně jsou známky velmi pozdní. Přínosná může být digitální subtrakční angiografie (DSA), angio CT obraz a MR.

Bohužel, ani ne 10 % nemocných má naději ve včasném výkonu spočívajícím v desobliteraci tepny nebo odsátí trombu. Statisticky je stav léta stabilizovaný a pro nejbližší budoucnost nelze očekávat zlepšení. U větších žilních trombóz jsou resekční výkony časté, stejně jako u většiny embolizačních příhod. Tam, kde je zvažována vitalita ponechaného střeva, se doporučuje po 12–48 hodinách znovu zkontrolovat vitalitu střeva tzv. „second look“ (2). Pro obavy z reperfuze střeva se u starších nemocných upřednostňují výkony resekční zatím bez dalších závěrů. Letalita se udává mezi 45–85 %, stejné výsledky vykazují i naše statiky (tab. 1 a 2). U rozsáhlých resekci naději přináší rozvoj domácí parenterální výživy.

Zkratky

- CT – výpočetní tomografie
- DSA – digitální subtrakční angiografie
- MR – magnetická rezonance
- TNF α – tumor necrosis factor

LITERATURA

1. **Andre, J. O.:** Defensin-mediated innate immunity in the small intestine. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, 2004, 18, s. 405-419.
2. **Way Lawrence, W. et al.:** *Současná chirurgická diagnostika a léčba.* Praha, Grada Publishing, 1998.

Demence u Parkinsonovy nemoci – první krok?

Projevy Parkinsonovy nemoci (PN) zahrnují známé symptomy v podobě postižení motorického systému vyvolávajícího tremor, rigiditu a zpomalení hybnosti. Ale časté jsou též poruchy kognitivních schopností, prokazatelných již v době diagnózy, které velmi výrazně přispívají k inaptibilitě a vedou ve vysokém procentu k demenci. Odhaduje se, že v průběhu PN se demence objeví ve 40–70 % případů. Termín „Parkinson’s disease dementia“ (PDD) označuje demenci, která se objeví nejméně dva roky po diagnóze PN. Pokud se demence objeví v intervalu kratším než dva roky, kritéria vyhovují difúzní chorobě s Lewyho tělísky. Rizikové faktory pro demenci u Parkinsonovy nemoci zahrnují pokročilý věk,

zrakové halucinace, které jsou navozené léčbou, a těžší motorické postižení. Parkinsonova demence a difúzní choroba s Lewyho tělísky mají společný neuropatologický vzorec, kognitivní profil a klinický průběh. Kognitivní profil Parkinsonovy demence je podobný Alzheimerově nemoci, ale Parkinsonova demence se vyznačuje těžším vizuálně prostorovým deficitem, většími výkyvy pozornosti, častými zrakovými halucinacemi a méně těžkými poruchami paměti.

Léčba pacientů s demencí s difúzní chorobou Lewyho tělísek je velmi obtížná. Dopaminergní látky často zhoršují halucinace a kognitivní poruchy, kdežto starší antipsychotika či typická neuroleptika mohou způsobit těžká, někdy i fatální zhoršení motorických poruch u parkinsonizmu. Pacienti s PDD mají větší cholinergní deficit než nemocní s Alzheimerovou nemocí a tíže deficitu

koreluje s závažností kognitivních poruch. Emre et al. použili v rámci velké, multicentrické studie inhibitor cholinesterázy rivastigmin u PDD. Výsledky ale nespĺnily tak zcela očekávání. Problém spočívá též v hodnocení efektu, neboť je používán skórovací systém pro Alzheimerovu nemoc (ADAS-cog). Vedlejší účinky jsou cholinergní, zahrnují nauzeu, zvracení. Jaká je tedy úloha inhibitorů cholinesterázy: Lék nabízí pouze symptomatické ovlivnění nemoci a pravděpodobně nezpomaluje průběh choroby.

Literatura:

Press, D. Z.: Parkinson’s Disease Dementia – A First Step? *N. Eng. J. Med.*, 2004, 351, s. 2547-2549.

O. Louthan

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Perkutánní vertebroplastiky

Ryška P., ¹Málek V., Klzo L., ¹Kaltofen K., Raupach J., ¹Česák T., ¹Řehák S.,
Michl A.*Radiologická klinika FN a LF UK, Hradec Králové*
¹Neurochirurgická klinika FN a LF UK, Hradec Králové

SOUHRN

Perkutánní vertebroplastika je léčebná, minimálně invazivní metoda, kterou původně vytvořili ve Francii Galibert, Deramond et al. (1987). Tímto výkonem se silnou (speciální) jehlou injikuje do obratlového těla kostní cement, perkutánně obvykle přes pedikl a pod RTG kontrolou. Tento léčebný zákrok vede k ústupu bolesti, ke zvýšení stability postiženého obratlového těla a zlepšuje mobilitu pacienta. Tato metoda byla poprvé užitá k léčbě agresivního hemangiomu, poté se začala uplatňovat i v terapii osteolytických metastáz, u mnohočetného myelomu. V současné době se nejčastěji využívá u osteoporotických kompresivních fraktur obratlových těl. V tomto článku je popisována současná technika, indikace, vyšetřovací metody.

Klíčová slova: perkutánní vertebroplastika, osteoporóza, kompresivní fraktura obratle, polymethylmetakrylátový cement.

SUMMARY

Ryška P., Málek V., Klzo L. et al.: Percutaneous Vertebroplasty

Percutaneous vertebroplasty is a therapeutic, interventional radiologic procedure originally developed in France by Galibert, Deramond et al. (1987). The technique consists of the percutaneous puncture of the affected vertebral body, followed by injection of bone cement into a vertebral body for the relief of pain, and the strengthening of the bone. The procedure was used initially to treat aggressive hemangiomas, but it then was extended to the treatment of osteolytic metastases, multiple myeloma and osteoporotic compression fractures refractory to medical therapy. In this article we review the current techniques, indications for this procedure, preoperative and postoperative evaluations.

Key words: percutaneous vertebroplasty, osteoporosis, vertebral compressive fracture, polymethylmethacrylic cement. Ry.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 620–623.

Perkutánní vertebroplastika (PV) je minimálně invazivní metoda představující vyplnění obratlového těla polymethylmetakrylátovým (PMMA) cementem speciální jehlou z perkutánního přístupu obvykle přes pedikl zlomeného obratle (obr.1). Po výkonu dochází ke zmírnění nebo úplnému odstranění bolesti vycházející z postiženého obratle, ten se stabilizuje a zesiluje se jeho stávající kostní struktura. Poprvé tuto techniku popsali Galibert, Deramond et al. ve Francii v roce 1987 (1), byla využita k terapii agresivního hemangiomu. Od poloviny 90. let minulého století se její užití postupně rozšířilo i pro terapii bolesti u osteolytických metastatických postižení obratlů, mnohočetného myelomu a osteoporotických kompresivních fraktur nereagujících na konzervativní terapii (2–6). V současné době dochází k rozšiřování indikací i ve smyslu terapie tříštivých fraktur společně s jejich chirurgickou stabilizací (7, 8).

Osteoporóza je chronické metabolické kostní onemocnění, které vede k postupnému úbytku kompaktní kostní tkáně s mikroarchitektonickou přestavbou kosti. Úbytek kostní hmoty způsobí zvýšenou křehkost kosti, která pak zvyšuje riziko zlomeniny. Osteoporózu dělíme na primární (postmenopauzální a senilní) a sekundární.

Osteoporotické fraktury obratlů tvoří 50 % všech zlomenin páteře, u žen pak až 80 %. U dospělých před 50. rokem věku se vyskytují vzácně. U starých lidí je osteoporóza nejčastější příčinou vzniku

ku zlomenin páteře obzvláště u žen (primární postmenopauzální osteoporóza). Zlomenina páteře je nejčastější kompresivní a je způsobena opakovanými mikrotraumaty obratle – až v 60 % (9) či jednorázovým úrazovým dějem. U pacientek s osteoporózou je 7x vyšší riziko fraktury než u ostatní populace. Pokud už má pacientka jinou frakturu, je toto riziko 25x vyšší (10). Sekundární osteoporóza vzniká při dlouhodobé terapii kortikosteroidy, u Cushingova syndromu, hypertyreózy, poruchách výživy, alkoholizmu atd. PV je indikována u pacientů, u kterých i přes konzervativní terapii (klidový režim, podání analgetik, korzetoterapie a současně terapie osteoporózy) přetrvává lokální bolestivost zlomeného obratle 6–9 týdnů po úrazu. U fraktur starších než 1 rok je užití metody sporné, PV má signifikantně menší analgetický efekt (11). Cílem vertebroplastiky je mimo jiné zmírnění nebo odstranění bolesti a předcházení pozdním komplikacím, mezi které patří další snižování obratlového těla s kyfotickou deformací páteře, která způsobuje další obtíže. Neurologické příznaky u většiny případů nebývají přítomny, protože při osteoporotických zlomeninách obvykle nedochází ke kompresi míchy a kořenů kaudy. Výjimečně je může způsobit dorzální posun zadní hrany obratlového těla do kanálu páteřního nebo těžká kyfóza páteřní, kdy dochází k tlaku na durální vak a míchu.

Hemangiom obratlového těla je vrozené onemocnění obratle, jedná se o nejčastější benigní tumor páteře. Histopatologicky se

rozlišuje kavernózní a kapilární typ. Hemangiom se klinicky projevuje jen výjimečně, symptomy jsou podmíněny růstem hemangiomu do kanálu páteřního a jeho tlakem na míchu nebo míšní kořeny. Agresivní hemangiom (musí splňovat kritéria výpočetní tomografie (CT) pro stanovení agrese (12)), může být symptomatický i asymptomatický. PV je indikována u klinicky symptomatických či graficky agresivních hemangiomů. Tam by se měla podle charakteru postižení obratle navíc provést etanolová ablace, eventuálně dekompresní laminektomie (13). Podle výsledků dlouhodobých studií přetrvává efekt vertebroplastiky až u 90 % pacientů (14).

Další indikace představují osteolytické **metastatické postižení páteře, lymfom a mnohočetný myelom**. Postižení obratlů u pacientů s maligním onemocněním se vyskytuje až ve 36 % (15); páteř je třetím nejčastějším místem metastáz (po játrech a plicích) maligních tumorů. PV se provádí u pacientů s výraznými bolestmi, u kterých hrozí kolaps obratlového těla, nebo už mají obratlová těla komprimovaná, a s krátkou expektací života nebo při kontraindikované chirurgické léčbě. PV vede ke stabilizaci obratle a k rychlému nástupu analgetického efektu (do 72 hodin, analgetický efekt radio-terapie nastupuje asi za 2 až 6 týdnů). Důležité je dobré načasování výkonu ve spolupráci s onkology nebo hematooonkology, zejména při současné chemoterapii. U pacientů v imunopresi je nutné zvážit přidání antibiotik do PMMA cementu (aminoglykosidy) nebo provedení výkonu v antibiotické cloně (i.v. cefalosporiny III. generace).

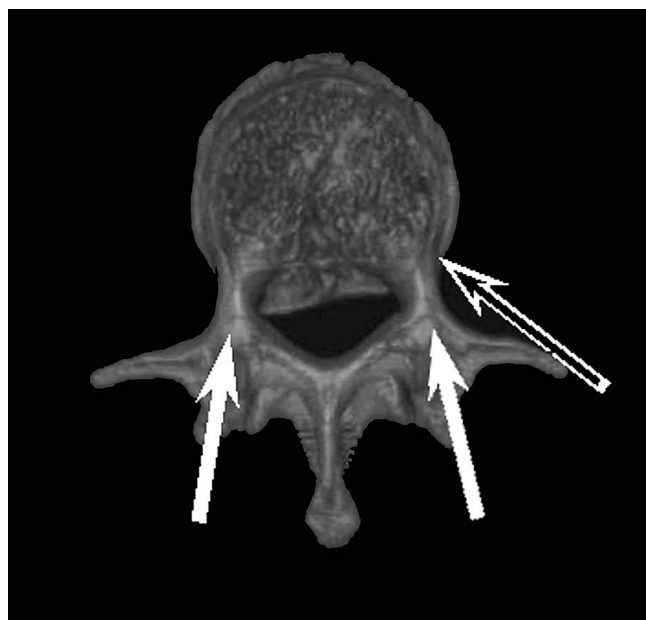
Zvláštní indikací je osteonekróza obratle s jeho kompresí (Kümmell disease). Jde o vzácné onemocnění charakterizované rozvojem avaskulární nekrózy obratle, která následuje po minimálním traumatu. Typický je pro ni opožděný nástup klinických příznaků.

Absolutní kontraindikací PV je nekorigovaná koagulopatie (výkon lze provést až po normalizaci koagulačních parametrů) a infekce – zánět v místě obratle nebo ploténky (spondylitis, discitis), v oblasti podkoží nebo celková infekce. Jasnou kontraindikací je i ošetření nekomprimovaného obratle jako prevence případné komprese při osteoporóze. Relativní kontraindikace představují komprese obratle starší než 1 rok, zúžení páteřního kanálu větší než 20 %, vertebra plana, komprese s neurologickým postižením či tříštitvá fraktura.

VMYŠETŘENÍ PŘED PV

Základní zobrazovací metodu pro vyšetření páteře představuje skiografie v obou základních projekcích. Před plánovanou PV je třeba provést i specializované vyšetření, CT nebo magnetickou rezonanci (MR). CT dobře ozřejmí zadní hranu obratle (důležité pro posouzení kontinuity páteřního kanálu), výhodné je jeho využití u pacientů s hemangiomelem a osteolytickým procesem. U pacientů s porotickými kompresemi považujeme CT za nadbytečné. Některými pracovišti je CT používáno k navigaci výkonu. Vyšetření MR (základní zobrazení v T1 a T2 vážených obrazech v sagitální rovině, vždy doplněná o sekvenci STIR v sagitální rovině) dobře ozřejmí místo fraktury a její okolí, navíc dokáže určit stáří fraktury – hyperintenzní (edematózní) obratel na STIR sekvenci odpovídá akutní (do 1 týdne) či subakutní fraktuře (do 2–3 měsíců). Podle MR je tudíž možné zvolit k ošetření správný obratel i při vícečetných kompresích různého stáří. Obdobnou informaci o stáří zlomeniny nám může poskytnout i vyšetření scintigrafické, které však nezobrazuje strukturu obratle (proto je třeba ho doplnit ještě strukturálním vyšetřením, např. CT, k vyloučení jiné patologie).

Dále se pacient se vyšetřuje anamnesticky, neurologicky a laboratorně (vyšetří se koagulační parametry – trombocyty, INR a APTT).



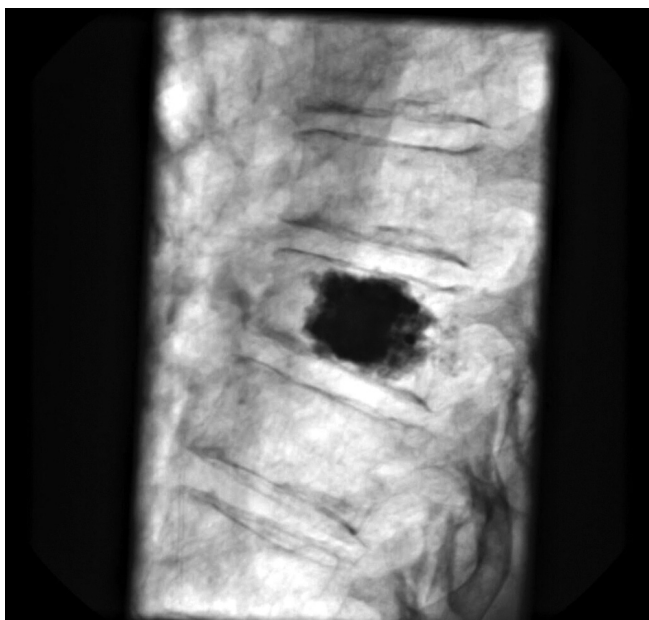
Obr. 1. Plně bílé šipky představují obraz bipedikulárního přístupu do obratlového těla. Černá šipka s bílým orámováním představuje posterolaterální přístup vertebroplastické jehly do obratlového těla.

VLASTNÍ VÝKON

Perkutánní vertebroplastika se provádí za přísně sterilních podmínek, nejlépe v režimu operačního sálu. Pro výkon lze použít angiografický komplet (16), CT + C rameno (17) nebo dvojici C ramen. Nejdůležitější je kvalitní skiaskopické zobrazení během vlastního plnění těla cementem pro možnost včasného přerušeni aplikace při hrozící či rozvíjející se komplikaci.

Pacient přichází na operační sál se zavedeným periferním žilním vstupem, výkon se provádí v analgosedaci a lokální anestezii. Pacient leží na břiše v pronační poloze, méně často je výkon prováděn na boku. Poté je provedena skiaskopie ve dvou základních projekcích ke znázornění polohy pediklů. Připraví se operační pole. Po lokální anestezii podkoží až k periostu obratle spinální jehlou se provede drobná incize podkoží a pomocí kladiva se pod přímou skiaskopickou nebo CT kontrolou zavádí transpedikulárně nebo posterolaterálně do obratlového těla vertebroplastická 11–13G (gauge) jehla. Vždy je třeba dbát na správnou polohu (striktně transpedikulární či posterolaterální) jehly, zejména proto, aby nedošlo k poranění mediální strany pediklu a k případnému krvácení do epidurálního prostoru nebo k poranění durálního vaku kostním úlomkem. Po zavedení jehly do obratle (na rozhraní přední a střední třetiny) se provede vertebrografie, 5 ml aionální kontrastní látky schválené pro intrathékální použití, k ozřejmění žilní drenáže obratle (obr. 2). Při odtoku krve cévami většího kalibru se upravuje poloha jehly nebo se čeká na zhoustnutí cementu, což celkově snižuje riziko místních komplikací (18). Poté se může aplikovat PMMA cement (cementy určené pro vertebroplastiku jsou RTG kontrastní) – maximálně 20 ml v jednom sezení, fáze plnění se sleduje pod skiaskopickou kontrolou a při známkách jeho úniku mimo obratlové tělo se výkon ukončuje. Místa vpichů jsou asi 3 minuty komprimována, následuje sterilní krytí. Pacient leží 4 hodiny po výkonu v klidu na zádech, poté může být propuštěn do domácí péče. Po výkonu musí pacienti šetřit páteř, nesmí nosit těžké předměty, při větší námaze by měli používat páteřní ortézy, pokračuje se v terapii osteoporózy. Pacient je dále dispenzarizován.

Výsledkem vertebroplastiky je především zmírnění bolesti, která se hodnotí pomocí tzv. VAS skóre (visual analog score – subjektivní hodnocení bolesti samotným pacientem ve stupnici od 0 do 10),



Obr. 2. Boční snímek TH – L přechodu: vyplnění dvanáctého hrudního obratle PMMA cementem s jeho vyztužením při jeho kompresivní osteoporotické fraktuře

snížení spotřeby analgetik a zlepšení schopnosti vykonávat každodenní povinnosti. Ke zmírnění nebo úplnému ústupu bolesti dochází až u 97 % pacientů (6, 11, 19), nižší úprava bolesti bývá při úniku cementu do kanálu (20). Dále se hodnotí výška obratlového těla. U většiny pacientů se obratel zvyšuje, tím se současně může upravit i kyfóza páteře (21).

KOMPLIKACE

Komplikace lze rozdělit na celkové a místní. Mezi celkové komplikace patří hypotenze způsobená celkovou reakcí organismu na toxicitu kostního cementu (popisuje se hlavně u ortopedických výkonů při spotřebě většího objemu cementu, podání maximálně 20 ml v jednom sezení by mělo být bezpečné), alergická reakce na složky cementu a plicní embolizace (raritní, ale potencionálně fatální komplikace) (22, 23). Mezi místní komplikace patří únik cementu (do meziobratlové ploténky, epidurálně, foraminálně, do páteřního kanálu, paravertebrálně nebo do cévních struktur), vznik místní infekce nebo fraktury žeber.

Únik cementu do meziobratlového disku se podle literatury vyskytuje v 5–15 % (24, 25). Klinicky se neprojevuje, ale je spojen s vyšším rizikem vzniku fraktury sousedního obratle v pozdějším období (vznik fraktury kontaktního obratle u 58 % pacientů s únikem cementu (leakem) a u 12 % pacientů bez intradiskálního úniku (24)). Únik cementu epidurálně nebo foraminálně může vést ke vzniku okamžité míšní nebo kořenové komprese (její výskyt ve větších sestavách pacientů se popisuje ve 2 %) (17). Zvýšené riziko představují obratle s porušenou kontinuitou zadní hrany obratlového těla, čerstvé komprese, tříštivé fraktury obratlových těl a obratle s metastatickým postižením. V těchto případech je prospěšné provést vertebrografii, která snižuje výskyt komplikací (4). Důležité je také správně umístit vertebroplastickou jehlu na rozhraní přední a střední třetiny obratle a použít cement s vyšší viskozitou. Lehčí případy mohou být léčeny kortikoidy, u významnějších je nutné chirurgické odstranění cementu a dekomprese durálního vaku. Největší nebezpečí představuje únik cementu do dolní duté žíly a případná plicní embolizace.

Je třeba konstatovat, že naprostá většina komplikací je asympto-

matických nebo jen s minimální klinickou odezvou, výskyt symptomatických komplikací je uváděný u 5–7 % výkonů (6). Základní prevencí pro předcházení komplikacím je správná indikace pacienta, dobré načasování výkonu u onkologických a hematologických pacientů a pečlivé provedení výkonu.

ZÁVĚR

PV je efektivní metoda využívaná v terapii kompresivních fraktur obratlů vzniklých při osteoporóze, osteolytických postiženích a hemangiomech. Vede ke stabilizaci a zesílení struktury obratle a má velmi dobrý analgetický efekt (u většiny pacientů dlouhodobý). Z hlediska pacientů dochází zejména ke zlepšení kvality jejich života. Při správné indikaci pacienta a pečlivém provedení jde o relativně bezpečnou metodu.

Zkratky

APTT	– aktivovaný parciální tromboplastinový čas
CT	– výpočetní tomografie
INR	– international normalized ratio
MR	– magnetická rezonance
PMMA	– polymetylmethylakrylát
PV	– perkutánní vertebroplastika
RTG	– rentgenologické vyšetření
STIR	– sekvence magnetické rezonance s potlačeným signálem tuku
VAS	– visual analog score (subjektivní hodnocení bolesti samotným pacientem ve stupnici od 0 do 10)

LITERATURA

1. Galibert, P., Deramond, H., Rosat, P.: Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty. *Neurochirurgie*, 1987, 33, s. 166-168.
2. Cotten, A., Dewartw, F., Cortr, B.: Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastases and myeloma: Effects of the percentage of lesion filling and the leakage of methyl metacrylate at clinical follow-up. *Radiology*, 1996, 200, s. 525-530.
3. Weill, A., Chiras, J., Simon, J. M.: Spinal metastases: Indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. *Radiology*, 1996, 199, s. 241-247.
4. Jensen, M. E., Evans, A. J., Mathis, J. M.: Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: Technical aspects. *Am. J. Neuroradiol.*, 1997, 18, s. 1897-1904.
5. Mathis, J. M., Petri, M., Naff, N.: Percutaneous vertebroplasty treatment of steroid-induced osteoporotic compression fractures. *Arthritis Rheum*, 1998, 41, s. 171-175.
6. Evans, A. J., Jensen, M. E., Kip, K. E.: Vertebral compression fractures: Pain reduction and improvement in functional mobility after percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty – retrospective report of 245 cases. *Radiology*, 2003, 226, s. 366-372.
7. Cho, D.-Y., Lee, W.-Y., Sheu, P.-Ch.: Treatment of thoracolumbar burst fractures with polymethylmethacrylic vertebroplasty and short-segment pedicle screw fixation. *Neurosurgery*, 2003, 53, s. 1354-1361.
8. Wendsche, P., Kočíš, J., Višňa, P.: Diferencovaný postup při stabilizaci zlomenin hrudní a bederní páteře. *Acta spondylologica*, 2002, 1, s. 54-68.
9. Cooper, A., Atkinson, E. J., O'Fallon, W. M.: Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: A population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J. Bone Miner. Res.*, 1992, 7, s. 221-227.
10. Ross, P. D., Davis, J. W., Epstein, R. S.: Preexisting fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann. Intern. Med.*, 1991, 114, s. 919-923.
11. Brown, D. B., Gilula, L. A., Sehgal, M.: Treatment of chronic symptomatic vertebral compression fractures with percutaneous vertebroplasty. *Am. J. Roentgenol.*, 2004, 182, s. 319-322.

12. **Laredo, J. D., Reizine, D., Bard, M.:** Vertebral hemangiomas: radiologic evaluation. *Radiology*, 1986, 161, s. 183-189.
13. **Fox, M. W., Onofrio, B. M.:** The natural history and management of symptomatic and asymptomatic vertebral hemangiomas. *J. Neurosurg.*, 1993, 78, s. 36-45.
14. **Brunot, S., Berge, J., Barreau, X.:** Long term clinical follow up of vertebral hemangiomas treated by percutaneous vertebroplasty. *J. Radiol.*, 2005, 86, s. 41-45.
15. **Boland, P. L., Lane, J. M., Sundaresan, N.:** Metastatic disease of the spine. *Clin. Orthop.*, 1982, 169, s. 95-102.
16. **Janík, V., Daniel, J., Pádr, R.:** Perkutánní vertebroplastika s využitím 3D rotační seriografie. *Čes. Radiol.*, 2005, 59, s. 171-177.
17. **Gangi, A., Kastler, B., Dietemann, J. L.:** Percutaneous vertebroplasty guided by combination of CT and fluoroscopy. *Am. J. Neuroradiol.*, 1994, 15, s. 83-86.
18. **Hierholzer, J., Fuchs, H., Westphalen, K.:** Percutaneous vertebroplasty – the role of osseous phlebography. *Rofo*, 2005, 177, s. 386-392.
19. **McGraw, J., Lippert, J., Minkus, K.:** Prospective evaluation of pain relief in 100 patients undergoing percutaneous vertebroplasty: results and follow-up *Journal of Vascular and Interventional. Radiology*, 2002, 13, s. 883-886.
20. **Ryu, K. S., Park, C. K., Kim, M. C.:** Dose-dependent epidural leakage of polymethylmethacrylate after percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporotic vertebral compression fractures. *J. neurosurg. Spine*, 2002, 96, s. 56-61.
21. **Hiwatashi, A., Moritani, T., Numaguchi, Y.:** Increase in vertebral body height after vertebroplasty. *Am. J. of Neuroradiol.*, 2003, 24, s. 185-189.
22. **Chen, H. L., Wong, C. S., Ho, S. T.:** A lethal pulmonary embolism during percutaneous vertebroplasty. *Anesth. Analg.*, 2002, 95, s. 1060-1062.
23. **Stricker, K., Orlor, R., Yen, K.:** Severe hypercapnia due to pulmonary embolism of polymethylmethacrylate during vertebroplasty. *Anest. Analg.*, 2004, 98, s. 1184-1186.
24. **Linn, E. P., Ekholm, S., Hiwatashi, A.:** Vertebroplasty: cement leakage into the disc increase the risk of new fracture of adjacent vertebral body. *Am. J. Neuroradiol.*, 2004, 25, s. 166-167.
25. **Mathis, J.:** Percutaneous vertebroplasty: complication avoidance and technique optimization. *Am. J. Neuroradiol.*, 2003 24, s. 1697-1706.

KOMENTÁŘ

K článku Ryška P. a spol. „Perkutánní vertebroplastiky“

Jedná se o práci relativně velkého kolektivu osmi autorů a dvou klinických pracovišť, a to Radiologické kliniky a Neurochirurgické kliniky FN Hradec Králové. Čtenář by mohl očekávat komplexní seznámení s uvedenou metodou jak z pohledu radiologů, kteří výkon prakticky dělají, tak z pohledu neurochirurgů a spondylochirurgů, bez jejichž spoluúčasti se metoda neobejde. Přehledový článek by měl čtenáře seznámit nejen s technikou výkonu a s obecnými indikacemi a obecnými výsledky a komplikacemi, ale hlavně s postavením metody vedle jiných postupů léčby. Například jaké procento pacientů s osteoporózou a frakturou obratle je takto léčeno, jakému procentu pacientů a na jak dlouho pomáhá u osteolytických nádorových procesů. Čtenář by si měl o metodě udělat představu z hlediska „evidence basic medicine“ v mezinárodním měřítku. Měl by se dozvědět o konkrétních sestavách pacientů a o výsledcích pracovišť, která mají s metodou největší zkušenosti v mezinárodním měřítku. Samozřejmým požadavkem na přehledový článek v našem tisku je získání informace o konkrétních zkušenostech a používání metody v České republice. I když se jedná o přehledový článek, čtenář by se měl dozvědět, do jaké míry autoři vycházejí z literární rešerše a do jaké míry z vlastních zkušeností. Pouze z literatury, která je aktuální a obsahuje 25 citací se dozvídáme, že vedle autorů se tématem v České republice zabývaly dvě práce, a to č. 8 a 16.

Učebnicový heslovitý dvoustránkový přehled o perkutánních vertebroplastikách s podkapitolami: indikace, kontraindikace, komplikace, příprava k výkonu, vlastní výkon a ošetření po výkonu může čtenář nalézt v níže citované učebnici (1).

LITERATURA

1. **Greenberg, M. S.:** *Handbook of Neurosurgery*. 5th ed., New York, Thieme, 2001, s. 726-728.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Neuronová síť

Langmeier M., Marešová D.

Fyziologický ústav I. LF UK, Praha

SOUHRN

Funkce centrálního nervového systému je založena na vzájemných vztazích mezi nervovými buňkami. Popis nervových buněk a jejich výběžků včetně vzájemných spojení byl dán rozvojem vlastností optického mikroskopu a impregnačních metod a je spojen se jmény: Antoni van Leeuwenhoek (1632–1723), J. Ev. Purkyně (1787–1869), Camillo Golgi (1843–1926), Ramón y Cajal (1852–1934). Základními jednotkami neuronové sítě jsou synapse. Termín „synapse“ zavedl do neurofyziologie Charles Scott Sherrington (1857–1952). Většina kontaktů mezi nervovými buňkami je zprostředkována mediátorem působícím na receptory postsynaptické membrány, popř. na autoreceptory presynaptické části synapse. Vazba váčku k presynaptické membráně a uvolnění mediátoru do synaptické štěrbině přitom závisí na koncentraci kalcia a na přítomnosti celé řady proteinů v presynaptickém elementu.

Klíčová slova: J. Ev. Purkyně, neuron, neuronová síť, synapse.

SUMMARY

Langmeier M., Marešová D.: Neuronal Network

Function of the central nervous system is based on mutual relations among the nerve cells. Description of nerve cells and their processes, including their contacts was enabled by improvement of optical features of the microscope and by the development of impregnation techniques. It is associated with the name of Antoni van Leeuwenhoek (1632–1723), J. Ev. Purkyně (1787–1869), Camillo Golgi (1843–1926), and Ramón y Cajal (1852–1934). Principal units of the neuronal network are the synapses. The term synapse was introduced into neurophysiology by Charles Scott Sherrington (1857–1952). Majority of the interactions between nerve cells is mediated by neurotransmitters acting at the receptors of the postsynaptic membrane or at the autoreceptors of the presynaptic part of the synapse. Attachment of the vesicles to the presynaptic membrane and the release of the neurotransmitter into the synaptic cleft depend on the intracellular calcium concentration and on the presence of several proteins in the presynaptic element.

Key words: J. Ev. Purkyně, neuron, neuronal network, synaps.

La.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 624–626.

Termín neuronová síť se používá zejména v neurofyziologii pro vyjádření vzájemného propojení jednotlivých nervových buněk. Z historického hlediska termín „neuron“ použil J. Ev. Purkyně (17. 12. 1787 – 28. 7. 1869) pro principální buňku mozečku v roce 1837 (obr. 1). Nebyl však prvním. Popis nervových buněk a průřez nervovým vláknem provedl již Antoni van Leeuwenhoek (1632–1723) roku 1719 (1) (obr. 2). Termín „neuronová síť“ použil pak Purkyně v roce 1847. K detailnějším popisům nejrůznějších typů nervových buněk, jak je patrné zejména z prací Camilla Golgiho (1843–1926), vedlo nejenom využití zlepšujících se vlastností optického mikroskopu, ale později, i použití nových impregnačních metod (2). Je třeba zmínit, že Golgiho přínos byl především ve vypracování impregnačních technik, které umožnily zobrazit a analyzovat nejen tělo nervové buňky, ale především jejich výběžky, tedy axony a dendrity. Na druhé straně byl Golgi zastáncem tzv. „Retikulární teorie“, podle níž jednotlivé výběžky v sebe navzájem přecházely a tvořily syncytium. Popis vzájemných vztahů mezi neurony mozečku přinesly práce Santiaga Ramóna y Cajala (1852–1934), zakladatele moderních neurověd, který pro mozečkové pyramidové buňky použil názvu „Purkyňovy buňky“ (3) (obr. 3). Cajal na rozdíl od Golgiho správně rozpoznal, že výběžky neuronů svojí cytoplazmou nekomunikují, ale jsou odděleny. Právě Cajalův popis



Obr. 1. Jan Evangelista Purkyně (1837); buňky mozečku

neuronové sítě složené z diskretních neuronů tak dal vznik „Neuronální doktríně“.

Vzájemné propojení nervových buněk je zprostředkováno synapsí. Tento termín zavedl Charles Scott Sherrington (1857–1952) při popisu funkčního propojení nervových buněk at excitacího, či inhibičního charakteru včetně registrace synaptického zdržení roku

1897 (4). Název synapse již zůstal a návrh Jiřího Prochasky (1749–1820) z roku 1784 (5) jako „concatenationibus nervorum“ („spojky nervové“) nebo z roku 1947 „zápoj“ (6) od Viléma Laufbergera (1890–1986) se neujal.

Většina synapsí v centrálním nervovém systému jsou synapse chemické. Přenos signálu závisí na přítomnosti mediátorů v presynaptické části a biologická odpověď je dána různými typy receptorů v části postsynaptické i presynaptické. V centrálním nervovém systému jde především o výdej kvantový. Popis kvantového mechanismu výlevu mediátoru na nervosvalové ploténce od Bernarda Katze (1911–2003) (7) byl v nedávné době doplněn i významným nálezem nekvantového výlevu mediátoru (8).

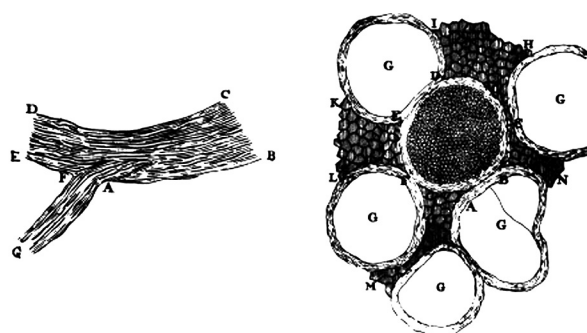
K přítomnosti a účinku mediátorů v presynaptickém aparátu se vztahuje jeden z velkých a dodnes ještě někdy uznávaných mýtů v moderní neurobiologii, a to tzv. „Daleho princip“, nebo dokonce „Daleho zákon“. Podle Johna Carewa Ecclese (1903–1997), který se sám z počátku zabýval spíše synapsími elektrickými, Daleho princip zní: „The same chemical transmitter is released from all the synaptic terminals of a neurone“, tedy: „Stejný chemický přenašeč je uvolňován ze všech synaptických zakončení neuronu“ (9). Henry Hallett Dale (1875–1968) jej měl postulovat ve své přednášce na Dixonově memoriálu Královské lékařské společnosti v roce 1935 (10). Ve skutečnosti v tištěné verzi přednášky tuto formulaci nenajdeme a dnes je zcela zřejmé, že Ecclesova interpretace byla chybná. V současné době je již zcela jednoznačně prokázáno, že v celé řadě případů je nejen v jednom neuronu, ale i v jedné synapsi kolokalizováno dva i více mediátorů.

Dalším, koho je třeba zmínit v souvislosti s výdejem mediátoru na chemické synapsi, je Bruno Ceccarelli (1938–1988). Ten se zabýval především vzájemnými vztahy presynaptické membrány se synaptickými váčky a položil tak základ moderní molekulárně biologické koncepci výdeje mediátoru do synaptické štěrbině (11). Bruno Ceccarelli inspiroval celou řadu autorů, kteří se zabývali dynamikou synaptických váček při různě vystupňovaném zatížení jednotlivých struktur centrálního nervového systému. Z našich autorů to byl především Jindřich Fischer (1920–1980), který v 70. letech dvacátého století analyzoval excitační chemické synapse v několika modelech epilepsie (12–14). Rovněž výsledky z těchto prací později přispěly k vytvoření matematického modelu funkce synapse v síti neuronů při vyvolání epileptického záchvatu (15).

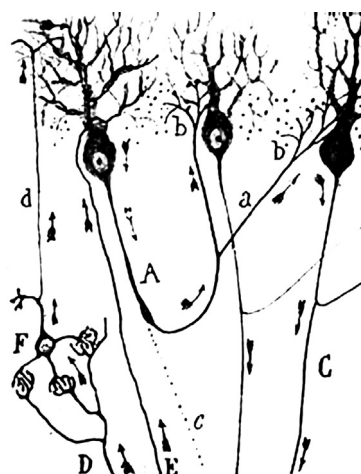
V současné době je zřejmé, že presynaptická membrána je nesmírně dynamická struktura zejména ve vztahu k funkčnímu cyklu synaptických váček a s ním svázanou regulací permeability napětově řízených kalciových kanálů. Akční potenciál postupující po presynaptické membráně vede k otevření kalciových kanálů, tím ke zvýšení permeability membrány pro kalcium, k influxu kalcia do presynaptického zakončení a uvolnění mediátoru do synaptické štěrbině exocytotickým mechanismem (16).

Transport synaptických váček k presynaptické membráně, indukce exocytózy a uvolnění mediátoru do synaptické štěrbině jsou přímo ovlivňovány změnou intracelulární koncentrace kalcia. V klidovém stavu je převážná část synaptických váček ukotvena vazebnými proteiny typu aktinu v blízkosti aktivní zóny a jen jejich malá část je v přímém kontaktu s presynaptickou membránou. Po vzestupu koncentrace kalcia jsou vzájemné vazby mezi váčky uvolněny a současně jsou aktivovány transportní proteiny v jejich membráně.

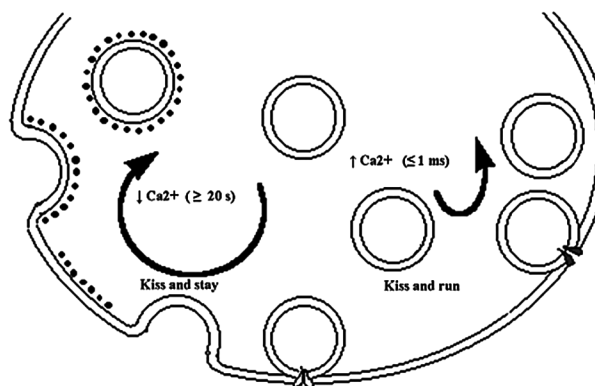
Tyto proteiny posléze, spolu se specifickými proteiny presynaptické membrány, umožní vazbu veziklů na buněčnou membránu, otevírají se jejich póry a vytvářejí s membránovými proteiny kontakty typu „gap junctions“. Významnou roli zde hraje celá řada proteinů, z nichž převážná část tvoří tzv. „SNARE“ komplex (17). Z proteinů plazmatické membrány sem patří především „Syntaxin“ a „SNAP-25“, z vezikulárních proteinů pak zejména „Synaptobrevin“. Pro uvolnění synaptických váček od membrány



Obr. 2. Antoni van Leeuwenhoek (1719); longitudinální a transverzální průřez nervem



Obr. 3. Santiago Ramón y Cajal (1913–1914); Purkyňovy buňky



Obr. 4. „Kiss and stay“ a „Kiss and run“; (upraveno dle (20))

po ukončení výdeje mediátoru jsou zvláště významné „Clathrin“ a „Dynamin“ (18).

Celý proces může probíhat dvěma základními mechanismy. Pokud je koncentrace kalcia v presynaptickém útvaru relativně nízká, uplatňuje se mechanismus „Kiss and stay“ (obr. 4) (19), kdy synaptický váček s membránou splývá poměrně dlouhou dobu (cca 20 s).

Při vysokých hodnotách hladiny Ca^{2+} , probíhá výdej mediátoru procesem „Kiss and run“ (obr. 4) (20), kdy je váček uvolněn bezprostředně po vazbě na membránu ($<1 ms$) (21). Popsané mechanismy se uplatňují v celé neuronové síti a jsou podstatou její funkce.

LITERATURA

1. **Leeuwenhoek, A.:** Epistolae physiologicae, super compluribus naturae arcanis. Delphis: apud Adrianum Beman, 1719.
2. **Golgi, C.:** Sulla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervoso. Tipografia di Stefano Calderini e Figlio, Reggio Emilia, 1885.
3. **Cajal, S. R.:** Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso. Dos volúmenes. Madrid, 1913–1914.
4. **Sherrington, C. S.:** The Central Nervous System, In: volume III of Michael Foster. London. A Textbook of Physiology, 7th edition, 1897, s. 929.
5. **Prochaska, G.:** De functionibus systematis nervosi commentatio. Prague, 1784.
6. **Laufberger, V.:** Vzruchová teorie. Učebnice fyziologie jednání na základě nové teorie paměti. Praha, Nákladem Spolku českých lékařů, 1947.
7. **Fatt, P., Katz, B.:** An analysis of the end-plate potential recorded with an intra-cellular electrode. J. Physiol., 1951, 115, s. 320-370.
8. **Vyskočil, F., Illes, P.:** Non-quantal release of transmitter at mouse neuromuscular junction and its dependence on the activity of Na⁺-K⁺ ATP-ase. Pflügers Arch., 1977, 370, s. 295-297.
9. **Eccles, J. C., Fatt, P., Koketsu, K.:** Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway from motor-axon collaterals to motoneurons. J. Physiol. (Lond.), 1954, 126, s. 524-562.
10. **Dale, H. H.:** Dixon Memorial Lecture, Proc. Roy. Soc. Med., 1935, 28 (Sect. Therapeutics and Pharmacology), s. 15-28.
11. **Ceccarelli, B., Hurlbut, W. P., Mauro, A.:** Turnover of transmitter and synaptic vesicles at the frog neuromuscular junction. J. Cell. Biol., 1973, 57, s. 499-524.
12. **Fischer, J., Langmeier, M.:** Changes in the number, size and shape of synaptic vesicles in the experimental projected cortical epileptic focus in the rat. Epilepsia, 1980, 21, s. 571-585.
13. **Langmeier, M., Fischer, J., Mareš, J.:** Number of synaptic vesicles in the rat somatosensory cortex after repetitive electrical stimulation prolonging self-sustained after-discharges. Epilepsia, 1980, 21, s. 255-260.
14. **Langmeier, M., Mareš, J., Fischer, J.:** Number of synaptic vesicles in rat cortex immediately after cessation of the self-sustained afterdischarge during kindling. Epilepsia, 1983, 24, s. 616-627.
15. **Alonso-deFlorida, F., Minzoni, A. A., Morales, M. A.:** A synaptic model for the kindling effect. J. Theor. Biol., 1986, 120, s. 285-302.
16. **Kumashiro, S., Lu, Y. F., Tomizawa, K. et al.:** Regulation of synaptic vesicle recycling by calcineurin in different vesicle pools. Neurosci. Res., 2005, 51, s. 435-443.
17. **Chen, X., Tang, J., Sudhof, T. C., Rizo, J.:** Are neuronal SNARE proteins Ca²⁺ sensors? J. Mol. Biol., 2005, 347, s. 145-158.
18. **Takei, K., Yoshida, Y., Yamada, H.:** Regulatory mechanisms of dynamin-dependent endocytosis. J. Biochem. (Tokyo), 2005, 137, s. 243-247.
19. **Waseem, T. V., Rakovich, A. A., Lavrukevich, T. V. et al.:** Calcium regulates the mode of exocytosis induced by hypotonic shock in isolated neuronal presynaptic endings. Neurochem. Int., 2005, 46, s. 235-242.
20. **Fesce, R., Meldolesi, J.:** Peeping at the vesicle kiss. Nature Cell Biol., 1999, 1, s. E3-E4.
21. **An, S., Zenisek, D.:** Regulation of exocytosis in neurons and neuroendocrine cells. Curr. Opin. Neurobiol., 2004, 14, s. 522-530.

Práce je podporována grantem GA ČR 309/05/2015, GA ČR 305/03/H148, GA UK 45/2004 a MSM 0021620816.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Langmeier M., Marešová D. „Neuronová síť“

Práce je kratičkým souborným referátem, ve kterém se čtenář dozví nejpodstatnější fakta z historie výzkumu nervové soustavy, spojené se jmény proslavených badatelů, mezi kterými nechybí J. Ev. Purkyně a jeho důstojný pokračovatel V. Laufberger. Ten však neměl to štěstí, aby byl do světového povědomí zapsán jako Purkyně, po kterém díky Ramóny y Cajalovi jsou pojmenovány buňky mozečkové kůry. Uvádí se, že jich je kolem 15 miliónů a jejich bohatá dendritická arborizace je prostoupena až 400 000 kolaterálními větvemi granulárních buněk, když jedna granulární buňka se může dostat do kontaktu až se 450 Purkyněovými buňkami a jedna Purkyněova buňka může mít až 200 000 synapsí.

Purkyněho termín „neuronální síť“ doznal univerzálního užívání. Laufberger na něm postavil svoji vzruchovou teorii, která předcházela kybernetice. Nikdo nepochybuje o tom, že není funkce bez příslušné struktury.

Jedním ze zázraků přírody jsou i synapse, bez nichž by neuronální síť nemohla fungovat. V centrálním nervovém systému platí, že čím více chemických synapsí je v neuronálním okruhu zapojeno, tím díky jednotlivým „synaptickým zdržením“ je nástup neuronální odpovědi pozdější. Obranný reflex ucuknutí ruky od horké plotny proběhne rychleji, než si uvědomíme fakt horkého předmětu.

Autoři čtivého referátu jednoznačně postulují současný názor, že nejen v jednom neuronu, ale i v jedné synapsi mohou být dva i více mediátorů. Každý neuron je jakýmsi ultramikro počítačem, ve kterém se sčítá počet přijatých informací excitacních a inhibičních. Jejich intenzita během šíření membránou podléhá dekrementu až do místa ztluštění (hillock) před iniciálním segmentem axonu, odkud výsledný excitační potenciál proběhne axonem podle známého sloganu „vše nebo nic“.

V referátu je letmá zmínka o elektrických synapsích. Spekulatívni je úvaha o jejich účasti při mechanismu krátkodobé paměti, kdy na proteosyntézu a novotvorbu dendritů a synapsí asi není dost času. Ty se u člověka údajně vyskytují mezi buňkami myokardu, mezi buňkami hladké svaloviny a snad mezi buňkami retiny. Recenzentovi je jejich funkce nejasná i jejich „přechod“ k jevu nazývanému napětově řízených kanálů. Vše kolem akčních potenciálů je elektrochemickým dějem, spojeným s působením kaskády proteinů, zúčastněných na otevírání či uzavírání např. Ca⁺⁺ kanálů. A zde je opět jedna pozoruhodnost, že nedostatek ionizovaného Ca v závislosti na posunu pH při spaz-

mofilii (tetanii) vede k zvýšené nervosvalové excitabilitě. Právě koncentrační spád mezi vyšší koncentrací extracelulárního kalcia a jeho influxu do buňky po určité stimulaci spustí kaskádu uvolňování mediátorů z příslušné struktury přes presynaptickou membránu.

Podstata bytí, spojená s proteosyntézou, stojí za poznámku, že za jeden až dva dny intracelulární struktury neuronu vyrobí tolik proteinů, jako je samotná hmotnost proteinů dotyčné buňky.

Co říci závěrem? Projevit nekonečný obdiv přírodě a jejím zákonům, s jakou důmyslností a povětšinou účelností řídí život v buňce a celých organizmech, z čehož by si lidé měli vzít poučení. Další obdiv patří všem badatelům, jejichž zvědavosti a touze po poznání musí být vděční za odhalování tajemství „mikrokosmu“ v našich nervových soustavách.

KNIHY

**Frischenschlager, O., Hexel, M.,
Hladschik, B. et al. (Hrsg.):
MEDIZINISCHE PSYCHOLOGIE
(EIN LEITFADEN FÜR STUDIUM
UND PRAXIS MIT
PRÜFUNGSFRAGEN)**

Wien, Facultas Studienbücher, WUV Universitätsverlag, 2002, 7. přep. vydání, 366 s., cena 28,90 euro.

Recenzovaná učebnice lékařské psychologie je společným dílem učitelů a spolupracovníků Institutu lékařské psychologie a psychoterapie vídeňské lékařské fakulty, sdružených kolem přednosti institutu Gernota Sonnecka. Vychází již v sedmém přepracovaném vydání, jež navazuje na příručku lékařské psychologie napsané v roce 1988 autorem presuicidálního syndromu E. Ringlem a U. Kropiuniggem. Stále nová a aktualizovaná vydání učebnice vycházejí pravidelně s několikaletým odstupem (6. vydání je z roku 1999), což svědčí nejen o pílí autorů, poptávce po textu tohoto zaměření, ale i o rychlém a stálém rozvoji oboru lékařské psychologie. G. Sonneck upozorňuje, že kniha obsahuje jen to nejdůležitější, co je z lékařské psychologie na vídeňské univerzitě vyučováno a předmětem tamního vědecko-výzkumného zájmu.

Učebnice sestává z pěti hlavních částí a dodatku. Vzhledem k rozsahu recenze se seznámíme s jejím obsahem tak, že vyjmenujeme jednotlivé příspěvky tvořící tyto části.

I. Základy

1. lékařská psychologie - základní obor, 1a. od pojmu nemoci k pojmu zdraví, 2. neurofyzilogické základy psychických procesů, 3. výzkum kojenců a lidského vývoje v časném

dětství, 4. základy psychosomatiky, 5. psychoneuroimunologie.

II. Vztah lékař - pacient

6. role lékaře a role pacienta, 7. vztah v pojetí lékařské psychologie, 7a. zásady v jednání s dětmi při lékařských zákrocích, 8. oblasti problémů v životě lékaře, 9. syndrom vyhoření, 10. prvé minuty ve vztahu lékař - pacient v ambulanci internisty, 11a. prvních 10-15 vteřin ve vztahu lékař - pacient.

III. Biopsychosociální způsoby intervence

11. základní pravidla při vedení lékařského rozhovoru, 12. lékařský rozhovor v praxi, 13. sdělování obtížných a problematických poselství pacientovi a příbuzným pacienta, 13a. psychologická podpora při tělesném vyšetření a léčbě, 14. lékařská péče o celou rodinu: rodinné lékařství, 15. behaviorální medicína.

IV. Zacházení s nemocí

16. reakce na onemocnění, 17. bolest z pohledu lékařské psychologie, 18. kariéra psychosomaticky nemocného pacienta, 19. onemocnění a krize, 20. starý člověk, 20a. chování chronicky nemocného pacienta, 20b. biopsychosociální aspekty rehabilitace, 21. psychosociální stránky umírání a fáze umírání, 21a. zármutek.

V. Vybrané oblasti lékařské praxe

22. postižení (invalidita) z pohledu lékařské psychologie, 23. psychoonkologie, 24. koronární onemocnění srdce jako biopsychosociální problém, 25. transplantace srdce: fáze procesu transplantace a jejich emoční koreláty, 26. skleróza multiplex jako biopsychosociální problém

v rehabilitaci, 27. komunikace s později ohluhlými pacienty, 28. psychická zátěž a bronchiální hyperaktivita.

V dodatku pak nalezneme otázky (v počtu 151) ke zkoušce z lékařské psychologie na vídeňské lékařské fakultě, věcný index, obsáhlý seznam použité literatury a slovníček odborných výrazů.

Recenzovaná učebnice je již zralým dílem, opírajícím se o bohatou rakouskou psychologickou tradici. Nalezneme v ní spojení inspirace jdoucí zejména od A. Adlera, V. E. Frankla a E. Ringla s přírodovědným a exaktním přístupem k problematice lidského zdraví a nemoci. Je zřejmé, že jmenované vynikající osobnosti rakouské psychologie a psychoterapie mají důstojně pokračovatele v autorech učebnice.

Kniha splňuje všechny požadavky kladené na učební texty. Je napsána systematicky, přehledně, názorně (příklady z praxe, nákresy, schémata) a obsahuje základní současné vědění oboru lékařské psychologie. Vyvážený je i poměr mezi teoretickou a aplikovanou (klinickou) částí učebního textu. Při srovnání s obdobnými pracemi uveřejněnými u nás lze konstatovat, že práce v českém jazyce více zdůrazňují psychologické základy lékařské psychologie (osobnost, motivaci, ontogenezi psychiky, rodinu atd.), zatímco rakouské kolegyně a kolegové akcentují přírodovědná východiska.

Celkově lze říci, že recenzovaná učebnice se s našimi učebními texty vhodně doplňuje a lze ji doporučit německy čtoucím lékařům a klinickým psychologům, stejně tak i studentům těchto oborů.

Jan Vymětal
128 00 Praha 2, Karlovo náměstí 40

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Diferenciálna diagnostika periférnych neuropatií

Imreová H.*, Pura M.

Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Lubochňa, Slovenská republika

SÚHRN

Príčinami neuropatií môžu byť metabolicko-endokrinné, toxické, hereditárne ochorenia, rôzne stavy nutričnej deficiencie, zápaly, niektoré systémové choroby, vaskulitídy a v neposlednom rade môžu byť neuropatie súčasťou paraneoplastickej symptomatológie. Najčastejšou príčinou neuropatie u nás je diabetes mellitus (DM). Diabetická polyneuropatia predstavuje najčastejšiu formu polyneuropatie v rozvinutých krajinách, indikuje viac hospitalizácií než ostatné diabetické komplikácie a má významný dopad na kvalitu života diabetických pacientov. Z hľadiska diferenciálnej diagnostiky je dôležitá skutočnosť, že príznaky diabetickej neuropatie sú nešpecifické a platia pre akúkoľvek neuropatiu. Každá neuropatia predstavuje komplex senzitivných, motorických a autonómnych príznakov. Rozhodujúce pre zistenie etiológie popri klinickom obraze sú biochemické a paraklinické vyšetrenia, ktoré väčšinou definitívne určia príčinu neuropatie. Znakmi, ktoré zvyšujú pravdepodobnosť inej etiológie, ako DM sú: neuropatia, ktorá sa rozvíja skôr ako DM, neuropatia v súvislosti s veľmi dobre kontrolovaným diabetom, asymetrické postihnutie. Ak sa vyskytnú atypické znaky neuropatie, malo by nasledovať neurologické a elektromyografické vyšetrenie. S rozvojom metodík vyšetrení autoimunitných a genetických príčin sú tieto čoraz častejšie diagnostikované v prípadoch neuropatií, ktoré boli predtým klasifikované ako idiopatické. Príčinu polyneuropatie sa napriek komplexnému vyšetreniu nepodarí odhaliť asi v 50 % prípadov.

Kľúčové slová: periférne neuropatie, diabetická polyneuropatia, autoprotilátky, elektromyografia.

SUMMARY

Imreová H., Pura M.: Differential Diagnosis of Peripheral Neuropathy

Neuropathies can be caused by metabolic-endocrine, toxic, and hereditary disorders, various conditions of nutrition deficiency, inflammatory or systemic diseases, vasculopathies, and they can be part of the paraneoplastic symptomatology as well. Diabetes mellitus (DM) is the most common cause of neuropathy in our population. Diabetic polyneuropathy represents the most frequent form of polyneuropathy in well-developed countries, indicates more admissions than other diabetic complications and has important impact on the quality of patients' life. From the differential diagnostic point of view, it is important that signs of the diabetic neuropathy are non-specific and identical for all neuropathies. Each neuropathy represents complex of sensory, motor and vegetative signs. In addition to the clinical features, biochemical and paraclinical investigations are conclusive for identifying the etiology of neuropathy. Suspicion for non-diabetic etiology of neuropathy is increased in neuropathy developed earlier to DM, neuropathy in very good controlled DM, and asymmetric neuropathy. After elucidation of an atypical neuropathy signs, neurological and electromyographical studies should follow. With the development of serological and genetic tests, autoimmune and hereditary neuropathies are increasingly diagnosed in cases of to that time unclassified idiopathic neuropathies. Even after complex investigation procedures, the etiology of polyneuropathy remains unrevealed in approximately 50 % of cases.

Key words: peripheral neuropathy, diabetic polyneuropathy, autoantibodies, electromyography.

Im.

Čas. Lék. Čes., 2005, 144, pp. 628–633.

Neuropatie – poruchy funkcie a štruktúry periférnych nervov, sú spôsobené rôznymi vplyvmi, a to metabolicko-endokrinnými, toxickými, hereditárnymi, paraneoplastickými, rôznymi stavmi nutričnej deficiencie, zápalmi, niektorými systémovými chorobami, vaskulitídami (1). Najčastejšou príčinou neuropatie u nás je diabetes mellitus (DM). Diabetická polyneuropatia (DPN) je najčastejšou, závažnou a terapeuticky ťažšie ovplyvniteľnou chronickou mikrovaskulárnou komplikáciou diabetu, ktorá vedie k najväčšej morbidite a mortalite (2, 3). Predstavuje najčastejšiu formu polyneuropatie v rozvinutých krajinách, indikujúcu viac hospitalizácií než ostatné diabetické komplikácie a má významný dôsledok na kvalitu života u diabetických pacientov. Skutočná prevalencia diabetickej neuropatie (DN) nie je známa, v dostupných údajoch sa uvádza jej výskyt približne 10–90 %, a to v závislosti na kritériách a metódach, ktoré sa použijú k jej diagnostike (4). DPN postihuje

periférne, motorické nervy ako aj autonómny nervový systém. Najčastejšou formou DPN je distálna senzitivno-motorická symetrická neuropatia (DSMSN), ktorá sa vyskytuje u 30–40 % pacientov s DM. Predstavuje hlavné riziko diabetickej nohy. Až 50 % netraumatických amputácií dolných končatín sa vykonáva práve u pacientov s DM (5). Ulcerácia na nohe, prekursor gangrény a straty končatiny, je hlavnou príčinou morbidoty somatickej neuropatie. DPN zvyšuje riziko amputácií 1,7x, 12x, ak sú prítomné deformity (ako následok neuropatie), a 36x, ak je anamnéza predchádzajúcej ulcerácie (6). Progresia DPN závisí u oboch typov DM na glykemickom kontrole (7).

*Externý doktorand Jesseniovej Lekárskej Fakulty v Martine Univerzity Komenského s témou „Výskyt polyneuropatie v rannom štádiu u diabetikov 1. typu“

MUDr. Helena Imreová
034 91 Lubochňa, SR
fax: +421 444 391 273, e-mail: imreova@nedu.sk

Viacere epidemiologické štúdie identifikovali celú radu rizikových faktorov prítomnosti aj závažnosti DN, z ktorých najvýznamnejšia je prítomnosť dlhodobej hyperglykémie. Počtom zaradených pacientov bola z nich najväčšia štúdia EURODIAB IDDM Complications Study, do ktorej bolo zaradených 3250 diabetikov 1. typu (8). V tejto štúdii boli identifikované ako významné rizikové faktory metabolická kompenzácia, trvanie diabetu, vek, fajčenie, znížená hladina HDL-cholesterolu, hypertriglyceridémia, telesná výška, telesná hmotnosť, hodnota diastolického krvného tlaku, prítomnosť mikroalbuminúrie, prítomnosť diabetickej retinopatie ako aj anamnéza ketoacidózy v minulosti.

Pri diabete môže byť postihnutá ktorákoľvek časť periférneho nervového systému, preto klasifikácie DPN vychádzajú predovšetkým z topografických hľadísk (tab. 1) (9).

Podľa konferencie v San Antoniu (10) hlavné postihnutie nervového systému pri DM zahŕňa:

- subklinická neuropatia, determinovaná na základe elektrodiagnostických a kvantitatívnych senzorických testov,
- difúzna klinická neuropatia s distálnymi symetrickými senzitívnymi a autonómnymi syndrómami,
- fokálne syndrómy.

American Diabetes Association klasifikuje DN na klinickú a subklinickú formu (tab. 2).

Na základe priebehu je možné neuropatie rozdeliť do dvoch charakteristických skupín: 1) senzorické a autonómne neuropatie, ktoré obyčajne progredujú, zatiaľ čo 2) mononeuropatie, radikulopatie a akútne bolestivé neuropatie (hoci sú ich symptómy závažné) sú krátkodobé a majú tendenciu zotaviť sa (11).

Pri DSMSN ide o difúzny proces postihujúci nervové vlákna. Pre túto formu DN je charakteristické symetrické postihnutie periférnych nervov končatín a trupu, šírenie sa procesom distálne-proximálnym smerom, pomalý a postupný nástup a vývoj príznakov. Prvé bývajú postihnuté dlhé nervy dolných končatín s objavením sa príznakov na palcoch a s postupným šírením sa na nohy, členky a predkolenia. V tomto štádiu sa pridružujú zvyčajne i príznaky na horných končatinách s rovnakou tendenciou šírenia sa proximálne. V rozvinutom štádiu je prítomné i postihnutie nervov trupu. Príznaky sa obyčajne objavujú po niekoľkoročnom trvaní cukrovky. Boulton (12) rozdeľuje túto formu neuropatie na akútne a chronickú (tab. 3).

Z patologicko-anatomického a funkčného hľadiska bývajú pri DSMSN postihnuté senzitívne, motorické a autonómne vlákna, a to tenké, hrubé alebo všetky súčasne. Preto sa z uvedeného pohľadu môžu neuropatie rozdeľovať i na neuropatie tenkých vlákien (small fibre neuropathy) a neuropatie hrubých nervových vlákien (large fibre neuropathy). Všeobecný prehľad klinických charakteristík neuropatií tenkých a hrubých vlákien je uvedený v tab. 4 (13).

V klinickej praxi je dôležité určenie stupňa neuropatického poškodenia. V tabuľke 5 je uvedená jednoduchá a ľahko použiteľná štvorstupňová kvantifikácia DN podľa Dycka (14).

Z hľadiska diferenciálnej diagnostiky je dôležitá skutočnosť, že príznaky diabetickej neuropatie sú nešpecifické a platia pre akúkoľvek neuropatiu. Popri klinickom obraze sú pre zistenie etiológie rozhodujúce biochemické a paraklinické vyšetrenia, ktoré väčšinou definitívne určia príčinu neuropatie. Každá neuropatia predstavuje komplex senzitívnych, motorických a autonómných príznakov. U väčšiny prípadov bývajú postihnuté všetky typy nervových vlákien, ale nie v rovnakom stupni, preto výsledný klinický obraz závisí od toho, ktorý typ vlákien je najviac postihnutý. Rozdelenie periférnych neuropatií (PN) podľa prevahy poškodenia nervových vlákien uvádzame v tabuľke 6 (15).

Podľa elektromyografie (EMG) a štúdií nervového vedenia (NCS – nerve conduction studies) môže byť PN demyelinizačná a/alebo axonálna. Demyelinizačné neuropatie sú typicky charakterizované znížením rýchlosti nervového vedenia (NCV – nerve conduction velocities), často so znížením amplitúdy senzorického/motorického

Tab. 1. Klasifikácia diabetickej neuropatie (9)

<p>Hyperglykemická polyneuropatia <i>symetrická polyneuropatia</i> senzitívne motorická polyneuropatia autonómne neuropatie akútna bolestivá neuropatia</p> <p><i>fokálne a multifokálne neuropatie</i> kraniálne neuropatie torakoabdominálne neuropatie neuropatie končatinových nervov diabetická amyotrofia</p> <p><i>zmiešané formy</i></p>

Tab. 2. Klasifikácia a stupne diabetickej neuropatie (modifikované podľa ADA)

<p>Subklinická neuropatia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>abnormálne elektrodiagnostické testy</i> zníženie nervového vedenia zníženie amplitúdy evokovaných svalových a nervových akčných potenciálov 2. <i>abnormálne kvantitatívne testy senzorických funkcií</i> dotyková a vibračná citlivosť termická (tepelná/chladová) citlivosť 3. <i>abnormálne testy autonómnych funkcií</i> abnormálne kardiovaskulárne reflexy zmenené kardiovaskulárne reflexy abnormálne biochemické ukazovatele zodpovedné za hypoglykémiu <p>Klinická neuropatia</p> <p>A. difúzna somatická neuropatia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>distálna symetrická senzomotorická polyneuropatia</i> postihnutie hlavne tenkých nervových vlákien postihnutie hlavne hrubých nervových vlákien zmiešaný typ 2. <i>autonómna neuropatia</i> kardiovaskulárna autonómna neuropatia abnormálna pupilárna dilatácia gastrointestinálna autonómna neuropatia urogenitálna neuropatia syndróm neuvedomovania si hypoglykémii sudomotorická dysfunkcia <p>B. fokálna neuropatia</p> <p>mononeuropatia mononeuropatia multiplex amyotrofia</p>
--

neurogramu a prolongovanou distálnou latenciou. Naopak, pre axonálne neuropatie je typická normálna NCV a nízka amplitúda senzorického/motorického neurogramu. Neuropatie môžu mať zmiešané EMG/NCV výsledky a môžu mať znaky axonálnej aj demyelinizačnej lézie.

Tab. 3. Rozdiely medzi akútnou a chronickou distálnou senzomotorickou neuropatiou (12)

	Akútna DSMSN	chronická DSMSN
typ začiatku	relatívne rýchlo	pozvoľne
symptómy	bolestivé pálenie, obyčajne váhový úbytok	bolestivé pálenie, parestézie, znecitlivenie, váhový úbytok zriedkavý
symptómy závažnosti	výrazné	neprítomné až stredne závažné
znaky	mierne senzorické postihnutie, zriedkavé motorické postihnutie	strata citlivosti ponožkového a rukavicovitého typu, absencia členkových reflexov
ostatné diabetické komplikácie	zriedkavé	zvýšená prevalencia
elektrofyziológické vyšetrenie	môže byť normálne alebo minimálne abnormality	výrazné abnormality motorických a senzorických nervov
priebeh	kompletná obnova v priebehu 12 mesiacov	symptómy môžu perzistovať intermitentne v priebehu rokov s rizikom vzniku ulcerácií nôh

DSMSN – distálna senzomotorická symetrická neuropatia

Tab. 4. Klinické charakteristiky neuropatií tenkých a hrubých nervových vlákien (modifikované podľa 26)

Neuropatie tenkých vlákien	neuropatie hrubých vlákien
prítomná neuropatická bolesť a pozitívne senzitivné príznaky (parestézie, dyzestézie, alodýnia)	subjektívne príznaky nemusia byť prítomné
porucha tepelnej citlivosti	porucha vibračnej citlivosti, polohocitu, senzitivná ataxia
šlachové reflexy prítomné	šlachové reflexy znížené až vymiznuté
svalová sila neporušená	zníženie svalovej sily (prevaha postihnutia akralneho svalstva)
normálne elektrofyziologické nálezy	patologické elektrofyziologické nálezy

Tab. 5. Stupeň závažnosti DPN (modifikované podľa 14)

N0: bez objektívnych známk DPN
N1: asymptomatická DPN
N1a: bez symptómov a znakov, ale prítomné abnormality v neuropatických testov
N1b: testové abnormality (EMG, QST, QAT) a neuropatické zhoršenie pri neurologickom vyšetrení
N2: symptomatická DPN
N2a: symptómy, znaky a testové abnormality
N2b: N2a a významná slabosť v členkoch
N3: zneschopňujúca DPN

EMG – elektromyografia, QST – quantitative sensory testing (kvantitatívne testy senzorických funkcií), QAT – quantitative autonomic testing (kvantitatívne testy autonómnych funkcií)

Po vylúčení vyššie uvedených etiológií, ostáva však 32–70 % etiológií PN idiopatická (16). S rozvojom metodík vyšetrení autoimunitných a genetických príčin neuropatií sú tieto čoraz častejšie diagnostikované v prípadoch neuropatií, ktoré boli predtým klasifikované ako idiopatické. Pokiaľ nemôže byť diagnóza stanovaná na základe klinického a elektrofyziologického vyšetrenia, môže vyšetrenie autoprotilátok identifikovať špecifickú príčinu autoimunitnej periférnej neuropatie (APN). Symptómami APN môžu byť slabosť, kŕče, zníženie šlachových reflexov, necitlivosť, pálenie alebo bolesť rúk alebo nôh. Autoprotilátky môžu pomôcť odhaliť etiológiu senzorických, senzomotorických, motorických neuropatií. APN môže byť diagnostikovaná na základe vyšetrenia autoprotilátok, ktoré patria medzi protilátky proti glykolipidom a glykoproteínom (anti-MAG, anti-GM1, anti-sulfatide alebo anti-GALOP atď.). Porovnanie jednotlivých typov APN podľa výskytu autoprotilátok je uvedené v tabuľke 7 (17).

Príčinou približne 10 % idiopatických neuropatií sú neuropatie asociované s paraproteinémiou (18–20). Prítomnosť monoklonálnej bielkoviny (imunoglobulín IgG, IgA, IgM) v sére chorého s PN vedie k podozreniu na mnohopočetný myelóm, systémovú amyloidózu, osteosklerotický myelóm, makroglobulinémiu, lymfóm či iné lymfoproliferatívne ochorenie (21, 22). V tabuľke 8 (23) uvádzame prehľad paraproteinemických ochorení asociovaných s neuropatiou.

Tab. 6. Příčiny periférnych neuropatií (15)

1. metabolicko-endokrinné	DM, tyreopatie, akromegália, renálne ochorenia, hepatálne ochorenia, porfýrie, amyloidóza, nutričné deficiencie
2. paraneoplastické 3. zápalové	karcinóm pľúc, lymfoproliferatívne choroby (leukémie), myóm, gamapatie akútna zápalová demyelinizačná PN, neuroborelióza, multifokálna motorická neuropatia, diftéria, lepra, HIV/AIDS, herpes zoster, infekčná mononukleóza
4. toxické	priemyselné látky, organické rozpúšťadlá, organofosfáty, ťažké kovy, alkohol, lieky (streptomycín, gentamycín, amfotericín B, nitrofurantóin, izoniazid, antidepresíva, antiepileptiká, cytostatiká)
5. ischemické	vaskulitídy (polyarteritis nodosa, reumatická vaskulitída, systémový lupus erythematosus), sarkoidóza, ateroskleróza dolných končatín, trombangitis obliterans
6. hereditárne	hereditárna motoricko-senzitívna neuropatia, hereditárna senzitivno-autonómna neuropatia, abetalipoproteinémia (Bassen-Korzweigov syndróm), familiárna amyloidná neuropatia typ I–V, hereditárna predispozícia k tlakovým obrnám
7. iné	polyneuropatia kriticky chorých, traumatické, radiačné, chladové polyneuropatie

DM – diabetes mellitus, PN – polyneuropatia

Tab. 7. Autoimunitné polyneuropatie (17)

Typ autoimunitnej polyneuropatie	anti-MAG	anti-GM1(MMN)	anti-Sulfatide	anti-GALOP
klinické znaky	senzorické > motorické	motorická slabosť zvyčajne začína v ramenách	senzorické > motorické	senzorické > motorické ataktická chôdza
anatómia	distálna symetrická	distálna > proximálna asymetrická	distálna symetrická	distálna symetrická
fyziológia nervov	demyelinizačná > axonálna	demyelinizačná alebo axonálna	demyelinizačná alebo axonálna	demyelinizačná alebo axonálna
EMG/NCS	spomalenie NCV	porucha vedenia motorickými nervami (môže byť fokálna)	spomalenie NCV	variabilný nález, v prípadoch s demyelinizáciou spomalenie NCV
	bez bloku vedenia predĺžená distálna latencia	bez bloku vedenia pri DLMN	bez bloku vedenia predĺžená distálna latencia	bez bloku vedenia predĺžená distálna latencia
	axonálna strata (nízke CMAP, SNAP)	axonálna strata motorických nervov (nízke CMAP)	axonálna strata (nízke CMAP, SNAP)	axonálna strata (nízke CMAP, SNAP)
typické senzorické symptómy a znaky	slabosť, strata citlivosti	minimálne alebo chýbajúce	bolesť, parestézie	mierne až stredne závažné pozitívny Rombergov príznak
typické motorické symptómy a znaky	mierne až závažné	variabilné	variabilné	variabilné
typický začiatok	dospelosť	dospelosť	dospelosť	neskorá dospelosť
vývoj	pomalý, progresívny	pomalý, progresívny	pomalý, progresívny	variabilný
lieky voľby	CYC, výmena plazmy	IVIG, CYC	IVIG, CYC	IVIG, CYC

anti-GALOP – autoprotilátky proti GALOP antigénu pri GALOP syndróme (Gait disorder, Autoantibody, Late-age-Onset, Polyneuropathy), anti-GM1 – autoprotilátky proti gangliozidom lipidovej membrány, anti-MAG – autoprotilátky proti autoprotilátky proti myelín-asociovanému glykoproteínu, CMAP – compound muscle action potencial (zložený motorický akčný potenciál), CYC – cyklofosamid, DLMN – distal lower neuron disease (choroba distálneho nížkeho neurónu), IVIG – i.v. imunoglobulín, MMN – multifokálna motorická neuropatia, NCV – nerve conduction velocity (rýchlosť vedenia nervovými vláknami), NCS – nerve conduction studies (štúdie nervového vedenia), SNAP – sensory nerve action potential (senzorický nervový akčný potenciál)

Tab. 8. Malígne a špeciálne paraproteinemické ochorenia asociované s neuropatiou (23)

Ochorenie	neuropatia	systémové znaky	paraproteín	EMG zmeny	liečba neuropatie
mnohopočetný myelóm	symetrická, distálna senzoričná alebo senzori-motorická; obyčajne stredný stupeň poškodenia	bolesti kostí, únava, anémia, hyperkalciémia, renálna insuficiencia	IgM-κ alebo IgG-κ	axonálne	žiadna
Waldenstrómová makroglobulinémia	symetrická, distálna senzoričná alebo senzori-motorická, progresívna; môže napodobňovať CIDP	únava, váhový úbytok, oronazálne krvácanie, zahmlievanie pred očami, encefalopatia	IgM-κ	demyelinizačné	výmena plazmy, prednizon, melfalan, chlorambucil
osteosklerotický myelóm	symetrická, proximálna alebo distálna senzori-motorická, progresívna areflexia; napodobňuje CIDP	POEMS syndróm, Castelmanova choroba	IgG-λ alebo IgA-λ	demyelinizačné	resekcia, rádioterapia, melfalan, cyklofosamid
amyloidóza	symetrická, distálna progresívna, bolestivá, senzoričné alebo autonómne symptómy	kongestívne srdcové zlyhanie, renálne zlyhanie, hepatosplenomegália, makroglosia, váhový úbytok	IgG-λ alebo IgA-λ	axonálne	melfalan a prednizon, autológna trasplantácia kmeňových buniek
kryoglobulinémia	symetrická alebo multifokálna, distálna, bolestivá, senzoričná alebo senzori-motorická, mnohopočetné mononeuritídy	hepatosplenomegália, purpura, artralgie, ulcerácia na nohách, Raynaudov fenomén	IgM alebo IgG	axonálne	výmena plazmy, prednizon, cyklofosamid, interferón α
lymfóm (Castelmanova choroba, hypersenzitívna adenopatia, chronická leukémia)	variabilné: iba senzoričná alebo iba motorická, senzori-motorická, ochorenie motorického neurónu; môže napodobňovať CIDP alebo GBS	lymfadenopatia, únava, váhový úbytok, POEMS syndróm	IgM alebo IgG	axonálne-demyelinizačné; motorická neuronopatia	výmena plazmy, prednizon, chemoterapia

CIDP – chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia, GBS – Guillain-Barrého syndróm, POEMS – polyneuropatia, organomegália, endokrinopatia, M-spike a kožné zmeny (skin changes)

Hoci je DM najčastejšou príčinou neuropatie, je veľmi dôležité myslieť aj na jej iné možné príčiny. Odhaduje sa, že u 1 zo 100 pacientov s „nediabetickou“ neuropatiou je príčinou hyperglykemická neuropatia na podklade nediagnostikovanej poruchy glukózovej tolerancie alebo diabetu. Na druhej strane aj pacienti s DM a typickými znakmi DN by mali byť skrínigovo vyšetrení na nedostatok vitamínu B₁₂ a hypotyreózu. Podľa Ponceleta (24) znakmi, ktoré zvyšujú pravdepodobnosť inej etiológie, ako DM sú:

- neuropatia, ktorá sa rozvíja skôr ako DM,
- neuropatia v súvislosti s veľmi dobre kontrolovaným diabetom,
- asymetrické postihnutie.
- signifikantné proximálne postihnutie alebo postihnutie horných končatín.

Ak sa vyskytnú atypické znaky neuropatie, malo by nasledovať neurologické a elektro-myografické vyšetrenie (EMG).

Záverom treba pripomenúť, že v 50 % prípadov sa príčinu PN nepodarí odhaliť (25). V týchto prípadoch je potrebné pacienta sledovať a vyšetrenia z hľadiska eventúálnych príčin polyneuropatie s určitým časovým odstupom zopakovať.

Skratky

- APN – autoimunitná periférna neuropatia
- DM – diabetes mellitus
- DN – diabetická neuropatia
- DPN – diabetická polyneuropatia
- DSMSN – distálna senzitivne-motorická symetrická neuropatia
- EMG – elektromyografické vyšetrenie
- IgA – imunoglobulín A
- IgG – imunoglobulín G
- IgM – imunoglobulín M

NCV – rychlost nervového vedenia (nerve conduction velocities)
 NCS – štúdie nervového vedenia (nerve conduction studies)
 PN – periférna neuropatia

LITERATÚRA

1. **McLeod, J. G.:** Investigation of peripheral neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1995, 58, s. 174-183.
2. **Vinik, A. I., Mitchell, B. D., Leichter, S. B. et al.:** Epidemiology of the complication of diabetes. In: Lesie, R. D. G., Robbins, D. C.: *Diabetes: clinical science in practice.* Cambridge, Cambridge University Press, 1995, s. 221-287.
3. **Holzer, S. E., Camerota, A., Martens, L. et al.:** Cost an duration of care for lower extremity ulcers in patients. *Clin. Ther.*, 1998, 20, s. 169-181.
4. **Singleton, J. R.:** Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care*, 2001, 2, s. 1448-1453.
5. **Caputo, G. M., Cavanagh, P. R., Ulbrecht, J. S. et al.:** Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 13, s. 854-860.
6. **Armstrong, D. G., Lavery, L. A., Harkless, L. B.:** Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*, 1998, 21, s. 855-859.
7. DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, s. 977-986.
8. **Tesfaye, S., Stevens, L. K., Stephenson, J. M. et al.:** Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*, 1996, 39, s. 1377-1384.
9. **Thomas, P. K.:** Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*, 1997, 46, s. 54-57.
10. Consensus Statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *American Diabetes Association American Academy of Neurology. Diabetes Care*, 1988, 11, s. 592-597.
11. **Watkins, P. J.:** Progression of diabetic autonomic neuropathy. *Diabet. Med.*, 1993, 10, s. 77-78.
12. **Bolouton, A. J. M., Malik, R. A., Arezo, J. C., Sosenko, J. M.:** Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*, 2004, 27, s. 1458-1478.
13. **Bird, S. J., Brown, M. J.:** The clinical spectrum of diabetic neuropathy. *Semin. Neurol.*, 1976, 33, s. 164-171.
14. **Dyck, P. J.:** Severity and staging of diabetic polyneuropathy. In: Gries, F.A., Cameron, N. E., Low, P. A., Ziegler, D.: *Textbook of diabetic neuropathy.* Stuttgart, Thieme, 2003, s. 170-175.
15. **Žúži, M.:** Klinický obraz a praktická diagnostika diabetických neuropatií. In: Krahulec, B. et al.: *Diabetická polyneuropatia II. Súčasná diagnostická a terapeutická možnosť.* Bratislava, Lufema, 1999, s. 31-35.
16. **Dyck, P. J., Oviatt, K. F., Lambert, E. H.:** Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann. Neurol.*, 1981, 10, s. 222-226.
17. Peripheral neuropathy [online] Athena diagnostics, 2004 [cit. 2005-01-04]. Dostupné na: http://www.athenadiagnostics.com/site/content/diagnostic_ed/neuro_disorders/peripheral_neuropathy.asp.
18. **Kelly, J. J. Jr., Kyle, R. A., O'Brien, P. C., Dyck, P. J.:** Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology*, 1981, 31, s. 1480-1483.
19. **Kyle, R. A., Dyck, P. J.:** Neuropathy associated with monoclonal gammopathies. In: Dyck, P. J., Thomas, P. K., Griffin, J. W. et al.: *Peripheral neuropathy.* zv. 2, Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, s. 1275-1287.
20. **Kissel, J. T., Mendell, J. R.:** Neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Neuromusc. Disord.*, 1996, 6, s. 3-18.
21. **Donofrio, P. D., Kelly, J. J.:** Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Muscle Nerve*, 1989, 12, s. 1-8.
22. **Gherardi, R., Zuber, M., Viard, J. P.:** Les neuropathies dysglobulinémiques. *Rev. Neurol.*, 1988, 144, s. 391-408.
23. **Ropper, A. H., Gorson, K. C.:** Neuropathies associated with paraproteinemia. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, s. 1601-1607.
24. **Poncelet, A. N.:** Diabetic neuropathy: Risk factors, patterns of presentation, diagnosis and treatment. *Geriatrics*, 2003, 58, s. 16-30.
25. **Fagius, J.:** Chronic cryptogenic polyneuropathy. *Acta Neurol. Scand.*, 1983, 67, s. 173-180.
26. **Kučera, P., Kurča, E.:** Bolestivé formy diabetické neuropatie. In: Krahulec, B. et al. *Vybrané komplikácie diabetickéj neuropatie.* Bratislava, Arimes, 2003, s. 19-35.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Imreová H. a Pura M. „Diferenciálna diagnostika periférnych neuropatií“

Sdelení, věnující se diferenciální diagnostice periférnych neuropatií z pohledu diabetologů a endokrinologů, pracujících v Národnom endokrinologickom a diabetologickom ústave v Lubochni, nabízí stručnou a užitečnou informáciu pro lékaře, kteří se problematikou neuropatií podrobnejšie nezabývajú. Pro neurologa pak článok predstavuje tiež podnet k úvaze, jejímž cílem je doplnit práci slovenských kolegů jak s ohledem na české a evropské publikace, tak s přihlédnutím k mezioborovým souvislostem. Svě opodstatnění má nepochybně i poukaz na odlišnosti v přístupu jednotlivých klinických oborů k problematice neobyčejně častého a závažného postižení, jež periférny neuropatie představují, se zaměřením na přínos neurověd pro diferenciální diagnostiku a léčbu, jež se v posledním desetiletí staly přesnějši, kauzálnějši a v neposlední řadě i účinnějši (1-6).

Postižení periférnych nervů, projevující se řadou subjektivně velmi nepřijemných příznaků, které vyústí nezřídka v těžkou poruchu motoriky a citů, provázenou svalovými atrofiemi a u některých chorob i trofickými defekty, se rozvíjí u početné skupiny nejrůznějšich chorob a poruch výživy. Často může být tiež důsledkem působení toxického působení nejrůznějšich látek, škodlivin a léků. V neposlední řadě

doc. MUDr. Martin Bojar, CSc.
 Neurologická klinika 2. LF UK a FNM
 150 06 Praha 5, V Úvalu 84
 fax: 224 436 875, e-mail: martin.bojar@lfmotel.cuni.cz

mohou periferní nervy trpět i při nefyziologickém přetěžování nervů v anatomických úžinách, přičemž poškození je závažnější a rychleji se rozvíjí při souběhu komprese a metabolicko-toxických faktorů. Je tomu tak zejména při nejčastější kompresivní neuropatii postihující nervus medianus. Jak při polyneuropatiích získaných, tak při neuropatiích dědičných dochází k postižení motorických, senzitivních, senzoryckých a vegetativních vláken, přičemž mohou být postižena jak myelinizovaná, tak nemyelinizovaná vlákna. Jsou-li neuropatie podmíněny postižením nervových buněk, pak se jedná o neuronopatie. Při převažujícím postižení axonů se užívá termín axonopatie, zatímco myelinopatie je vyhrazen pro ty periferní neuropatie, u nichž jsou postižena převážně myelinizovaná vlákna (4, 7).

Z uvedených důvodů představují periferní neuropatie, ať vrozené, nebo získané, závažný a v řadě ohledů zatím nedořešený mezioborový problém, dotýkající se řady klinických oborů. Některé skupiny periferních neuropatií jsou diagnosticko-léčebně náročné a pacienti, kteří mohou trpět trvalými závažnými následky, zatěžují jak organizace zdravotní správy, tak instituce a zdravotní pojišťovny zajišťující financování zdravotnictví (2–4, 8, 9).

Počet osob postižených periferními neuropatiemi, především pak diabetickou polyneuropatií se v České republice každoročně zvyšuje. Každoročně je diagnostikováno přes 20 000 nových diabetiků, přičemž v současné době se jejich počet blíží 750 000 nemocných, takže jedinci s diabetem představují nejpčetnější skupinu nemocných trpících obvykle distální symetrickou polyneuropatií (2, 4). Péče je mezioborová a spolupráce diabetologů s dalšími odborníky, zejména neurology, je nezbytnou podmínkou kvalitní péče. Z pohledu neurologů představuje elektromyografie cennou a nezastupitelnou metodu, protože může právě u osob trpících diabetem prokázat jak asymptomatické postižení periferních nervů, tak je důležitá pro diagnostiku plexopatií a radikulopatií, na což opakovaně poukázali Vondrová a Keller (2, 4, 9).

U řady periferních neuropatií se jedná, jak již bylo uvedeno buď o axonální, nebo demyelinizační lézi, přičemž se velmi často projevují smíšené postižení periferních nervů. To přesahuje etiopatogenetickými souvislostmi i následky hranice neurologie, která přispěla významnou měrou ke zpřesnění diagnostiky i klasifikace a léčby periferních neuropatií. V posledních dvou desetiletích byla díky klinickému i základnímu neurovědnímu výzkumu získána řada zásadně důležitých poznatků jak o etiopatogenezi axonálních a demyelinizačních neuropatií, tak došlo k nebývalému pokroku v oblasti neurofyziologické, likvorologické, neurogenetické a neuroimunologické diagnostiky (4, 6, 7, 9).

Není bez zajímavosti, že MRI prokázala u některých jedinců trpících hereditární senzomotorickou neuropatií vázanou na X chromozóm a právě tak u osob postižených potenciálně i letálně probíhajícími zánětlivými demyelinizačními neuropatiemi (AIDP, CIDP) hyperintenzní ložiska v bílé hmotě spolu s dalšími signálovými abnormitami, svědčícími pro demyelinizační a zánětlivé postižení i centrálního nervstva. Kombinace funkčních a zobrazovacích metod zpřesňuje diagnostiku u řady do nedávné doby obtížně zařaditelných chorob nervového systému, u nichž se předpokládalo buď postižení výlučně centrálního typu, nebo naopak postižení pouze periferního nervstva (2, 6, 8). Takto orientovaný klinický výzkum přináší cenné podněty pro základní neurovědní výzkum i klinické obory.

Pro početnou a zatím rychle se rozrůstající skupinu osob trpících různě závažnými a značně různorodými periferními neuropatiemi, na jejichž vzniku se významně podílí nepochybně jak vrozená dispozice, tak vlivy zevního prostředí, umocňované stravovacími zvyklostmi i životním stylem, představují novou naději metody molekulární biologie, využívané v lékařské genetice a imunologii/neuroimunologii (1, 5–7). U početné skupiny hereditárních senzomotorických neuropatií, obvykle označovaných jako choroba Charcot-Marie-Toothova byl u některých typů této různorodě se projevující hereditární neuropatie stanoven jednoznačně typ dědičnosti, byla zpřesněna diagnostická kritéria, vypracovány zásady komplexní léčby, ovlivňující prognózu a kvalifikovanější genetické poradenství.

V léčbě demyelinizačních, paraneoplastických a metabolicko-toxických neuropatií došlo k nepochybnému, byť z pohledu většiny pacientů skromnému pokroku, jak co se týče využití léků a léčebných postupů působících kauzálně proti metabolické či zánětlivě-autoimunitní poruše, tak antineuralgik a léků modulujících bolest. I v České republice využívají neurologická pracoviště mající jednotky intenzivní péče infuzní podávání imunoglobulinů v dávce 35 gr/den, ojediněle se zkouší pulzy IVIG v dávkách až 100 gr/den s opakovaným podáváním IVIG po cca 4 týdnech u osob postižených těžkými formami AIDP a CIDP, nebo indikují zhruba stejně nákladnou plazmaferézu. Došlo k renezanci kortikosteroidů a u autoimunitních, zánětlivých a paraneoplastických neuropatií se podávají cytostatika perorálně či v infuzích (v pulzech) s kortikosteroidy (2, 3, 5, 7). U diabetických a toxických i polékových neuropatií je popisování příznivý vliv vitamínů skupiny B a kyseliny alfalipoové – podávaných jak v infuzích, tak dlouhodobě perorálně. K ovlivnění neuropatických bolestí a senzitivních poruch se vedle carbamazepinu a tricyklických antidepresiv stále více těší oblibě, a to nejen u neurologů – gabapentin, který v posledním roce začíná konkurovat nově zaváděný pregabalin. Při nespavosti, podmíněné dysestéziemi a depresí, může přinést úlevu neprávem opomíjený dosulepin, který byl vytlačen populárními SSRI antidepresivy. Své nezastupitelné místo v léčbě neuropatií má vedle velmi nákladné farmakoterapie nepochybně i fyzioterapie a léčebný tělocvik s důrazem na zlepšení dietních zvyklostí a životního stylu. Ve střední Evropě je pak na rozdíl od anglosaských zemí s puritánskou tradicí využívána ke zlepšení kondice osob s neuropatií komplexně pojímaná a pacienty oblíbená balneoterapie, o čemž ostatně svědčí i domovská adresa slovenských autorů (2, 4, 8, 9).

LITERATURA

1. Ang, C. W.: Molecular mimicry in the Guillain-Barré syndrome. Erasmus University Rotterdam, 2001, s. 217.
2. Bartoš, V., Pelikánová, T. et al.: Praktická diabetologie. Praha, Maxdorf Jessenius, 1996, s. 376.
3. Hughes, R. A. C.: Guillain-Barré Syndrome. London, Springer-Verlag, 1990, s. 308.
4. Keller, O. et al.: Hlavní téma: Polyneuropatie. Neurologie pro praxi, 2001, 3, s. 3.
5. Kiehl, M. G., Nass, W. P., Volk, H.-D.: Immunomodulation with Immunoglobulins for Autoimmune Diseases and Infections. Stuttgart, Thieme, 2002, s. 142.
6. Said, G. (ed.): Treatment of Neurological Disorders with Intravenous Immunoglobulins. London, Martin Dunitz, 2000, s. 200.
7. Marsden, C. D., Fowler, T. J.: Clinical Neurology. London, Arnold, 1998, s. 446.
8. Špička, I. et al.: Mnohočetný myelom a další monoklonální myelopatie. Praha, Galén, 2005, s. 128.
9. Vondrová, H.: Neurologické projevy endokrinních onemocnění. Praha, Geum, 2003, s. 143.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Imreová H. a Pura M. „Diferenciální diagnostika periférnych neuropatií“

Přehledný referát (1) věnovaný diferenciální diagnostice periférnych neuropatií se zabývá tématem značného klinického významu. Autoři pochopitelně vycházejí ze známé skutečnosti, že v rozvinutých zemích představuje nejčastější příčinu periférny neuropatie diabetes mellitus. Poukazují však oprávněně na skutečnost, že i v podmínkách běžné diabetologické praxe nutno počítat s možností alternativních příčin vzniku postižení periférnych nervů.

Přístup lékaře při setkání s nemocným, který udává příznaky nebo vykazuje projevy postižení periférnyh nervového systému, by měl pokud možno vycházet z racionálního algoritmu, který mu umožní redukovat počet nozologických jednotek přicházejících do úvahy a vyhnout se při stanovení diagnózy časovým zdržením a zbytečným omylům (2). Pečlivá anamnéza a klinické neurologické vyšetření jsou tak obvykle doplňovány elektrofyziologickým vyšetřením zahrnujícím elektromyografii a vyšetření rychlosti nervového vedení. Iničiálním výsledkem tohoto postupu je hodnocení, zda jde o izolované postižení jednoho (mononeuropatie), několika jednotlivých (mononeuropatie multiplex) periférnych nervů či o polyneuropatii. Elektrofyziologické vyšetření hraje mimo jiné klíčovou úlohu v rozlišení, zda jde o postižení myopatické, neuromuskulární ploténky nebo skutečně neuropatické, zda typ neuropatické poruchy odpovídá axonální nebo demyelinizační lézi, případně zda se porucha týká převážně distálních (distální symetrická polyneuropatie) nebo současně proximálních a distálních úseků neuronu (polyradikulopatie). Klinické a elektrofyziologické vyšetření je dle potřeby doplněno podrobnějším laboratorním rozbořem, jehož cílem je odhalit možné metabolicko-endokrinní, toxické, autoimunitní, infekční, vaskulární, nutriční, hereditární či onkologické příčiny neuropatie. Konečně pro úplnost by měla být zmíněna i možnost morfologického vyšetření nervu, obvykle pomocí biopsie n.suralis. Pro svůj invazivní charakter je však užití biopsie obvykle omezeno na zcela ojedinělé případy, kdy je předpokládána porucha s pravděpodobností skutečně relevantních histologických změn v nervu a kdy výsledek biopsie významně ovlivní další diagnostické a léčebné postupy (například vaskulitidy, amyloidóza, zánětlivé demyelinizační či některé hereditární neuropatie).

Mezi novější, málo invazivní metodiky, které by v některých případech mohly přispět k stanovení diagnózy neuropatie tenkých vláken, patří kožní biopsie. V praxi se lze u nemocných často setkat s postižením dolních končetin, při kterém dominují pocíty tuposti, mravenčení a bodavé nebo pálivé bolesti spolu s poruchou nebo ztrátou čítí pro teplo a bolest a odchylkami v testech vegetativních reflexů. Tyto projevy postižení tenkých nervových vláken jsou obvykle při neurologickém vyšetření provázeny i změnami, které charakterizují neuropatii vláken silných (m. j. areflexie, ataxie, snížení svalové síly a rychlosti vedení nervem). Mohou se však vyskytnout i izolovaně s téměř normálním klinickým neurologickým nálezem a negativním elektrofyziologickým vyšetřením (3). Při vyšetření kožní biopsie jsou hodnocena epidermální nervová vlákna (ENV), která jsou distálními výběžky neuronů spinálních ganglií. Počty těchto vláken ve vztahu k jednotce délky epidermis mohou být stanoveny po značení protilátkou proti panaxonálnímu markeru PGP 9.5. V souboru Periqueta et al. (4) tak tvořila skupina nemocných s normální rychlostí vedení nervem a snížením počtu ENV v kožní biopsiích až 38 % pacientů odeslaných do specializovaného centra pro neuropatické bolesti končetin.

Přese všechno, co bylo právě uvedeno, však není hlavním diagnostickým úkolem stojícím před lékařem v diabetologické praxi diferenciální diagnostika již přítomné bolestivé neuropatie, protože ta je podmíněna diabetem v naprosté většině případů. Důležitějšími budou postupy vedoucí k časnému odhalení dosud latentní nebo nemocným nezmíněné diabetické neuropatie jako nejvýznamnějšího rizikového faktoru vzniku syndromu diabetické nohy. Riziko vzniku nožních ulcerací je u nemocných s diabetem a senzoricími deficíty až sedminásobně vyšší v porovnání s diabetickými pacienty bez neuropatie (5) a předchozí výskyt nožní ulcerace lze zjistit u téměř 85 % případů amputací.

Nejefektivnějším – a při tom zcela jednoduchým – opatřením v oblasti diabetické neuropatie a prevence syndromu diabetické nohy je ze strany lékaře poskytnutí malého množství svého času navíc. Ten byl měl být při kontrolních návštěvách v diabetologické ordinaci věnován inspekci nohou pacienta bez obuvi a ponožek a edukaci nemocného s neuropatií o základních preventivních opatřeních. Patří k nim například denní vlastní kontroly nohou nemocným, který by také neměl nikdy chodit bos, měl by užívat odpovídající typ obuvi a docházet k pravidelným kontrolám a preventivním úkonům (například odstraňování mozolů, tedy míst s patologickým zvýšením plantárních tlaků) do specializovaných podiatrických ambulancí.

Zcela rutinně by měly být využívány i jednoduché diagnostické pomůcky k zjištění poruch taktilního a vibračního čítí (například nylonová vlákna – monofilamenta – k jejichž ohybu je třeba definované síly, standardně 10 g; ladička 128 Hz, případně biothesiometr – vibra-
metr) jako ukazatelů funkce silných vláken, nebo k vyšetřování čítí tepla (dotek teplým a studeným kovem) a bolesti (špendlík), k hodnocení funkce tenkých vláken. Některé z těchto metodik lze přímo kvantifikovat (vibrační čítí pomocí biothesiometru), případně je kvantifikace možná pomocí ověřených sestav zahrnujících několik parametrů (například modifikované Neuropathy Disability Score – NDS) (6). K dispozici jsou i normy, které určují hranice oblastí s podstatně zvýšeným rizikem vzniku ulcerace (například u biothesiometru hodnoty nad 25 V). Od širokého uplatnění uvedených diagnostických postupů u diabetických nemocných v běžné praxi je možno v budoucnu právem očekávat omezení výskytu dosud značného počtu netraumatických amputací.

LITERATURA

1. **Imreová, H., Pura, M.:** Diferenciální diagnostika periférnych neuropatií. Čas. Léč. čes., 2005, 144, s. 628-633.
2. **Asbury, A. K.:** Approach to the patient with peripheral neuropathy. In: Kasper, D. L., Braunwald, E., Fauci, A. et al.: Harrison@s Principles of Internal Medicine. 16th Edition. New York, McGraw-Hill, 2005, s. 2500-2510.
3. **Mendell, J. R., Sahenk, Z.:** Painful sensory neuropathy. N. Engl. J. Med., 348, 2003, s. 1243-1255.
4. **Periquet, M. I., Novak, V., Collins, M. P. et al.:** Painful sensory neuropathy. Prospective evaluation using skin biopsy. Neurology, 53, 1999, s. 1641-1647.
5. **Boulton, A. J. M.:** The diabetic foot: from art to science. Diabetologia, 47, 2004, s. 1343-1353.
6. **Young, R. J., Zhou, Y. Q., Rodriguez, E. et al.:** Variable relationship between peripheral somatic and autonomic neuropathy in patients with different syndromes of diabetic polyneuropathy. Diabetes, 35, 1986, s. 192-197.

MUDr. Petr Bouček
Centrum diabetologie IKEM
140 21 Praha 4, Vídeňská 1958/9
e-mail: petr.boucek@medicon.cz

PŮVODNÍ PRÁCE

Inhibitor proteazomu – bortezomib (Velcade) – v léčbě refrakterního mnohočetného myelomu

První zkušenosti v České republice

Špička I., Hájek R., Vytřasová M., Maisnar V., Gregora E., Schutzova M., Straub J., Ščudla V., Adam Z., Klener P.

I. interní klinika I. LF UK a VFN, Praha
Za Českou myelomovou skupinu (CMG)

ABSTRAKT

Východisko. Mnohočetný myelom je druhou nejčastější a ve většině případů stále nevléčitelnou hematologickou malignitou. Výzkum biologické povahy choroby vede k identifikaci mechanismů, které mohou být cílem nových terapeutických postupů. V současnosti je to hlavně zásah do interakcí mezi myelomovými buňkami a mikroprostředím kostní dřene a ovlivnění nitrobuněčných metabolických procesů v nádorových buňkách. Jednou skupinou látek zasahujících do nitrobuněčného metabolismu (princip označovaný jako „cílená“ – „targeted“ terapie) jsou inhibitory proteazomu a bortezomib (Velcade) je prvním zástupcem této skupiny, který je využíván v klinické praxi.

Metody a výsledky. V 6 hematologických centrech v České republice bylo v roce 2004 léčeno bortezomibem 29 pacientů s refrakterním/relabujícím mnohočetným myelomem, 18 mužů a 11 žen, ve věku 42–80 let. Úvodní dávka léku (Velcade, Millennium Pharmaceuticals) byla 1,3 mg/m², pouze v jednom případě bylo nutno dávku redukovat na 1,0 mg/m² pro preexistující renální nedostatečnost. Terapeutická odpověď byla pozorována u 17 nemocných (59 %), z toho 4x kompletní remise, 11x parciální remise a 2x minimální odpověď. U 5 pacientů došlo ke stabilizaci, v dalších 6 případech k progresi choroby. Jeden nemocný zemřel pro sepsi ihned po zahájení léčby. Průměrná doba do odpovědi byla 55 dní (2,6 cyklu).

Závěry. Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby byly trombocytopenie, anémie, neuropatie, GIT komplikace, renální selhání a slabost. Nežádoucí účinky stupně 4 dle WHO se vyskytly u 37,9 % pacientů (4x trombocytopenie, 2x GIT, 2x renální selhání, 1x hepatopatie, 1x sepsis, 1x leukopenie, resp. anémie). Periferní senzomotorická neuropatie stupně 3 WHO se rozvinula u čtyř pacientů, z nichž v jednom případě bylo nutno léčbu přerušit. Celkově naše údaje potvrzují velmi slibné výsledky úvodních studií fáze II.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, proteazom, bortezomib, renální nedostatečnost.

ABSTRACT

Špička I., Hájek R., Vytřasová M. et al.: Bortezomib (Velcade) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma
The First Experience in the Czech Republic

Background. Multiple myeloma is the second most prevalent and mostly fatal hematologic cancer. Further advances have been made in understanding the mechanisms involved in the myeloma pathogenesis and elucidation of critical signalling pathways as therapeutical targets. Proteasome inhibitors are the example of this new approach and bortezomib is the first agent in this class to enter clinical trials.

Methods and Results. In 6 hematological centers in Czech Republic 29 patients with refractory/relapsed myeloma had been treated with bortezomib (Velcade, Millennium Pharmaceuticals) in 2004. The initial dose 1.3 mg/m² of Velcade was given, in 1 case the dose was adjusted due to pre-existing renal failure to 1 mg/m². The response was achieved in 17 patients (59%). Four patients had complete, 11 partial and two minor responses. In 5 cases stabilization of disease was observed and 6 patients progressed during the therapy.

Conclusions. Unfortunately, one patient died immediately after the start of therapy due to sepsis. The most common adverse events were thrombocytopenia, anaemia, neuropathy, gastrointestinal complication, renal failure and fatigue. Grade 4 adverse events occurred in 37,9 % of patients (4x thrombocytopenia, 2x gastrointestinal, 2x renal failure, 1x sepsis, leucopenia, hepatopathy and anaemia, respectively). Peripheral neuropathic pain of grade 3 was reported in 4 cases, in one patient therapy had to be interrupted due to this complication. We confirmed promising results of phase II trials.

Key words: multiple myeloma, proteasome, bortezomib, renal failure.

Šp.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 636–640.

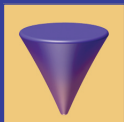
Mnohočetný myelom (MM) je po ne Hodgkinsonských lymfomech druhou nejčastější hematologickou malignitou, představuje 1–2 % nádorových onemocnění celkově a vede ke 20 % úmrtí pacientů s hemato-onkologickými chorobami (1). I přes nesporný přínos vysokodávkované terapie zůstává ve většině pří-

padů stále nevléčitelným onemocněním. Nové znalosti o biologické povaze nemoci však vedou k identifikaci molekulárních mechanismů, které se účastní v patogenezi onemocnění, maligní proliferaci, přežívání a lékové rezistenci myelomové populace (2).

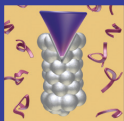


INHIBITOR PROTEASOMU CÍLENÁ LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

VELCADE®
využití mechanismu
oceněného
Nobelovou cenou



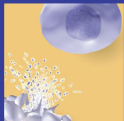
VELCADE, první lék
nové třídy
inhibitorů proteasomu



Inhibice proteasomu
zvyšuje koncentraci
regulačních proteinů



Inhibice proteasomu
ovlivňuje četné signální
kaskády v buňce



Narušená buněčná
homeostáza indukuje
apoptózu


VELCADE®
(bortezomib)
UNIQUE SCIENCE. UNIQUE STRENGTH.

Zkrácený souhrn údajů o přípravku VELCADE 3,5 mg, prášek pro přípravu injekčního roztoku. Účinná látka: bortezomib.

Indikace: Monoterapie pacientů s progresivním mnohočetným myelomem, kteří prodělali nejméně jednu předchozí léčbu a již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro ni nevhodní.

Dávkování a způsob podání: Formou nitrožilního bolusu po dobu 3-5 vteřin periferním nebo centrálním katétre. Dávka 1,3 mg/m² dvakrát týdně po dobu dvou týdnů (1., 4., 8. a 11. den) a poté následuje 10denní přestávka (12.-21. den). Toto třítydenní období je považováno za léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami nejméně 72 hodin. U pacientů s potvrzenou kompletní odpovědí a ověřenou remisí jsou doporučeny další dva cykly. Pokud nebylo dosaženo kompletní remise, ale pacient odpovídá na léčbu, doporučuje se podat 8 cyklů. Léčbu přerušit při výskytu nehematologické toxicity stupně 3 s výjimkou neuropatie nebo hematologické toxicity stupně 4. Po odeznění projevů snížit dávku o 25 %. Při periferní neuropatii stupně 1 s bolestí nebo stupně 2 snížit dávku na 1,0 mg/m²; stupně 2 s bolestí nebo stupně 3: přerušit léčbu a po ústupu dávka 0,7 mg/m² jedenkrát týdně; stupně 4: ukončit léčbu.

Speciální skupiny pacientů: Pediatrickým pacientům nepodávat. Pacienty se zhoršenou činností jater nebo ledvin pečlivě sledovat a posoudit snížení dávky. Významné snížení jaterní činnosti může ovlivnit vylučování bortezomibu a zvýšit pravděpodobnost lékových interakcí. Muži i ženy s fertilitní kapacitou by měli používat účinná antikoncepční opatření v průběhu léčby a tři měsíce po ukončení léčby. Matkám se doporučuje, aby v průběhu léčby nekojily.

Kontraindikace: Přecitlivělost k bortezomibu, boru nebo jakékoli pomocné látce. Těžké jaterní poškození.
Zvláštní upozornění: Nutné sledovat krevní obraz včetně trombocytů; dostatečně hydratovat. Byly hlášeny případy ileu, proto pečlivě sledovat pacienty, kteří trpí zácpou. Nejčastější hematologickou toxicitou je přechodná trombocytopenie. Nejnižší počty destiček byly 11. den každého cyklu, dolní hodnota činila přibližně 40% výchozí hodnoty. Počet destiček by měl být stanoven před každou aplikací přípravku, při počtu destiček <25 000/μl pozastavit léčbu a po obnovení počtu zahájit sníženou dávkou. Potenciální přínos léčby pečlivě posoudit proti rizikům zvláště v případě středně závažné až závažné trombocytopenie s rizikovými faktory krvácení. Léčba přípravkem VELCADE je velmi často spojena s výskytem periferní neuropatie. Je doporučeno sledovat příznaky. Zvláštní péče u pacientů s rizikem křečí. Nebezpečí hypotenze stavů; zvýšená pozornost u pacientů se synkopou v anamnéze, u dehydratovaných pacientů, event. upravit souběžnou antihypertenzní terapii. V průběhu léčby bortezomibem byly pozorovány rozvoj nebo exacerbace městnavého srdečního selhání. Nebezpečí vzniku syndromu z rozpadu nádoru. Zvýšená opatnost u pacientů s proteinovou akumulací, např. amyloidózou. V důsledku možné únavy, závratí, synkop, ortostatické hypotenze nebo neostřehé vidění je u pacientů nutná zvýšená opatnost při obsluze strojů nebo řízení vozidel.

Interakce: U diabetiků dle glykémie nutná úprava antidiabetik. Pečlivé sledování pacientů při kombinaci s inhibitory, induktory nebo substráty CYP3A4 a CYP2C19 (např. ketokonazolem, ritonavirem, fluoxatinem, rifampicinem). Klinicky významné nežádoucí účinky: Časté: pneumonie, herpes zoster, trombocytopenie, dehydratace, dušnost, průjem, zvracení, nevolnost, horečka, únava. Méně časté: infekce, urosepse, syndrom z rozpadu nádoru, pancytopenie, febrilní neutropenie, anémie, hypersenzitivita, hyperglykémie, hyperkalémie, hypernatrémie, hypokalcémie, hypoglykémie, hyponatrémie, agitovanost, úzkost, delirium, změny mentálního stavu, zmatenost, periferní neuropatie, synkopa, závratě (kromě vertiga), křeče, periferní senzorická neuropatie, bolesti hlavy, parestézie, intrakraniální hemoragie, neuropatie, paraplegie, subarachnoidální hemoragie, kognitivní poruchy, trhavé pohyby, fibrilace síní, supraventrikulární tachykardie, tachykardie, kompletní atrioventrikulární blok, srdeční selhání, kardiogenní šok, infarkt myokardu, sinusová zástava, plicní edém, angina pectoris, ortostatická hypotenze, pulmonální hypertenze, mozkové krvácení, cerebrovaskulární příhoda, hypotenze, zácpa, abdominální bolest, enteritida, gastrointestinální krvácení, kolitida, hepatitida, jaterní krvácení, vyrážka, bolesti zad, bolesti v končetinách, otoky, ledvinové selhání, poškození ledvin, ledvinová kolika, retence moči, slabost, rigor, erytém v místě aplikace, zánět sliznic, neuralgie, bolestivost, zhoršení sluchu, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení amylázy v krvi, zvýšení kreatininu, zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšení tělesné teploty, zvýšení C-reaktivního proteinu.

Uchovávání: Při teplotě do 30° C. Doba použitelnosti 2 roky. Roztok po rekonstituci použít neprodleně, při uchování v originální lahvičce nebo stříkačce před aplikací maximálně do 8 hodin.

Balení: Jedna 10ml injekční lahvička v průsvitném blistru. Obsahuje 38,5 mg prášku pro přípravu injekčního roztoku.

Návod k použití: Dodržovat zvýšenou opatnost při manipulaci, doporučuje se používat rukavice a ochranný oděv. Pouze k jednorázovému použití. Musí být přísně dodržovány aseptické podmínky. Přípravek nesmí být smíchán se žádnými jinými léky. Obsah lahvičky rekonstituovat 3,5 ml 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného na injekci. Rekonstituce je dokončena do dvou minut. Rekonstituovaný roztok je čirý a bezbarvý. Při zabarvení nebo výskytu částic nutno zlikvidovat.

Držitel rozhodnutí o registraci: JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie.

Registrační číslo: EU/1/04/274/001

Datum revize textu: duben 2005

Podrobné informace v Souhrnu údajů o přípravku, v příbalové informaci nebo u firmy:
Janssen-Cilag s. r. o., Karla Engliše 3201/6, 150 00 Praha 5 - Smíchov, tel. 227 012 187, www.janssen-cilag.cz.

Důležitou úlohu v těchto procesech má interakce klonálních MM buněk s proteiny extracelulární matrix a podpůrnými buňkami (stromální buňky kostní dřene, osteoklasty, osteoblasty) (3). Mezi známé mechanismy patří například vazba integrinů na fibronektin s následnou inhibicí FAS zprostředkované apoptózy (4), mezibuněčná interakce prostřednictvím adhezivních molekul indukující sekreci cytokinů (5), působení hlavního růstového faktoru IL-6, efekt TNF α prostřednictvím transkripčního nukleárního faktoru kappaB (NFkappaB) (6), sekrece angiogenetických faktorů (VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor, FGF – fibroblastový růstový faktor) (7), účinek insulin-like growth factor 1 (IGF1) a stroma-derived factor 1 (SDF1) (8) či interakce mezi myelomou populací a osteoklasty (systém osteoprotegerin/RANK, RANKL) (9).

Mezibuněčné interakce a dynamická síť cytokinů, stejně jako některé nedávno identifikované intercelulární procesy jsou v současnosti cílem nových léků, které mohou překonat rezistenci vůči konvenční chemoterapii. Předběžné výsledky studií s preparáty ovlivňujícími tyto mechanismy, podávané u pokročilých a nově u iniciálních forem myelomu, jsou velmi slibné.

Proteazom je multi-katalytický enzymový komplex, přítomný v cytoplasmě a jádře eukaryotických buněk, který hraje klíčovou úlohu v řízení proteinů kontrolujících vývoj buněčného cyklu a proces apoptózy (10, 11). Proteiny „označené“ ubiquitinem vstupují do tohoto komplexu a jsou jím degradovány (12, 13). Bortezomib, původně PS-341, je v současnosti jediným inhibitorem proteazómu

využívaným v klinické praxi. Má vysokou afinitu a specifitu pro katalytická místa 26S proteazómu a může tak blokovat degradační proces v tomto komplexu. Jedním z hlavních mechanismů účinku je ovlivnění funkce transkripčního faktoru NFkappaB (13). Byly však identifikovány další možné mechanismy – inhibice signálních procesů řízených IL-6 „downregulací“ GP130 (receptoru pro IL-6) v cytoplasmě, oslabení vazby MM buněk na buňky stromatu, překonání ochranného vlivu IL-6 vůči apoptóze indukované dexametazonem a některé další (4).

Výsledky preklinických studií, studií fáze I a zejména fáze II vedly ke schválení bortezomibu pro léčbu relabujících a refrakterních forem myelomu v USA výjimečnou, tzv. zrychlenou procedurou v květnu 2003. Záhy byl preparát schválen pro klinickou praxi i v zemích Evropské unie. Předkládáme souhrn prvních výsledků u 29 pacientů v České republice.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Od dubna do prosince 2004 bylo v 6 hemato-onkologických centrech České republiky léčeno 29 nemocných s relabující či refrakterní formou myelomu po nejméně 2 předchozích liniích léčby, 18 mužů a 11 žen ve věku 42–80 let (medián 61). Bortezomib (Velcade, Millenium Pharmaceuticals) jsme podávali v rámci tzv. VIP (Velcade initiation program) programu, zajištěné a sponzorované (formou dodání léku zdarma) firmou Janssen-Cilag. Pět pacientů zahrnutých do naší analýzy bylo léčeno za stejných podmínek a stejným postupem v rámci multicentrické klinické studie fáze 3b. U nemocných bylo v minulosti podáno 2 (10x), 3 (12x) 4 (4x) 5 (2x), resp. 6 (1x) linií předchozí léčby. Ve většině případů (16x) se jednalo o pacienty po vysokodávkované chemoterapii s podporou kmenových buněk (ATKD) (5x po jednoduché, 8x po dvou, 3x po třech ATKD), u 11 byl v předchozím období podáván Thalidomid. Jeden z pacientů prodělal kromě tandemové ATKD i kombinovanou autologní a mini-alogenní transplantaci. Základní údaje jsou shrnuty v tabulce (tab. 1).

Základními vstupními kritérii k zahájení léčby byly: věk nad 18 let, celkový stav hodnocený skórem dle Karnofského 60 a více procent, hodnota trombocytů nad $29 \times 10^9/l$, Hb > 69 g/l, počet neutrofilů alespoň $0,5 \times 10^9/l$, absence závažné hyperkalcémie, jaterní léze, periferní neuropatie > 1 stupně dle Světové zdravotnické organizace (WHO – World Health Organization) a hodnota clearance kreatininu 30 ml/min a více. Všichni nemocní podepsali informovaný souhlas před zařazením do programu, resp. do studie.

Velcade byl podáván v úvodní dávce $1,3 \text{ mg/m}^2$ jako i.v. bolus, 1., 4., 8. a 11. den v rámci 21denního cyklu. V jednom případě jsme již úvodně dávku redukovali na $1,0 \text{ mg/m}^2$ pro preexistující renální nedostatečnost. V případě progresu choroby po 2. cyklu, resp. nedostatečné odpovědi (stabilizace) po 4. cyklu byl současně podáván dexametazon v dávce 20 mg/den, ve dnech 1+2, 4+5, 8+9 a 11+12. Předpokládaný počet cyklů byl 6, v případě dosažení kompletní remise byla léčba ukončena po dalších 2 cyklech. Léčbu však bylo možno prodloužit na 8 i více cyklů, pokud bylo zřejmé, že toto pokračování bude v daném případě přínosné. K redukcii dávek (na 1 mg/m^2 , resp. $0,7 \text{ mg/m}^2$) bylo přistoupeno v případech s nehematologickou toxicitou stupně 3 dle WHO, resp. hematologickou toxicitou 4 dle WHO.

Tab. 1. Soubor pacientů

Věk	medián	61 (42–80)
sex	M	18
	F	11
klinické stadium (Durie-Salmon)	I.A	1
	II.A	9
	III.A	16
	III.B	3
M-komponenta	IgG	18
	IgA	7
	LC	4
předchozí linie terapie (počet)	2	10
	3	12
	4	4
	5	2
	6	1
typ předchozí terapie		
ATDK 1x		5
ATDK 2x		8
ATDK 3x		3
alo-TDK		1
thalidomid		11

Tab. 2. Závislost typu odpovědi na počtu předchozích linií léčby

Počet předchozích linií terapie	počet pacientů	KR	PR	MR	stabilizace	progrese
2	10	2	4	1	2	1
3	12	1	5	1	1	4
4	4	1	1	0	1	1
5	2	0	1	0	1	0
6	1*	0	0	0	0	0

*Pacient zemřel v prvním týdnu léčby pro septický stav.

Terapeutickou odpověď jsme hodnotili dle kritérií EBMT (14). Zahájení léčby, resp. studie, předcházel schválení SÚKL, multicentrické etické komise (ET) a lokálních ET.

VÝSLEDKY

Kompletní remise (KR), nepřítomnost M-komponenty potvrzená imunofixací, negativní nález v kostní dřevě byla v naší skupině potvrzena u 4 pacientů (14 %), parciální remise (PR) u 11 (38 %) a minimální odpověď (MR) u 2 nemocných (7 %). V dalších 5 případech bylo dosaženo stabilizace nemoci (SD). Celkem tak byla dobrá či velmi dobrá odpověď (KR+PR) pozorována u 52 %, uspokojivá (KR+PR+MR) u 59 % a alespoň částečná odpověď (KR+PR+MR+SD) u 76 % nemocných. Pravděpodobnost dosažení jakékoli terapeutické odpovědi byla (pokud lze při malém počtu případů v jednotlivých skupinách hodnotit) nezávislá na počtu předchozích linií léčby (90 % po 2, 75 % po 3, 75 % po 4, 100 % po 5 liniích) (tab. 2).

Pro nedostatečný efekt jsme u 9 pacientů kombinovali léčbu bortezomibem s vysokými dávkami dexametazonu. Ve 2 případech bylo dosaženo zlepšení terapeutické odpovědi, 4x zůstal postup bez efektu a u 3 pacientů došlo i přes tuto kombinaci k progresi choroby.

Střední doby odpovědi byla 2,6 cyklu (hodnocení aktivity bylo prováděno den 1 každého cyklu), přičemž u 5 pacientů byla odpověď pozorována již po 1. cyklu a vždy ve 4 případech po 2., resp. 3. cyklu.

Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby byly trombocytopenie (55,2 %), anémie (34,7 %), senzomotorická neuropatie (31 %), gastrointestinální (GIT) komplikace (31 %), leukopenie (24,1 %), renální selhání/insuficience (17,2 %), únava/slabost/spavost (10,3 %) a hepatopatie (10,3%) (graf 1). Riziko rozvoje toxicity 4. stupně dle WHO bylo 39,7 % – 4x trombocytopenie, 2x GIT komplikace, 2x renální komplikace, 1x hepatopatie, resp. anémie či leukopenie. Jeden z pacientů (po 6 liniích léčby, tandemové ATKD a kombinované ATKD+mini-alo TKD) zemřel během prvního týdne léčby pro sepsi. Ostatní komplikace byly ve většině případů reverzibilní. Léčba byla předčasně ukončena u 8 pacientů – 6 z důvodu progresie onemocnění a pouze 2x pro toxicitu (1x renální selhání, 1x neuropatie st. 3 dle WHO).

DISKUZE

Preparáty, zasahující do mezibuněčných vztahů, cytokinové sítě a/nebo nitrobuňkových metabolických pochodů nádorových buněk představují novou možnost léčby nádorových chorob. U mnohočetného myelomu je „historicky“ nejstarším lékem tohoto typu thalidomid (15), v klinických studiích fáze I, II event. III jsou zařazeny další preparáty – funkční analoga thalidomidu (imunomodulační léky a selektivní cytokiny – inhibující látky), arsenik trioxid, inhibitory farnesyltransferázy, inhibitory receptorů VEGF, nové bisfosfonáty a další (16). Zcela nedávno byla pro jednoznačný efekt předčasně ukončena studie fáze III srovnávající účinek jednoho z imunomodulačních léků – Revlimidu – s terapií dexametazonem (osobní informace). V současnosti je však největší pozornost věnována účinku bortezomibu, prvnímu inhibitoru proteazomu používanému v klinické praxi.

Inhibice proteazomu vede k indukci apoptózy zásahem do rovnováhy mezi anti- a proapoptotickými signálními procesy (12). Navíc bylo opakovaně prokázáno, že ovlivnění funkce proteazomu může překonat některé mechanismy chemorezistence, které snižují efekt standardně používaných léků – vrozenou rezistenci translokací antiapoptotického regulátoru Bcl-2, získanou rezistencí prostřed-



Graf 1. Výskyt nežádoucích účinků léčby
RI – renální insuficience, RS – renální selhání

nictvím zvýšené exprese P-glykoproteinové efluxní pumpy nebo indukovanou rezistencí způsobenou aktivací NFkappaB (17).

Předkládáme první výsledky léčby bortezomibem (Velcade) u pacientů s diagnózou MM v České republice. U 29 nemocných s refrakterním či opakovaně relabujícím MM bylo terapeutické odpovědi (remise + stabilizace choroby) u této prognosticky velmi nepříznivé skupiny dosaženo u 76 % případů, u téměř 60 % byla pozorována remise onemocnění a v 52 % velmi dobrá odpověď na léčbu (KR+PR). Naše výsledky jsou o něco příznivější ve srovnání s prvními studiemi fáze II (SUMMIT – remise + SD 59 %, remise 35 %, KR+PR 27 %, CREST – remise 30–50 % dle dávky bortezomibu a kombinace s dexametazonem) (18, 19), což je zřejmě důsledkem menšího počtu pacientů. Zařadili jsme však spíše nemocné s vyšším rizikem či intenzivnější předchozí léčbou – svědčí o tom vyšší výskyt závažných nežádoucích účinků (stupně 4 dle WHO) u naší skupině 38 %, proti 14 % ve studii SUMMIT, resp. 9 % ve studii CREST. Proti uvedeným studiím jsme navíc pozorovali orgánové komplikace (ileus, hepatopatie, renální selhání). Z důvodu závažných nežádoucích účinků však léčba byla předčasně ukončena jen ve 3 případech (z toho 1x pro časné úmrtí pro sepsi během prvního týdne terapie).

I přes zatím omezené zkušenosti je zřejmé, že hlavními klinicky závažnými komplikacemi léčby bortezomibem jsou trombocytopenie a senzomotorická neuropatie. Trombocytopenie je velmi častá (55 % v naší skupině, 40 % studie SUMMIT, 30 % studie CREST), je však přechodná a ve většině případů se počet krevních destiček (alespoň částečně) upraví do doby zahájení dalšího cyklu. Častější výskyt bývá pozorován u pacientů s nižším počtem trombocytů již před zahájením léčby (20). Příčina této komplikace není jasná. Z preklinických studií je známo, že bortezomib nemá toxický efekt na hemopoézu včetně megakaryocytů a jejich prekurzorů. Proti přímému myelotoxickému účinku svědčí i krátká doba trvání trombocytopenie a častá reverzibilita. Příčinou není zřejmě ani porucha hlavního regulačního mechanismu trombopoézy, neboť u pacientů ve studii SUMMIT byla zjištěna adekvátně zvýšená produkce trombo-poetinu (20).

Neurotoxicita byla v naší skupině byla pozorována u 31 % pacientů (ve studiích fáze II u 31 %, resp. 41 %). V některých případech může vést k předčasnému ukončení léčby, i proto, že zatím není známa specifická léčba. Podle předběžných výsledků však po přerušení terapie bortezomibem dochází k částečné či úplné úpravě u většiny nemocných (71 %) v relativně krátké době (medián 47 dní) (21).

Souhrnem lze říci, že naše výsledky léčby bortezomibem u relabujících a refrakterních forem MM potvrdily velmi příznivé výsledky předchozích klinických studií. Vysoký efekt v pokročilých fázích vede ke snaze o širší a přesnější zařazení léku do spektra terapeutických možností myelomu – využití v časnějších fázích nemoci nebo využití kombinací se standardně používanými léky (bortezomib + dexametazon, melfalan, lipozomální doxorubicin, protokol PAD – PS 341/bortezomib + adria-

mycin + dexametazon), které podle prvních zpráv vedou k významně vyššímu počtu terapeutických odpovědí. Využití nových léků pravděpodobně povede ke změně terapeutického přístupu u MM (22) a změně zatím většinou fatální choroby v „chronické“ onemocnění.

Zkratky

ATKD	– vysokodávkovaná chemoterapie s podporou kmenových buněk
ET	– etická komise
FGF	– fibroblastový růstový faktor
GIT	– gastrointestinální
IGF1	– (insulin-like growth factor 1)
IL-6	– hlavní růstový faktor
KR	– kompletní remise
MM	– mnohočetný myelom
MR	– minimální odpověď
NFkappaB	– nukleární faktor kappaB
PR	– parciální remise
RANK	– aktivátor receptoru NFκB (receptor activator of nuclear factor κB)
RANKL	– ligand aktivátoru receptoru NFκB
SD	– stabilizace nemoci
SDF1	– stroma-derived factor 1
SÚKL	– Státní ústav pro kontrolu léčiv
VEGF	– vaskulární endoteliální růstový faktor
WHO	– Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

LITERATURA

- Hussein, M. A.: Nontraditional Cytotoxic Therapies for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *The Oncologist*, 2002, 7 (Suppl. 1) s. 20-29.
- Hideshima, T., Bergsagel, P. L., Kuehl, W. M., Anderson, K. C.: Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood*, 2004, 104, s. 607-618.
- Niesvizky, R., Siegel, D., Michaeli, J.: Biology and Treatment of Multiple Myeloma. *Blood Reviews*, 1993, 7, s. 24-33.
- Bruno, B., Rotta, M., Giaccone, L. et al.: New drugs for treatment of multiple myeloma. *Lancet Oncol.*, 2004, 5, s. 430-442.
- Anderson, K. C.: Moving disease biology from the lab to the clinic. *Cancer*, 2003, 97 (Suppl. 3), s. 796-801.
- Hideshima, T., Chauhan, D., Richardson, P.: NF-kappa B as a therapeutic target in multiple myeloma. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, s. 16639-16647.
- Podar, K., Anderson, K. C.: The pathophysiologic role of VEGF in hematologic malignancies: therapeutic implications. *Blood*, 2005, 105, s. 1383-1395.
- Klein, B., Tarte, K., Jourdan, M. et al.: Survival and proliferation factors of normal and malignant plasma cells. *Int. J. Hematol.*, 2003, 78, s. 106-113.
- Roux, S., Mariette, X.: The high rate of bone resorption in multiple myeloma is due to RANK (receptor activator of nuclear factor-kappaB) and RANK Ligand expression. *Leuk. Lymphoma*, 2004, 45, s. 1111-1118.
- Adams, J.: The proteasome: structure, function, and role in the cell. *Cancer Treatment reviews*, 2003, 29 (Suppl. 1), s. 3-9.
- Fuchs, O.: Proteazomy. *Biologické listy*, 1996, 61, s. 13-27.
- Špička, I., Klenner, P.: Inhibitory proteazomu – nová možnost léčby nádorových onemocnění. *Čas. Lék. čes.*, 2004, 143, s. 701-704.
- Adams, J., Palombella, V. J., Sausville, E. A. et al.: Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents. *Cancer Res.*, 1999, 59, s. 2615-2622.
- Bladé, J., Samson, D., Reece, D. et al.: Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *BJH*, 1998, 102, s. 1115-1123.
- Singhal, S., Mehta, J., Desikan, R. et al.: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, s. 1565-1571.
- Harousseau, J.-L., Shaughnessy, J. Jr., Richardson P.: Multiple myeloma. *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)*, 2004, s. 237-256.
- Yang, H. H., Ma, M. H., Vescio, R. A., Berenson, J. R. J.: Overcoming drug resistance in multiple myeloma: the emergence of therapeutic approaches to induce apoptosis. *Clin. Oncol.*, 2003, 21, s. 4239-4247.
- Richardson, P. G., Barlogie, B., Berenson, J. et al.: A phase 2 study of Bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *NEJM*, 2003, 26, s. 2609-2617.
- Jagannath, S., Barlogie, B., Berenson, J. et al.: A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br. J. Haematol.*, 2004, 127, s. 165-172.
- Lonial, S., Waller, E. K., Richardson, P. G. et al.: Evaluation of the severity and risk of thrombocytopenia with bortezomib therapy in relapsed and refractory multiple myeloma. *Innovations in cancer: Advances in therapy with proteasome inhibition and supportive care*. Valencia, Sept. 2004, poster.
- Richardson, P., Briemberg, H., Jagannath, S. et al.: Characterization and reversibility of peripheral neuropathy in patients with advanced multiple myeloma treated with bortezomib (Velcade). The SUMMIT and CREST study group. *Innovations in cancer: Advances in therapy with proteasome inhibition and supportive care*. Valencia, Sept. 2004, poster.
- Richardson, P., Hideshima, T., Mitsiades, C., Anderson, K.: The emerging role of targeted therapies in the management of relapsed and refractory myeloma. *ASH Educational program book, San Diego*, 2004, s. 248-252.

Zřejmé rozdíly mezi *Psoriasis guttata* a *plaque*

Psoriáza je v klinickém projevu různá, a proto v této práci porovnali řadu parametrů včetně vlivu fokální infekce. V klastrové analýze jevíly proteiny statisticky významné rozdíly oproti

jiným kožním zánětům a také mezi plakovou a kapkovou psoriázou, přičemž kapková psoriáza byla blíže k ekzému nežli k plakové psoriáze.

Literatura:

Lina, M. Carlen et al.: Proteome analysis of skin distinguishes acute guttate from chronic plaque psoriasis. *J. invest. Dermatol.*, 2004, 23501.x

P. Barták

KAZUISTIKA

Alergie na latex – dva kazuistické případy

Lukešová Š., Krčmová I., Kopecný O.
Ústav klinické imunologie a alergologie FN, Hradec Králové

SOUHRN

Alergie na latex je v posledních letech důležitým celosvětovým medicínským problémem pro zvyšující se frekvenci i tíhu alergických reakcí. Latexová alergie je IgE-mediovaná přecitlivělost vůči proteinům přírodního latexu, která se klinicky projevuje kopřivkou, angioedémem, astmatem až anafylaktickým šokem. Účastnit se může i IV. typ imunopatologické odpovědi. Hlavními rizikovými skupinami pro vznik latexové alergie jsou pacienti se spina bifida, pracovníci kaučukového průmyslu, zdravotníci a pacienti s mnohočetnými chirurgickými zákroky. K vysoce rizikové skupině patří pacienti s atopií. K diagnostice se užívají kožní prick testy standardizovanými alergeny a testy *in vitro* (EAST, CAP-FEIA, imunoblot aj.). U postižených pacientů je nutná eliminace alergenu, obecně náhrada latexu syntetickými materiály.

Klíčová slova: alergie na latex, rizikové skupiny, preventivní opatření.

SUMMARY

Lukešová Š., Krčmová I., Kopecný O.: Latex Allergy – Report on Two Cases

In the last few years latex allergy has been increasingly recognised as a potential medical problem because of the increase in frequency and potential severity of latex-mediated reactions. Latex allergy is an IgE-mediated hypersensitivity response to natural rubber latex protein with a variety of clinical signs ranging from contact urticaria, angioedema, asthma, and anaphylaxis. Also IV. type of immunology response can participate in it. In highest risk for latex allergy are patients with spina bifida, but health care workers, latex industry workers, patients with multiple surgical procedures and others who wear gloves are also at risk. Patients with history of atopy belong to the high risk group. Diagnosis is done by positive *in vitro* tests (EAST, CAP-FEIA, immunoblot etc.) and skin prick test. Allergen avoidance and substitution and the use of latex-safe devices including synthetic gloves are essential for the affected patient.

Key words: latex allergy, risk groups, preventive measures.

Lu.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 641–643.

Alergie na latex se stala v poslední době celosvětovým medicínským problémem. Prevalence nežádoucích alergických reakcí na složky přírodního latexu trvale stoupá a dosahuje epidemických rozměrů.

Hlavními rizikovými skupinami pro vznik latexové alergie jsou zdravotníci (1), pacienti s mnohočetnými lékařskými nebo chirurgickými výkony, děti se spina bifida a s urogenitálními malformacemi, zaměstnanci kaučukového průmyslu, polinotici a pacienti alergičtí na ovoce (2). Prevalence u zdravotníků je udávána 2,8–30 %, u dětí se spina bifida 32–100 % (3), u zaměstnanců kaučukového průmyslu 11 %. Výskyt alergie na latex u všeobecné populace je uváděn 1–6,5 % (4).

VLASTNÍ POZOROVÁNÍ

Kazuistika I

Osmašedesátiletá pacientka uváděla v rodinné anamnéze otce jako těžkého astmatika a vnuka trpícího pylovou alergií. Paní pracovala dlouhá léta ve fyzikální laboratoři, před nástupem do starobního důchodu jako knihovnice. V osobní anamnéze uvedla větší lokální reakci po očkování proti tuberkulóze a opakované záněty paranazálních dutin s nutností punkcí. Byla sledována pro granulocytopenii nejasné etiologie a léčila se pro chronický vertebrogenní algický syndrom, hypercholesterolemii a urolithiázu (2x prodělala ledvinovou koliku).

V dětství trpěla na kopřivky. Alergologicky byla poprvé vyšetřena v 35 letech věku (v roce 1970). Diagnostikována byla pylová alergie a následovala injekční hyposenzibilizace, která nebyla pro velké lokální reakce dokončena. Pacientka však cítila klinické zlepšení, a tak se dále pravidelně neléčila. Obtěžovala ji pouze vodnatá rýma (každoročně od konce května do konce června) se slzením a svěděním očí. Poslední rok uváděla výskyt těchto problémů celoroční. Uvedla též velkou lokální reakci po včelím a vosím štípnutí.

V létě roku 2002 pocítovala po gynekologickém vyšetření svědění dlaní a vyrážku po těle. Sama po návratu domů požila Záditen a obtíže ustoupily. V listopadu 2003 se ihned po gynekologickém vyšetření dostavilo pálení v pochvě. Pacientka lékaře neupozornila a odešla z ordinace. Do 30 minut se přidalo svědění dlaní, pálení kůže celého těla, pocit zhoršeného dýchání, motání hlavy až omítnosti, kolaps. Lékař přivolal Lékařské služby první pomoci (LSPP) konstatoval nízký krevní tlak, drobnoskvřnitý exantém celého těla a vyslovil podezření na alergickou systémovou reakci.

U nás provedené kožní prick testy odhalily 3. stupeň reaktivity na latex (stejná pozitivita jako u histaminu 10 mg/ml), poněkud více reagovala pacientka na směs 5 trav, méně na pelyněk (2+) a břízovité (1+). Hladina celkového IgE byla 2497 IU/ml (norma 35–200 IU/ml), ECP 5,9 ug/l (norma 0–15 ug/l).

Hodnoty specifického IgE ukazuje tabulka 1.

Tab. 1. Hodnoty specifického IgE

D1/D. pteronyssinus	23,33 U/ml	TX6/stromy směs II	1,15 U/ml
D2/D. farinae	18,84 U/ml	WX08/směs plevele	0,88 U/ml
H1/domácí prach	0,76 U/ml	WX09/směs plevele	0,70 U/ml
HX2/prach – roztoči	9,30 U/ml	MX1/směs plísni	< 0,35 U/ml
GX4/trávy pozdní	6,50 U/ml	K82/latex	1,20 U/ml
GX1/trávy časné	11,46 U/ml	MX2/směs plísni	< 0,35 U/ml
TX5/stromy směs I	0,72 U/ml	norma	do 0,35 U/ml

Diagnostický souhrn zněl:

- atopická přecitlivělost (směs 5 trav 3–4, břízovité 1, pelyněk 1, dle specif. IgE roztoči, domácí prach, pyly trav, stromů, plevelů) s klinickými projevy sezonní rinitidy a konjunktivitidy;
- anafylaktická reakce po kontaktu s latexem (prick- 3, zvýšeno specif. IgE);
- mírná granulocytopenie;
- hypercholesterolemie;
- vertebrogenní algický syndrom.

Kazuistika II

Čtyřicetiletá nemocná je v naší ambulantní péči od roku 1996. První vyšetření bylo provedeno v červnu 1996 na doporučení praktické lékařky pro suspektní projevy alergické rýmy. V rodinné anamnéze pacientky nebyla uvedena žádná závažná onemocnění, z alergických onemocnění se syn nemocné (věk 13 let) léčil u dětské alergoložky pro perzistující alergickou rýmu při polyvalentní formě alergie. Pacientka sama v osobní anamnéze neuváděla chronická onemocnění, operace či úrazy, byla bez trvalé farmakoterapie. Po gynekologické stránce byla zdráva, antikoncepci neužívala, v anamnéze byl jeden porod normální cestou. Pacientka pracovala jako uklízečka ve zdravotnickém zařízení, v pracovním prostředí nepopisovala žádné zdravotní obtíže. Nemocná bydlela v panelovém bytě – přítomnost plísni v domácím prostředí nebyla. Ač syn byl alergikem, v domácím prostředí bylo chováno morče, bílé myši, pes a andulka. Pacientka byla nekuřačkou.

Z alergických projevů pacientka popisovala v anamnéze výsev svědivé dermatitidy s vazbou na užívání Deoxymykoinu v roce 1995. Dále jí antibiotika tetracyklinové řady praktická lékařka nevypisovala a nemocná tyto projevy lékové alergie sama hlásila. Z kožních projevů byl udáván rozvoj svědivých zarudlých ložisek pod hodinkami.

Na projevy vodnaté rýmy a slzení očí si začala pacientka stěžovat v jarním období 1995, obdobné projevy se opakovaly v měsících března až května roku 1996 a byly důvodem k alergologickému vyšetření v červnu téhož roku. Předcházelo vyšetření otorinolaryngologem, který prokázal adenoidní vegetace a doporučil adenotomii.

Při vstupním alergologickém vyšetření (červen 1996) byla nemocná již bez projevů rýmy, v objektivním nálezu nebyla shledána, kromě naznačené nazolalíe, významná patologie. V intradermálních testech (Sevapharma), ze základní škály inhalačních alergenů, byla středně pozitivní pylová směs jarních stromů, další alergeny byly zcela negativní. Nebyla prokázána ani alergická vazba na živočišné alergeny (morče, myš, pes, exotické ptactvo).

Sedimentace erytrocytů, krevní obraz a základní biochemické vyšetření byly v normě. Hodnota celkového IgE v séru byla 36 IU/ml (norma do 150 IU/ml). Ze specifických IgE byla zvýšena pouze směs pylů travin (GX1) – 1,5 IU/ml. Funkční vyšetření plic vykazovalo normální ventilační hodnoty.

Dle závěru prvního vyšetření byly uvedeny tyto diagnózy:

- alergická rinokonjunktivitida s dominující vazbou na pyl jarních stromů,

- kontaktní ekzém s vazbou na směsi kovů s obsahem niklu,
- léková alergie (exantém) s vazbou na antibiotika TTC řady.

Vzhledem k tomu, že byla pacientka bez obtíží, byl při vstupním vyšetření pouze vypsán loratadin dle potřeby. Při následné kontrole v říjnu 1996 byla pacientce doporučena alergenová imunoterapie dle výsledků kožních testů, kterou pacientka svévolně nedokončila. Proto byla pacientka ponechána na antihistaminiku s nazálním kortikoidem. Při této léčbě měla pacientka pouze nevýrazné alergické projevy v pylovém období. V rámci sociální anamnézy změnila pracovní zařazení – nastoupila na místo sanitářky.

V prosinci 2001 se pacientka dostavila pro postupný vznik svědivého erytému v obličejí, tuhý otok horního a dolního rtu. Stav se rozvinul po stomatologickém výkonu – zhotovení dvou amalgamových výplní. Před výkonem bylo aplikováno subslničně lokální anestetikum amidové skupiny – Mepivastesin. Přibližně do 60 minut po podání anestetika se rozvinuly výše uvedené projevy. Dechovou tíseň nemocná neudávala.

V objektivním nálezu byl krevní tlak (TK) 110/70, pulz (P) 88 pravidelný, erytém v obličejí, otok horního a dolního rtu, ostatní interní nález byl v mezích normy. Aplikovali jsme intravenózně clemastin, perorálně bylo podáno 48 mg metylprednisolonu. Ústup otoků rtů nastal postupně do 30 minut po podání léčby. Spirometrické vyšetření neprokázalo bronchiální obstrukci. Během následné expektace pacientky po dobu 2 hodin nedošlo k opětovnému rozvoji alergických projevů a pacienta byla se zajišťující léčbou odeslána domů.

Z časové souvislosti bylo nepochybné, že k vyvolání reakce došlo během stomatologického výkonu. Diferenciálně diagnosticky bylo uvažováno o reakci na použité anestetikum. Reakce však byla lokalizována pouze na dutinu ústní a obličej bez systémových projevů. Vzhledem k tomu, že ošetřující stomatolog pracoval v latexových rukavicích, bylo pomýšeno i na projev přecitlivělosti na latex. Proto bylo následné vyšetření zaměřeno zejména na průkaz přecitlivělosti na latex a kukuřičnou mouku (kukuřičný škrob je plnidlo do latexových rukavic). Z vyšetření specifických IgE protilátek jsme však opět jen potvrdili alergickou vazbu na pyl jarních stromů (TX6), další specifické IgE včetně latexu a kukuřičné mouky bylo zcela negativní. S odstupem 6 týdnů od akutního alergického stavu byly provedeny prick testy (Alyostal), z nichž byl nadále středně pozitivní test na pyl jarních stromů – břízovité (4), ostatní alergeny byly negativní. Doplnili jsme prick test na latex, který byl středně pozitivní (i přes negativitu předchozího specifického IgE).

V této době jsme považovali diagnostiku za uzavřenou, pacientka sama však měla nadále podezření na inj. lokální anestetikum Mepivastesin a spojovala svůj rozvoj alergických příznaků s tímto anestetikem. Byla možnost vzniku fobie pacientky při aplikaci lokálních anestetik při dalších stomatologických výkonech, kdy se někdy mylně pokládá hyperventilace či vasovagální kolaps při dentálních výkonech za projevy anafylaxe na lokální anestetikum. Výskyt alergické reakce na lokální anestetika je v laické i odborné veřejnosti přeceňován, převažují psychomotorické reakce (viz výše) či reakce toxické, kdy se jedná o farmakologický účinek látky tzv. přídatné, například adrenalinu. Při aplikaci anestetika (s příměsí

adrenalinu) může dojít k jeho vstřebání do krevního oběhu s rozvojem charakteristického sympatikomimetického účinku (třes, palpitace, tachykardie). Pacientce jsme provedli prick test s použitým lokálním anestetikem, který byl zcela bez kožní reakce. Nemocná se též dotazovala na možnost vzniku alergické reakce na dentální materiály. Tyto reakce nebývají časného typu a pokud by pacientka na vyšetření trvala, byla by odkázána k provedení epikutánních testů (tzv. dentální panel) u dermatologa.

Vzhledem k prokázané pozitivitě na alergeny latexu jsme opět vznesli dotaz na pacientku, zda si neuvědomuje opakovaný předchozí kontakt s latexem. Nemocná si dodatečně vzpomněla, že při předchozím zaměstnání uklízečky ve zdravotnickém zařízení jí lépe vyhovovaly při úklidu „jemné rukavice“ než vlastní pryžové. Tyto tzv. „jemné rukavice“ si brala v lékařské ordinaci a nepravdělně při užití těchto rukavic pozorovala na hřbetech rukou výsev svědivých pupenů. Po změně pracovního zařazení (nyní na místě sanitářky) již po dobu 4 let tyto rukavice na pracovišti nepoužívala. Tento opomenutý údaj v anamnéze nám ozřejmil předchozí senzibilizaci latexem.

Diagnostický případ jsme uzavřeli jako akutní alergickou reakci na alergeny latexu (kontakt s latexovými rukavicemi při stomatologickém výkonu) – otok horního rtu a přilehlých partií obličeje až charakteru angioedému.

DISKUZE

Mezi příčinami způsobujícími nárůst alergie na latex jsou uváděny změny výrobní technologie, změna výchozích surovin ve smyslu využívání nových odrůd se silnějšími alergizujícími vlastnostmi a zkrácení doby mezi sklizní a výrobou, což vede k menšímu štěpení proteinů a endotoxinů. Ke zvýšenému nárůstu alergizace přispívá užití lubrikans. Dříve využívaný talek byl nahrazen kukuřičným škrobem, který sice odstranil pooperační komplikace ve smyslu častějších granulací v ráně a intraabdominálních adhezí, zato však slouží jako nosič zajišťující aerolizaci latexových proteinů. K senzibilizaci na latex přispívá i jeho kontaminace endotoxinem (lipopolysacharid stěn G-bakterií), který potencuje IgG-1 a IgE odpověď na současně podaný antigen a indukuje přesmyk syntézy imunoglobulinů k IgE třídě.

V dalších příčinách nárůstu alergie na latex je uváděn obecný nárůst atopiků v populaci (5), zvláště pacientů s alergií na potraviny a se zkříženou reaktivitou na latexové proteiny, dále obecně zvýšené množství latexu ve vzduchu v důsledku rozvinuté automobilové dopravy (6). K expozici alergenům latexu dochází kontaktem se sliznicemi (ústa, urogenitál), s kůží, inhalací nebo parenterálně.

Alergeny latexu vyvolávají I. a IV. typ imunitní odpovědi, latex může fungovat jako inhalační i jako kontaktní alergen. Klinické projevy jsou proto velmi pestré (7). IV. typ imunopatologické reakce se může klinicky projevovat jako kontaktní ekzém rukou, kontaktní vulvitida, kolpitida, stomatitida. Mezi klinické projevy I. typu imunopatologické reakce patří generalizovaná urtikarie, konjunktivitida, rinitida, astma až anafylaktický šok (8–10).

Anamnéza neodhalí všechny pacienty alergické na latex. Důležité jsou kožní prick testy standardizovanými alergeny. Mají větší klinicky výpovědní hodnotu než testy *in vitro* (EAST, CAP-FEIA, imunoblot aj.) (11). Latex specifické IgE může být negativní – ač prick test vykáže pozitivitu. Prick test se standardizovaným alergenem vykazuje vyšší senzitivitu a specifitu než testy *in vitro* (tak, jak tomu je v kazuistice č. II).

Léčba se odvíjí od klinických projevů a neliší se od léčby alergických projevů způsobených jinou příčinou. Doporučováno je dlouhodobé podávání antihistaminik, při generalizované reakci je nutné podání kortikosteroidů, bronchodilatačních preparátů, epinefrinu a hospitalizace. Od roku 1998 se objevuje ve světě specifická imunoterapie (orální, subkutánní a sublinguální) (12). Důležitá je v této souvislosti příprava rekombinantních, přesně definovaných alergenů.

Nutná jsou primárně preventivní opatření spočívající v náhradě latexu syntetickými materiály (polyvinylchlorid, neopren, styren). Zdravotnická zařízení musí být vybavena nelatexovými pomůckami a lékařské i nelékařské pomůcky obsahující latex by měly být náležitě označeny. Při lékařských výkonech je nezbytné upozornit ošetřující lékaře na výskyt latexové alergie u pacientů. Sekundárně preventivní opatření u osob s časnou reakcí hypersenzitivity spočívají v omezení latexové expozice, vybavení nelatexovými rukavicemi a pohotovostním balíčkem obsahujícím autoinjekci adrenalinu.

ZÁVĚR

Alergie na latex je důležitý celosvětový medicínský problém. Nutné je pokračovat ve výzkumu v hledání alternativních materiálů a ve zdokonalování výroby latexové gumy tak, aby se obsah senzibilizujících proteinů snížil na minimum. Alergie na latex zaujímá 5. místo v pořadí příčin anafylaktického šoku podle Evropské bílé knihy.

Zkratky

IgG	– imunoglobulin G
IgE	– imunoglobulin E
LSPP	– Lékařská služba první pomoci
P	– pulz
TK	– krevní tlak

LITERATURA

1. **Cantini, Q., Landi, S., Rizzo, L. et al.:** Latex allergy. An not rare intraoperative event. *Minerva Anesthesiol.*, 1999, 65, s. 101-107.
2. **Mazagri, R., Ventureyra, E. C. G.:** Latex allergy in neurosurgical practice. *Child's Nerv. Syst.*, 1999, 15, s. 404-407.
3. **Mazagri, R., Ventureyra, E. C. G.:** Latex allergy in spina bifida patients. *Crit. Rev. Neurosurg.*, 1999, 9, s. 189-192.
4. **Dreyfus, D. H., Fraser, B., Randolph, C. C.:** Anaphylaxis to latex in patients without identified risk factors for latex allergy. *Conn. Med.*, 2004, 68, s. 217-222.
5. **Mavale-Manuel, S., Paty, E., Scheinmann, P., de Blic, J.:** Latex allergy in children. *Arch. Pediatr.*, 2003, 10, s. 700-706.
6. **Novotná, B.:** Alergie na latex. *Alergie*, 1999, 2, s. 71-78.
7. **Hrubíško, M. et al.:** *Alergológia*. Martin, Osveta, 2003.
8. **Corwin, A. D.:** Latex allergy. *Prim. Care Update Ob/Gyns*, 2002, 9, s. 144-148.
9. **Richter, J., Jílek, D., Král, V., Pohořská, J.:** Alergie na latex. *Medicína*, 1999, 11, s. 21-22.
10. **Taylor, J. , Erkek, E.:** Latex allergy: diagnosis and management. *Dermatol. Ther.*, 2004, 17, s. 289-301.
11. **Hamilton, R. G.:** Diagnosis of natural rubber latex allergy. *Methods*, 2002, 27, s. 22-31.
12. **Tabar, A., Gomez, B., Arroabarren, E. et al.:** Perspectives in the treatment of allergy to latex: immunotherapy. *An. Sist. Sanit. Navar.*, 2003, 26 (Suppl. 2), s. 97-102.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Lukešová Š., Krčmová I. a Kopecký O. „Alergie na latex – dva kazuistické případy“

Alergie na latex (LA) se stává v posledních letech významným medicínským problémem a dosahuje epidemických rozměrů. Stává se i častou příčinou chorob z povolání (profesní bronchiální astma, profesní kontaktní alergická a generalizovaná kopřivka). LA zaujímá 5. místo v pořadí příčin anafylaxe. Vzestup LA je způsoben stále častějším používáním výrobků z latexu (odhaduje se, že je jich minimálně 40 000 druhů). Výskyt LA v běžné populaci je uváděn od 1 do 6,5 %. U atopické populace je výskyt LA několikanásobně vyšší, zvláště u polinotiků a pacientů alergických na ovoce. U žen je výskyt LA vyšší než u mužů. Vysoká prevalence LA (65 %) byla nalezena u dětí se spina bifida (meningomyelokele) a kongenitálními anomáliemi, kde roste s počtem operačních zákroků. Prevalence LA je výrazně zvýšena (30 %) a trvale se zvyšuje u zdravotníků, především u stomatologů, lékařů operačních týmů a sálových sester. Zdroje latexového alergenu pro zdravotníky představují především rukavice, katetry, dýchací okruhy, endotracheální trubice, vzduchovody, i.v. kanyly, porty, infuzní sety, implantáty, drény, ortodontické pomůcky, zátky na zkumavky. Ke zvýšenému výskytu LA vede i profesionální expozice pracovníků gumárenského průmyslu, textilního průmyslu, sanitárních a úklidových služeb, pracovníků v potravinářství, při výrobě hraček, zdravotnických a kosmetických potřeb a všech osob využívajících pryžové ochranné pomůcky. V běžném životě jsou zdrojem latexového alergenu kondomy, balóny, drt pneumatik (latexové částice se uvolňují při tření pneumatik o povrch vozovky), šidítka a savičky pro kojence, hračky, pláště do deště, boty a řada dalších výrobků (1, 2).

HISTORIE

Přírodní latexovou šťávu a výrobky z ní využívali již Mayové. Od nich pochází i název kaučuk podle „stromu ztrácejícího slzy“ Caa-o-chu. Do Evropy dovezl kaučukovou hmotu z Haiti Kolumbus a na začátku 17. století ji znovu objevili Španělé a nazvali latexem (latinsky tekutina). Až na začátku 19. století však začal být latex využíván k výrobě galoší, poštovních brašen a pryže. Moderní éra latexu nastává v polovině 19. století, kdy Ch. Goodyear objevil vulkanizaci a G. B. Dunlop patentoval výrobu pneumatik. Brzy nato byly založeny plantáže ve východní Indii. Před 1. světovou válkou se německým chemikům zdařila syntetická příprava kaučuku (1).

ZDROJE LATEXU A LATEXOVÉ ALERGENY

Přírodní kaučuk je zpracovaná mléčná šťáva (latex) kaučukovníku brazilského *Hevea brasiliensis*. Latexové mléko se získává nařezáním jeho kůry a sbírá se do šálků přímo na plantáži; odtud se převáží do továrny, kde se zpracovává. Přidáním celé řady chemikálií se procesem vulkanizace docílí žádaných vlastností pryže. Latex je produkt specializovaných mlékovodných buněk. Obsahuje velké množství složek, které mají schopnost vázat se s IgE přítomným v séru pacientů postižených LA. V přírodním kaučuku bylo objeveno přes 150 polypeptidů a více než 35 z nich může působit jako alergen. Hlavní latexové alergeny byly definovány jako peptidy, na které více než 50 % populace přecitlivělé na latex, odpovídá tvorbou specifických IgE protilátek. Zatím je známo 12 hlavních alergenů (*Hev b 1 – Hev b 12*) (1, 3).

CESTY EXPOZICE A KLINICKÉ PROJEVY

Latex vstupuje do těla kontaktem se sliznicemi (ústa, urogenitální trakt), kontaktem s kůží, inhalací nebo parenterálně (i.v. sety). Klinické projevy představují kontaktní nebo generalizovanou urtikárii, angioedém, konjunktivitidu, rinitidu, bronchiální astma až anafylaktický šok. Typickým příznakem LA po perorální aplikaci, po kontaktu s rukavicí, po vaginální expozici (kondom) nebo po rektálním vyšetření je silná svědivost a otok sliznic. U pacientů s LA nacházíme zkříženou klinickou nebo sérologickou reaktivitu k potravinovým alergenům. Asociace mezi alergií na latex a hyperreaktivitou na avokádo, banán, kaštan, kiwi, papáju, brambor, broskev, grep, fík, pomeranč, rajče, meloun, burský ořech, meruňku, nektarinku a pohanku se nazývá „*latex-fruit*“ syndrom (2, 3). Projevy LA na kůži je nutno odlišit od kontaktního alergického ekzému vyvolaného chemikáliemi používanými při výrobě pryže jako aditiva (antioxidanty, které chrání pryž před předčasným stárnutím a akcelerátory vulkanizace). Kontaktní alergický ekzém je představitelem buňkami zprostředkované alergické reakce, zatímco LA je časná reakce zprostředkovaná IgE, ale účastnit se může i IV. typ imunopatologické odpovědi.

MUDr. Štěpánka Čapková
Kožní ambulance, Dětská poliklinika FNM
150 06 Praha 5, V Úvalu 84
fax: 224 438 272, e-mail: stepanka.capkova@lfmotol.cuni.cz

ALERGIE NA LATEX – DVA KAZUISTICKÉ PŘÍPADY

Publikovány jsou dva velmi dobře vybrané zcela typické případy LA. Prvá pacientka s rodinnou i osobní pozitivní atopickou anamnézou. K senzibilizaci na latex došlo pravděpodobně při gynekologickém vyšetření kontaktem s latexovou rukavicí. Po dalším kontaktu s latexem (gynekologické vyšetření s odstupem roku) došlo k posílení alergické reakce a rozvinutí anafylaktické reakce. Kožní prick testy odhalily 3. stupeň reaktivity na latex. Hodnota specifického IgE proti latexu byla vyšší. Druhá pacientka též s atopií v rodině, sama také atopička (alergická rinokonjunktivitida). V osobní anamnéze navíc léková alergie a kontaktní alergická reakce na kovy. K senzibilizaci na latex došlo při práci uklízečky v latexových rukavicích, které přechodně používala. LA se nejprve projevovala jako kontaktní alergická kopřivka na hřbetech rukou. Po 4 letech při stomatologickém vyšetření (stomatolog pracoval v latexových rukavicích) došlo k akutní alergické reakci s erytémem v obličeji a otokem horního i dolního rtu. Specifický IgE proti latexu a kukuřičné mouce byl negativní. Prick test na latex byl středně pozitivní.

Autoři v diskuzi upozorňují na nárůst alergie na latex, vysvětlují příčiny tohoto jevu a rozebírají nutnost primárních a sekundárních preventivních opatření při LA. Práce je přehledná a svým zaměřením velmi vhodná k publikaci v Časopisu lékařů českých. Alergie na latex se stala důležitým celosvětovým problémem a je nutné, aby se s pestrým klinickým obrazem, léčbou a prevencí seznámili lékaři všech odborností.

DISKUZE

Ve světě – především v USA – probíhá široká osvětová kampaň pro zdravotníky, ohrožené osoby a rodiče ohrožených dětí, která má za cíl zvýšit informovanost o této problematice. Patří sem i snaha o uspořádání zdravotnických zařízení a jejich provozu k co nejuplněnější redukci rizika expozice latexu („latex free hospitals“) a úprava operačních sálů pro rizikové pacienty. Rovněž resuscitační režim pacientů s LA a systémovou reakcí by měl být zaručen „latex free“ postupem. Akce jako „latex free school“ a „latex free indoor“ získala už v zahraničí četné příznivce. U nás máme v tomto směru zatím velké rezervy, stejně jako v osvětě odborníků a v informovanosti novinářské obce (1).

Otázky na latexovou alergii by se měly stát rutinní součástí anamnézy již na úrovni primární péče (zejména u praktických lékařů). Na latexovou alergii pomýšlíme především u rizikových skupin (zdravotníci, pacienti s mnohočetnými operacemi a instrumentálním vyšetřením, zaměstnanci kaučukového průmyslu). Při podezření na LA následuje provedení kožních testů (prick-testy) standardizovanými alergeny. Tyto testy jsou citlivější než testy *in vitro*, které mají různou senzitivitu a specifitu. Pacienti s vysoce rizikových skupin by měli být včas rozpoznáni a diagnosticky testováni, zvláště před lékařskými výkony, kde se předpokládá latexová expozice. Pacienti s anamnézou jakékoli alergické reakce I. typu by měli preventivně omezit latexovou expozici. Zdravotnická zařízení by měla být připravena na péči o pacienty s LA (dostupnost nelatexových pomůcek a vhodné protokoly péče o tyto pacienty). Lékařské pomůcky i nelékařské výrobky s obsahem latexu by měly být označeny. Pro zdravotníky ohrožené LA je třeba zajistit nepraškové a nelatexové výrobky. Náhrada je možná syntetickými materiály, jako je polyvinylchlorid, neopren nebo styren (2, 4).

ZÁVĚR

Je nesporné, že se s alergickými reakcemi na latex a jeho složky budeme setkávat stále častěji. Mírné klinické projevy jsou zatím často bagatelizovány a nesprávně diagnostikovány. Je ovšem třeba upozornit, že minimálně 25 % populace s pozitivním kožním testem na latex, nemusí mít zřejmé klinické projevy LA. Pokud nechceme zaostat za světem v prevenci a léčebném přístupu k problematice LA, bude nutné zahájit širokou osvětovou kampaň (především mezi zdravotníky) vedoucí ke snížení tohoto rizika (1, 4).

LITERATURA

1. Richter, J., Jílek, D., Král, V., Pohořská, J.: Alergie na latex. *Medicína*, 1999, 11, s. 21-22.
2. Špičák, V., Panzner, P. et al.: *Alergologie*. Praha, Galén, 2004.
3. Fink, J. N.: Latex Allergy. *ACI International*, 2002, 14, s. 273-275.
4. Charous, B. L. et al.: Natural rubber latex allergy after 12 years: Recommendations and perspectives. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2002, 109, s. 31-34.

Imiquimod a léčení bazocelulárního karcinomu kůže

Imiquimod je modulator imunitní reakce, který je účinný při léčení bazaliomu, a to souvisí s indukci interferonu INF α , který při intralezio-

nální aplikaci zvyšuje apoptózu bazaliomových buněk. Autoři si to ověřili v pokusu i významně sníženou expresí Bcl-2. Přítom nebyly nalezeny změny v expresi p53 a Ki67, což naznačuje cestu, kterou Imiquimod účinkuje.

Literatura:

Vidal, D. et al.: Efficacy of imiquimod for the expression of Bcl-2, Ki67, p53 and basal cell apoptosis. *Br. J. Dermatol.*, 2004, 151, s. 656-662.

P. Barták

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Čeští lékaři a Světový den bez tabáku – 31. května 2005

Králíková E.

Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

WHO vyhláší každoročně 31. květen Světovým dnem bez tabáku, letos na téma Zdravotníci a kontrola tabáku. Upozorňuje tak na nutnost prevence a účinné léčby pandemie závislosti na tabáku. Právě v léčbě je role lékařů nezastupitelná. V České republice byla při této příležitosti publikována doporučení léčby dvaceti odborných společností, česká verze databáze www.treatobacco.net a podpora všech sedmi lékařských fakult Etickému kodexu kontroly tabáku pod záštitou ČLS JEP.

Klíčová slova: závislost na tabáku, Světový den bez tabáku, doporučení léčby.

SUMMARY

Králíková E.: Czech Medical Doctors and World No Tobacco Day on May 31, 2005

WHO declares the 31st May each year as the World No Tobacco Day. This year „Health Professionals and Tobacco Control“ paid attention to prevention and effective treatment of the pandemic of tobacco dependence. Concerning the treatment, the role of physicians is crucial. At this occasion and in cooperation with the Czech Medical Association J.E.P. new treatment guidelines were published, support of all seven Medical Faculties to the Code of Practice in Tobacco Control was declared and the Czech version of the database www.treatobacco.net was introduced.

Key words: tobacco dependence, World No Tobacco Day, treatment guidelines.

Kr.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 646–647.

Kontrola tabáku je prioritou WHO (Světové zdravotnické organizace) – pandemie, která bude letos příčinou 5 milionů předčasných úmrtí, si nepochybně tuto pozornost zaslouží. Mimo jiné vyhláší WHO poslední květnový den každoročně Světovým dnem bez tabáku. Vždy má také motto – letos to byli právě zdravotníci: „Health professionals and tobacco control“, tedy sestry, lékárníci a všichni další, především však lékaři a kontrola tabáku.

NĚKOLIK POZNÁMEK K HISTORII TABÁKOVÉ EPIDEMIE A JEJÍ LÉČBY

V roce 1950 byla poprvé prokázána souvislost mezi kouřením a rakovinou plic u mužů (ženy tehdy nekouřily dostatečně dlouho). Mezi lety 1950–1975 se formoval názor, že lékaři by mohli zlepšit zdraví pacientů tím, že jim pomohou přestat kouřit. V letech 1975–1985 vznikaly databáze – dobře vedené klinické studie jasně prokázaly jedinečnou a významnou roli lékaře při odvykání kouření. V rozmezí let 1985–1990 vznikl krátký strukturovaný rozhovor pro potřeby lékaře, systematické vzdělávání lékařů a vznikaly programy pro ordinace a jejich personál k propagaci odvykání kouření a účinné pomoci.

Závislost na tabáku je samostatnou jednotkou v MKN-10, diagnóza F 17, od roku 1992. Po roce 1990 až po současnost se objevuje široká aktivita lékařů v odvykání kouření, implementace vzdělávacích a intervenčních programů pro použití lékařů a roste role lékařů v léčbě závislosti na tabáku.

Klíčový zlom v průběhu tabákové epidemie může představovat přijetí Rámcové úmluvy o kontrole tabáku WHO (2003) 192 člen-

skými státy po pěti letech vyjednávání. Je to první právně závazný dokument v historii WHO, shrnující základní body minimální kontroly tabáku na národní i mezinárodní úrovni. Pokud jde o léčbu, článek 14 říká: Prevence a léčba závislosti na tabáku má být součástí zdravotních systémů a má být dostupná všem kuřákům (tedy lékařů za ni mají být placeni a farmakoterapie má být pacientům hrazena – logicky alespoň jeden lék v každé skupině, v případě F 17 máme na trhu dva: nikotin a bupropion).

DOPORUČNÍ LÉČBY ZÁVISLOSTI NA TABÁKU

Při příležitosti Světového dne bez tabáku vydala Pracovní skupina pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku Doporučení léčby závislosti na tabáku (dle WHO a dalších, Čas. Lék. čes., 144, 2005, s. 327–333), na nichž se shodli zástupci 20 odborných společností a která mají základní tři doporučení:

- **krátká strukturovaná intervence** (3–5 minut) – každý lékař při každém kontaktu s kouřícím pacientem;
- **intenzivní terapie ve specializovaných centrech**, kam lze doporučit pacienty, kteří chtějí přestat (zejména od praktických lékařů a dalších lékařů první linie). U nás zatím jen 5, výhledově 11 Center léčby závislosti na tabáku, která vznikají v rámci projektu s podporou MZ ČR při fakultních nemocnicích (www.clzt.cz). Tato léčba zahrnuje skríninkové vyšetření (cca 60–90 minut), vstupní intervenci (cca 60–90 minut, formou individuální diagnostiky i skupinového sezení) a cca 5 nebo více kontrolních návštěv během roku;
- **Farmakoterapie** (nikotin a/nebo bupropion) je indikována pro kuřáky závislé na nikotinu (kouří denně 10 a víc cigaret a po

MUDr. Eva Králíková, CSc.

Pracovní skupina pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku ČLS JEP

128 00 Praha 2, Studničkova 7

e-mail: eva.kralikova@lf1.cuni.cz

probuzení si do hodiny zapalují), zdvojnásobuje úspěšnost, je-li užívána nejméně 2 měsíce, a to v dostatečné dávce.

Stejná doporučení uvádí i databáze WHO + Society for Research on Nicotine and Tobacco na www.treatobacco.net, kde se při příležitosti Světového dne bez tabáku WHO 2005 stala čeština 11. jazykem, v němž je k dispozici cca 100 stran textu.

Tyto aktivity byly předmětem tiskové konference České lékařské společnosti (prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.) a České kanceláře WHO (MUDr. Alena Štefllová), kde publikovaná Doporučení i Časopis lékařů českých a v něm publikované práce na téma závislosti na tabáku za poslední dva roky představil jeho šéfredaktor doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.

Zástupci dvou lékařských fakult (prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, a prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.) oznámili, že všech 7 našich fakult přijalo Etický kodex kontroly tabáku pro profesní organizace zdravotníků, na němž se pod záštitou WHO shodlo 29 mezinárodních organizací (Etický kodex lze vyhledat například na www.cls.cz). MUDr. Michal Miovský, Ph.D. představil nový obor Adiktologie, který bude na 1. LF UK přednášen v rámci nově akreditovaného bakalářského studijního programu adiktologie, který je zaměřen jak na legální, tak na nelegální drogy, a tedy i na závislost na tabáku.

Každoročně uděluje WHO při příležitosti tohoto dne také spe-

ciální ocenění. Tentokrát byla recipientem organizace, nominovaná Českou lékařskou společností – prof. Blahoš podpořil nominaci World Medical Association a cenu dostalo Tobacco Control Resource Centre při British Medical Association, které má na svém kontě řadu aktivit mezi lékaři na mezinárodní úrovni a jehož stránky jsou cenným zdrojem odborných informací o kouření, například publikace o vlivu na reprodukci nebo o pasivním kouření, vše je volně ke stažení na www.doctorsandtobacco.org

Na závěr dovolte osobní poznámku: 31. května mne nejmenovaná redaktorka nejmenovaného média zvala do studia. Domnívala jsem se, že je to právě kvůli Světovému dni bez tabáku. Redaktorka však chtěla diskutovat o Švédsku, kde se od 1. června nekouří v žádných veřejných prostorách včetně restaurací. „A jaký, že jste říkala, že to je dneska den? Bez padáku??“, zeptala se nakonec ...

A to mne vlastně inspirovalo k napsání tohoto článku.

Ačkoli letos k této příležitosti proběhlo několik tiskovek a publikovali jsme řadu informací, budeme se asi příští rok muset snažit mnohem víc.

Zkratky

WHO – Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

Centrum pro adiktologii Psychiatrické kliniky

1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze ve spolupráci s partnery

organizují ve dnech 28.– 29. listopadu v Praze,
v budově Magistrátu hl. m. Prahy, Praha 1, Mariánské náměstí 2

II. ročník celostátní konference Primární prevence rizikového chování „Lesk a bída primární prevence“

Konference navazuje na předchozí úspěšný první ročník pořádaný v loňském roce. První den konference bude zaměřen na společnou obecnější část, koncepčních předpokladů pro úspěšnou primární prevenci. Druhý den jednání bude zaměřen prakticky, s alternativní volbou na jednotlivá témata konference.

Tematický důraz bude druhý den kladen především na ukázky tzv. dobré praxe a diskuzi o aktuálních problémech primární prevence. Samotný podtitul „Lesk a bída“ má vybědnout a provokovat k zamyšlení nad tím, co vše se v primární prevenci nedaří (nebo co vše vytváří dojem, že se to daří, ale není tomu tak) a co se naopak skutečně podařilo a kde máme důvod ke spokojenosti.

Cílem konference je využít ohlédnutí do minulosti a reflexi současnosti jako odrazového můstku pro diskuzi nad tím, kam a jakým způsobem by se měla primární prevence rizikového chování ubírat v budoucnu.

Hlavní tematické bloky konference:

- agrese a šikana,
- rizikové sporty a rizikové chování v dopravě,
- poruchy příjmu potravy,
- rasismus a xenofobie,
- negativní působení sekt,
- sexuální rizikové chování,
- závislostní chování (adiktologie).

Aktuální informace a přihlášky naleznete na: www.adiktologie.cz

Uzávěrka přihlášek je 31. října 2005.

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

Z histórie endokrinológie: reminiscencia okolností objavovania hormónov adrenokortexu

¹Pura M.*, ²Kreze A., jr.

¹Národný endokrinologický a diabetologický ústav – endokrinologické oddelenie, Lubochňa, SR
²II. interní oddělení a endokrinologická ambulance FN Bulovka, Praha

SÚHRN

Autori sa v článku venujú kľúčovým udalostiam v histórii objavovania hormónov kôry nadobličiek. Na experimentálnej úrovni bola prvým príspevkom príprava nadobličkového extraktu kortínu, ktorý predlžoval život adrenalectomovaných zvierat a mal priaznivé účinky u pacientov s Addisonovou chorobou (AD). Išlo o zmes zlúčenín zložených z uhlíka, vodíka a kyslíka, patriacich do skupiny steroidov. Z týchto deoxycortikosterón ovplyvňoval metabolizmus minerálov, zlúčeniny označené Kendallom ako látka *A*, *B*, *E*, a *F* ovplyvňovali metabolizmus cukrov a bielkovín. V roku 1929 Dr. Hench postrehol, že u pacienta s reumatoidnou artritídou (RA), u ktorého sa vyvinula žltáčka, ustúpila bolestivá symptomatológia, v roce 1931 zaznamenal priaznivé účinky tehotnosti na priebeh RA. Predpokladal, že symptómy RA ustúpili vplyvom prítomnosti rovnakej substancie (látka *X*). V roku 1941 sa záujem sústredil na látku *A*, táto však nemala skoro žiadny vplyv u pacientov s AD. Látka *E* bola prvýkrát s úspechom podaná pacientom s AD a RA v roku 1948. Pre podobnosť s vitamínom E premenovali Kendall s Henchom látku *E* na kortizon. Následne sa potvrdilo, že konečným produktom kôry nadobličiek je Kendallova látka *F* (hydrokortizon). Ocenením práce skupín bolo udelenie Nobelovej ceny Edwardovi Kendallovi, Tadeuszovi Reichsteinovi a Philipovi Henchovi v roku 1950.

Kľúčové slová: história, hormóny, nadobličky, kortex, Nobelova cena.

SUMMARY

Pura M., Kreze A., Jr.: From the History of Endocrinology: Reminiscence of the Discovery of Adrenocortical Hormones
In the article authors describe the milestones in history of discoveries of the adrenocortical hormones. Preparation of the adrenal extract cortine was the first experimental contribution. Cortine prolonged life of animals whose adrenals have been removed and had beneficial effects in patients with Addison disease (AD). It was mixture of compounds comprising carbon, hydrogen and oxygen that belong to the steroids. From those deoxycorticosterone had impact on mineral metabolism, substances that Kendall termed as compounds *A*, *B*, *E*, and *F* influenced metabolism of saccharides and proteins. In 1929 Dr. Hench had observed that the painful symptoms of rheumatoid arthritis (RA) were relieved in a patient who developed jaundice and in 1931 he remarked favourable effects of pregnancy to the course of RA. He suggested that some agent (substance *X*) was present during jaundice and in pregnancy through that the symptoms of RA were relieved. In 1941 interest concerned to the compound *A*, however, this was almost ineffective in patients with AD. In 1948 compound *E* was successfully administered to patients with AD and RA for the first time. Concerning the relation between vitamin E Kendall and Hench gave compound *E* distinctive name cortisone. Consequently it was confirmed that compound *F* (hydrocortisone) is the final product of the adrenal cortex. Appreciating the work of the most significant groups was awarding the Nobel Prize to Edward Kendall, Tadeusz Reichstein and Philip Hench in 1950.

Key words: history, hormones, adrenal, cortex, Nobel Prize.

Pu.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 648–650.

„...Dr. Hench, Professor Kendall, and Professor Reichstein. The Caroline Institute has decided to award this year's Nobel Prize in Physiology or Medicine to you jointly, for your discoveries regarding the hormones of the adrenal cortex, their structure, and biological effects...“

G. L.

Vydanie Addisonovej práce v roku 1855 (1, 2) viedlo k rozsiahlym experimentom na zvieratách, pri ktorých vyšlo najavo, že odstránenie nadobličiek rýchlo vedie k uhynutiu zvierat za symptomatológie pripomínajúcej Addisonovu chorobu (AD) (3). Ďalším krokom bola preto pochopiteľne snaha o získanie aktívnej látky

z nadobličiek, ktorej chýbanie by mohlo mať súvislosť s príznakmi adrenálnej insuficiencie (AI). V roku 1893 George Oliver a Edward Albert Schäfer v Londýne a nezávisle od nich históriou opomínaní Napoleon Cybulski a Ladislaus Szymonowicz v Krakove (4) dokázali, že injekcia vodného výťažku z nadobličiek má výrazné účinky. V priebehu niekoľkých rokov sa z tohto výťažku podarilo izolovať adrenalín, bolo určené jeho chemické zloženie a úspešná bola aj jeho umelá syntéza. Ako sa však ukázalo, išlo o slepú cestu v histórii výskumu AD. Adrenalín totiž úplne zlyhal, keď nedokázal

*Autor je externý doktorand Jesseniovej Lekárskej Fakulty v Martine Univerzity Komenského s témou „Novšie možnosti diagnostiky a liečby primárnej adrenálnej insuficiencie“

zabrániť symptómom AI po odstránení nadobličiek. Vysvetlenie, že vitálne dôležitá je kôra a nie dreň nadobličky, podali experimentálnymi dôkazmi Arthur Biedl a iní (3).

História objavovania hormónov kôry nadobličiek a ich účinku sa odvíjala paralelne na experimentálnej aj klinickej úrovni. Na poli experimentálnej fyziológie boli prvými príspevkami práce viacerých amerických skupín. V roku 1927 skupina Franka A. Hartmana v Buffale, v roku 1929 George N. Stewart a Julius M. Rogoff a Wilbur W. Swingle s Josephom J. Pfiffnerom na Princetonskej univerzite pripravili extrakt z kôry nadobličiek a nazvali ho *kortín*. Tento predlžoval život adrenaletomovaných zvierat a takisto mal aj priaznivé účinky u pacientov s AD (3, 5).

Izolácia *kortínu* si vyžadovala spojené úsilie viacerých výskumných pracovísk a vedcov. Medzi nimi vynikali Wintersteiner a Pfiffner v Princetone, Edward Calvin Kendall¹ na Mayo Clinic v Rochestri a Tadeusz Reichstein² v Bazileji. Už v 1934 Kendallova skupina pripravila nadobličkový extrakt, o ktorom si mysleli, že ide o čistý *kortín* v kryštalickej forme. Zistili, že obsahuje uhlík, vodík, kyslík, a uviedli jeho empirický vzorec. Nasledujúce experimenty však jasne dokázali, že v skutočnosti pripravili zmes rôznych látok podobnej štruktúry, patriacich do skupiny steroidov. Práca Kendalla a jeho spolupracovníkov predstavovala iba prvé kroky v kryštalizácii celej série látok *kortínu* (3). V priebehu nasledujúcich rokov bol počet identifikovaných látok okolo dvadsať a v roku 1950 ich bolo známych už tridsať.

Ukázalo sa, že vplyv na adrenaletomované zvieratá má asi šesť zlúčenín. Z týchto deoxykortikosterón (DOC) ovplyvňoval metabolizmus sodíka, draslíka, chloridov a vody, ale minimálne vplýval na svalovú aktivitu a metabolizmus sacharidov a proteínov. Naopak zlúčeniny označené Kendallom ako látka *A*, *B*, *E*, a *F* mali malý efekt na metabolizmus elektrolytov, ale výrazne ovplyvňovali metabolizmus cukrov a bielkovín. Tieto steroidy obsahovali dvojitzú väzbu blízku ketónom. Ak sa dvojitzá väzba odstránila, fyziologická aktivita zanikla. Týmto pádom sa pozornosť upriamila práve na látky *A*, *B*, *E*, a *F*. Ostatné inaktívne látky s veľmi podobnými štruktúrami boli pravdepodobne medzistupňami alebo konvertovanými produktmi aktívnych hormónov (3). Ďalší postup výskumu však výrazne limitovali obmedzené finančné prostriedky.

Situácia sa náhle a úplne zmenila v októbri roku 1941. Tieň vojny sa približoval a lekárske sekcie armády a námorníctva USA sa obrátili na National Research Council s požiadavkou na dostupnosť hormónov adrenokortexu (5). Dôvodom bol fakt, že mali vedomosti o čiastočných výsledkoch výskumu. Z týchto boli pre vojenské autority zaujímavé údaje o tom, že hormóny nadobličiek budú možno užitočné pri traumách vrátane popálenín a pri niektorých typoch infekcií. Výsledkom záujmu armády o hormóny nadobličiek bol podstatný finančný prílev do výskumných laboratórií a National Research Council zorganizoval konferenciu zainteresovaných vedcov, na ktorej bol dohodnutý postup vo výskume a príprave hormónov adrenokortexu (5).

V roku 1941 sa záujem sústredil na látku *A*. Dôvodom bolo, že zo štyroch vyššie uvedených biologicky aktívnych látok mala látka *A* najjednoduchšiu chemickú štruktúru. Až o tri roky bolo možné, aby Dr. Randall G. Sprague a jeho spolupracovníci na Mayo Clinic podali látku *A* pacientovi s AD. Výsledky boli prekvapením a veľkým sklamaním – látka *A* nemala skoro žiadny vplyv ani na subjektívne ťažkosti ani objektívne symptómy AD.

V tom istom roku ako začínali práce fyziológov, teda v roku 1929, si Dr. Philip Showalter Hench³ všimol, že u pacienta s reumatoidnou artritídou (RA), u ktorého sa vyvinula žltáčka, ustúpila bolestivá

symptomatológia. V 1931 postrehol priaznivé účinky tehotnosti na priebeh RA (3, 5). Predpokladal, že počas žltáčky aj počas tehotenstva symptómy RA ustúpili vplyvom prítomnosti rovnakej substancie (látka *X*). Hoci úmysel vyskúšať látku *E* u pacientov s RA mal Hench už v januári 1941, muselo uplynúť takmer osem rokov, kým bola látka *E* dostupná v množstvách umožňujúcich jej použitie v klinickej medicíne (5, 6). Namiesto nedostupnej látky *E* podali Hench a jeho spolupracovník Charles H. Slocumb v roku 1941 trom pacientom s RA extrakt adrenokortexu *kortín*, avšak bez výraznejších výsledkov. V priebehu rokov 1941–1942 a 1946–1948 vyvolali u niekoľkých dobrovoľníkov s RA žltáčku perorálnym podaním laktófenínu (6), čo síce viedlo k prechodným remisiám, ale látku za ne zodpovednú sa im identifikovať nepodarilo.

Po neuspokojivých výsledkom s látkou *A* prebiehali pokusy o konverziu zlúčeniny štruktúrou blízku látku *A* na látku *E*. Túto ako prvý úspešne previedol Dr. Lewis H. Sarett vo výskumnom laboratóriu firmy Merck a v lete roku 1947 už bolo jasné, že čoskoro bude dostupná praktická metóda výroby látky *E*. Prvých niekoľko gramov látky *E* sa objavilo v máji 1948 (5).

V priebehu leta roku 1948 bola látka *E* po prvýkrát podaná pacientovi s AD a výsledky boli povzbudivé – došlo k výraznému zlepšeniu stavu pacienta. Preto sa Kendall and Hench rozhodli použiť látku *E* po prvýkrát u pacienta s RA. Dňa 21. 9. 1948 Charles H. Slocumb podal 100 mg kryštalickej suspenzie látky *E* pacientovi s RA vo forme i.m. injekcie. V priebehu troch dní podávania sa stav pacienta výrazne zlepšil a zlepšoval sa, až kým sa denná dávka neznižila na 25 mg. V priebehu nasledujúcich siedmich mesiacov Dr. Howard F. Polley, ďalší spolupracovník Dr. Hencha, podal látku *E* viacerým pacientom s RA a s reumatickou horúčkou. Prvé výsledky o pozitívnom vplyve látky *E* v zmysle dramatickej úpravy klinického stavu RA publikovali Hench, Kendall, Slocumb a Polley v apríli 1949 v *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* v článku s názvom *The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-II-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. (Preliminary Report)* (6). Pre podobnosť s vitamínom E premenovali Kendall s Henchom látku *E* na *kortizon* (6).

Dlhé roky iba málo ľudí verilo, že akýkoľvek produkt adrenokortexu by sa mohol uplatniť v klinickej praxi inak ako v liečbe relatívne malého počtu pacientov s AD. Na základe týchto okolností nie je prekvapujúce, že farmaceutické spoločnosti sa nezapájali o komerčné využitie hormónov kôry nadobličiek. Dôkaz toho, že kortizon nájde široké uplatnenie pri RA, reumatickej horúčke a systémových ochoreniach spojiva bol pre mnohých prekvapením. Dovtedy nikto nedokázal, že extrakt z kôry nadobličiek môže vplývať na tieto ochorenia. Pre jeho nezvyčajnú fyziologickú aktivitu, ktorá sa nespájala so žiadnou známou funkciou kôry nadobličiek, bola tendencia hľadiť na kortizon nie ako na hormón adrenokortexu, ale skôr ako na farmakologický prostriedok zo skupiny steroidov (5). Následne sa definitívne potvrdilo, že konečným produktom kôry nadobličiek je Kendallova látka *F* (hydrokortizon) (5).

Pokrok vo výrobe kortizonu je možné ilustrovať na jeho cene. V júli roku 1949 bola cena 200 dolárov (USD) za gram. Od januára roku 1950 sa cena znížila päťkrát – na 150; 135; 95; 50 a dňa 1. 11. 1950 na 35 USD. Od tohto dňa bol kortizon všeobecne dostupný americkým lekárom (5).

Ocenením práce skupín s najvýraznejším prínosom vo výskume hormónov adrenokortexu bolo udelenie Nobelovej ceny Kendallovi, Reichsteinovi a Henchovi v roku 1950. Slávnosť

¹Edward Calvin Kendall (8. 3. 1886 – 4. 5. 1972)

²Tadeusz Reichstein (20. 7. 1897 – 1. 8. 1996), pôvodom Poliak, narodený vo Wlowlawku

³Philip Showalter Hench (28. 2. 1896 – 30. 3. 1965)

ceremoniá v tomto roku mala zvláštnu atmosféru. Keďže bola pripomienkou 50. výročia udeľovania Nobelových cien, pozvania na slávnosť boli rozposlané každému z takmer stovky žijúcich laureátov z predchádzajúcich rokov. Z týchto sa ich dostavilo 25. Televízni technici testovali aparatúru pripravenú na prvé verejné predvedenie televízie vo Švédsku (7). Väčšina laureátov videla televíziu pravdepodobne po prvý raz v živote a boli fascinovaní, keď videli samých seba na obrazovkách. Medzi nimi boli aj laureáti fyziky, z ktorých niektorí možno objavili základné princípy uplatňujúce sa v rádiu a televízii. Kuriózne je, že Hench sa stretol s Reichsteinom po prvýkrát v živote až na slávnostnom ceremoniáli v Štokholme (7). Lietadlo, ktorým letel do Štokholmu profesor Reichstein, malo pre zlé počasie meškanie a spolu so svojou dcérou dorazili iba jednu hodinu pred zahájením slávnosti. Ďalšie lietadlo, na palube ktorého bola Reichstenova manželka, sa muselo vrátiť, a tak žiaľ o ceremóniu prišla. Nepočula tak uvádzaciu reč profesora Liljestranda, ukončenú slovami: „... Dr. Hench, Professor Kendall, and Professor Reichstein ... I have the honour of asking you to accept the Nobel Prize for 1950 from the hands of His Gracious Majesty the King.“ (3).

Skratky

AD – Addisonova choroba
AI – adrenálna insuficiencia

DOC – deoxykortikosterón
RA – reumatoidná artritída

LITERATÚRA

1. **Addison, T.:** On the constitutional and effects of disease of the suprarenal capsules. London, Samuel Highley, 1855.
2. **Pura, M., Chladná, Z.:** Z histórie endokrinológie: Kto a kedy vlastne prvý popísal adrenálnu insuficienciu? Čas. Léč. čes., 2004, 143, s. 350 až 351.
3. **Liljestrand, G.:** The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1950. Presentation Speech, 1950-12-11 [online]. The Nobel Foundation, 1997 [cit. 2004-01-04]. Dostupné na: <http://www.nobel.se/medicine/laureates/1950/index.html>
4. **Carmichael, S. W.:** A history of the adrenal medulla [online]. Rochester: The chromaffin cell home page [cit. 2003-10-14]. Dostupné na: <http://webpages.ull.es/users/fiscsb12/Chromaffin Cell/History.html>
5. **Kendall, E. C.:** The development of cortisone as a therapeutic agent. Nobel Lecture 1950-12-11 [online]. The Nobel Foundation, 1997 [cit. 2004-01-04]. Dostupné na: <http://www.nobel.se/medicine/laureates/1950/kendall-lecture.html>
6. **Hench, P. S.:** The reversibility of certain rheumatic and non-rheumatic conditions by the use of cortisone or of the pituitary adrenocorticotrophic hormone. Nobel Lecture 1950-12-11 [online]. The Nobel Foundation, 1997 [cit. 2004-01-04]. Dostupné na: <http://www.nobel.se/medicine/laureates/1950/hench-lecture.html>
7. **Hench, P. S.:** Reminiscences of the Nobel Festival, 1950. Mayo Clin Proc., 1951, 26, s. 417-437.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Pura M., Kreze A. Jr. „Z historie endokrinologie: reminiscencia okolností objavovania hormónov adrenokortexu“

Je zaujímavé pripomenout si, jak dlouho trvaly objevy životně důležitých substancí, jakými byly v tomto případě kortizon a kortizol. Od publikace Addisonovy práce v roku 1855 uběhlo téměř 100 let do chvíle, kdy byly hormony kůry nadledvin izolovány, stanovena jejich struktura a byly syntetizovány. Zavedení glukokortikoidů do klinické praxe pak bezprostředně následovalo, protože v době syntetizování kortikoidů již byly z předchozích experimentů známy jejich protizánětlivé a některé další účinky (1). Práce Longa et al. z roku 1940 (2) ukázala, že glukokortikoidy stimulují glukoneogenezi z aminokyselin uvolněných při katabolizmu proteinů, snižují oxidaci glukózy a mohou vyvolat steroidní diabetes mellitus. Podobně Ingle prokázal sníženou utilizaci glukózy a inzulínovou rezistenci při podávání glukokortikoidů (3). Dále byl již od doby Addisona, který poukázal na zmnožení „bíých částic“ v krvi jednoho ze svých pacientů s hypokortikalizmem, pozorován vztah mezi glukokortikoidy a lymfatickou tkání. V roce 1895 bylo popsáno zvětšení thymu u addisonika (4) a v roce 1936 Hans Selye poukázal na zprostředkující vliv nadledvin na atrofii thymu při onemocnění nebo jiném stresu. Tento účinek byl následně reprodukován s výtažky nadledvin a čistými glukokortikoidy.

Důkazy prokazující těsný vztah mezi stresem a kortikoidy se začaly objevovat ve 30. letech minulého století. Byla pozorována zvýšená sekrece kortikoidů ve stresu a ochranný vliv extraktů nadledvin před stresem. Hlavním protagonistou výzkumu v této oblasti byl Hans Selye, který formuloval své teorie o stresu ve 30. a 40. letech.

Přelomovým objevem při studiu účinků kortikoidů byl objev Henche a spolupracovníků (5), kteří ukázali silný protizánětlivý účinek kortizonu s dramatickým zlepšením stavu pacientů s revmatoidní artritidou. Padesátá léta minulého století pak byla svědky široké aplikace kortikoidů jako „záračných léků“ a vývoje jejich syntetických analogů – prednisonu, prednisolonu a dexametasonu.

Současně s prací na izolaci glukokortikoidů pracovaly další skupiny na objasnění řízení kůry nadledvin. Kontrola funkce kůry nadledvin hypofyzárním faktorem byla demonstrována již ve dvacátých letech. Hypofyzektomie u potkanů způsobila atrofii kůry nadledvin, která se upravovala po implantaci hypofýz (6). Koncepce ACTH byla podpořena i pracemi Harveye Cushinga v nichž ve 30. letech poukázal na souvislost mezi hypofyzárními bazofilními adenomy a hyperaktivitou nadledvin. Teprve v roce 1943 byl izolován adrenokortikotropní

doc. MUDr. Václav Hána, CSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1
fax: 224 919 780, e-mail: vhana@lf1.cuni.cz

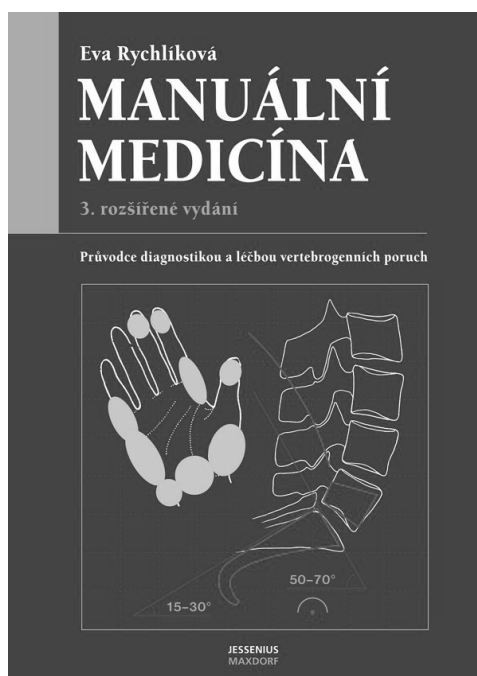
hormon (ACTH) (7). Hypotéza regulace sekrece ACTH z hypothalamu prostřednictvím kortikotropní hormon uvolňujícího hormonu (CRH) byla vyslovena Harrisem a spolupracovníky ve 30. letech (8). CRH byl charakterizován a syntetizován v laboratoři Wyliho Valea v roce 1981 (9).

Abychom neopomněli připomenout mineralokortikoidy, aldosteron byl izolován Simpsonem a Taitem v roce 1955 a Jerome Conn popsal syndrom primárního hyperaldosteronizmu v roce 1956. Objevení kontroly sekrece aldosteronu angiotenzinem II následovalo krátce poté.

Objev a zavedení nových laboratorních metod a v poslední době zejména pokroky v molekulární biologii přinesly exponenciální nárůst poznatků o fyziologii a patofyziologii kůry nadledvin. V posledních několika desetiletích jsme svědky rychle následujících objevů, jako například charakterizace steroidogenních enzymů, steroidních receptorů a definování molekulární podstaty některých nemocí nadledvin. Molekulární genetika nám dnes přináší možnosti zhodnocení rizika a zavedení léčby u některých familiárně se vyskytujících onemocnění již prenatálně, jako například u deficitu 21 – hydroxylázy. Jsme svědky zrychlujícího se tempa růstu nových poznatků, které jsou výsledkem velké aktivity řady laboratoří. Proti dřívějšímu se zkracuje doba převedení nových objevů do klinické praxe. Rostoucí nabídka diagnostických možností dnes vyvolává problém růstu ekonomických nákladů a nutnost vypracování optimálních diagnostických algoritmů a z nich vyplývajících terapeutických postupů.

LITERATURA

1. **De Groot, L. J., Jameson, J. L. (eds.):** Endocrinology. 4th edition, W. B. Saunders, 2001, s. 1632.
2. **Long, C. N. H., Katzin, B., Fry, E. G.:** The adrenal cortex and carbohydrate metabolism. *Endocrinology*, 1940, 26, s. 309-344.
3. **Ingle, D. J., Sheppard, R., Evans, J. S. et al.:** A comparison of adrenal steroid diabetes and pancreatic diabetes in the rat. *Endocrinology*, 1945, 37, s. 341-356.
4. **Star, P.:** An unusual case of Addison's disease, sudden death, remarks. *Lancet*, 1895, s. 284.
5. **Hench, P. S., Kendall, E. C., Slocumb, C. H. et al.:** The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11- dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc. Mayo Clin.*, 1949, 24, s. 181-197.
6. **Smith, P. E.:** Hypophysectomy and a replacement therapy in the rat. *Am. J. Anat.*, 1930, 45, s. 205-273.
7. **Li, CH., Evans, H. M., Simpson, M. E.:** Adrenocorticotrophic hormone. *J. Biol. Chem.*, 1943, 149, s. 413-424.
8. **Harris, G. W.:** The induction of ovulation in the rabbit, by electrical stimulation of the hypothalamo - hypophysial mechanism. *Proc. Ry. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 1937, 122, s. 374-394.
9. **Vale, W., Spiess, J., Rivier, C. et al.:** Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science*, 1981, 213, s. 1394.



MANUÁLNÍ MEDICÍNA (3. vydání)

Průvodce diagnostikou a léčbou vertebrogenních poruch

Eva Rychlíková

Třetí vydání úspěšné příručky shrnující poznatky z oblasti manuální medicíny. Autorka vychází ze zkušeností zahraničních pracovišť, výzkumných prací, z dlouholetých diskuzí s kolegy, kteří se zabývají návazností manuální medicíny na různé obory. MUDr. Eva Rychlíková využila poznatky z vlastní dlouholeté klinické zkušenosti a výzkumné práce a z dlouholeté pedagogické činnosti v ČR i v řadě evropských zemí.

Na rozdíl od ostatních publikací tato kniha věnuje značnou pozornost vzájemnému působení a vlivu funkčních poruch páteře a orgánových onemocnění a možnostem využití principů manuální medicíny v ostatních klinických lékařských oborech.

Vydal Maxdorf v roce 2004, edice Jessenius, formát A5, váz., ISBN 80-7345-010-0, 536 str., cena 795 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

37. evropská konference lékařské genetiky

Praha, 7.–10. května 2005

Po dlouhé době jsem se opět účastnil evropské konference lékařské genetiky, která se mi stala dostupnou, díky tomu, že se konala v Praze, a díky tomu, že i registrační poplatek byl laskavostí organizačního výboru pro domácí účastníky snížen na polovinu. Konference byla organizována se zásadním přispěním místního organizačního výboru a především prof. M. Macka jr., který zvládl náročnost takového úkolu na vysoké profesionální úrovni a dokázal, že naše úspěchy na mezinárodním poli jsou závislé nejen na vstřícnosti ze strany mezinárodních společností, jakou v tomto případě byla Evropská společnost pro lidskou genetiku, ale především na naší nabídce osobností, které jsou schopny se na mezinárodním poli prosadit. Pokud mohu učinit na tomto místě anonymní narážku, pak ne všechny evropské společnosti jsou takové vstřícnosti schopny a odpovídající pozice si v mnoha dalších oborech musíme teprve vydobýt, a to pravěm smyslu toho slova. Bohužel někteří z našich západních (ale i domácích) kolegů začínají chápat vědu jako byznys se všemi přívrstky – včetně konkurenčního boje.

Evropská konference lékařské genetiky se konala u příležitosti 140. výročí stanovení tzv. *Mendelových zákonů*, které položily základ moderní genetiky, jakožto jednoho z nejdůležitějších a nejrychleji se rozvíjejících se oborů moderní biomedicíny (www.mendel-museum.org). Není tedy náhodou, že si ESHG zvolila v roce 2005 Prahu pro své výroční zasedání. Konference měla proto také závěrečný přívažek v podobě návštěvy Mendelova Centra v Brně a s náplní historických pohledů na vznik a rozvoj oboru.

Kongres byl po vstupním ceremoniálu s udělením cen a hudební vložky v podání Kociánova kvarteta zahájen třemi přednáškami domácích autorů, kteří se svou úrovní dokázali zařadit mezi ostatní renomované zahraniční vědce, a tím jen potvrdili, že česká genetiky překonala zpoždění vyvolané zpolitizováním vědy v době komunistického totalitního režimu, kdy byla genetiky opovržením hodnou pavědou a její vyznaváci zaprodanci imperialismu. Právě ocenění prof. B. Sekly in memoriam, které převzala doc. M. Kohoutová z ústavu Lékařské biologie a genetiky I. LF UK všem, kteří se na tuto dobu pamatují, připomněla, jak důležité je všemi silami se bránit zpolitizování vědy nejen tlakem z venku, ale i v názorech nás samých. Druhým oceněným byl prof. G. Romeo za své zásluhy o založení „Evropské školy genetiky“ určené především mladým začínajícím genetikům. Škola v podobě týdenních intenzivních kurzů několikrát změnila své místo, původně vznikla v Janově, v dalším období ji hostil zámeček v Sestri Levante na Ligurské Riviéře a v posledních letech v podobně romantickém prostředí obce Bertinoro nedaleko Bologni. Kdo ji absolvoval, nepochybně ocenil dobrou organizaci, intenzivní způsob výuky a účast předních vědců, mezi jinými i prof. V. A. Mc Kusicka.

Hlavním, alespoň z mého pohledu, a těžko odstranitelným nedostatkem u sjezdů podobných rozměrů (např. jen 1300 plakátových sdělení) je rozdělení programu do paralelně probíhajících sekcí. V takovém případě téměř neřešitelným problémem pro organizátory je rozdělit účelně přednášky do sekcí tak, aby byly tematicky blízké. Tak v některých dnech probíhalo jednání až v pěti sekcích současně. Některá témata byla pochopitelně atraktivní pro větší část účastníků, a tak odsála posluchače z ostatních sekcí. Škoda, že patrně nikdo nesledoval proměnlivost počtu posluchačů podle sekcí a pracovních setkání. Přebíhání z jedné sekce do druhé je jistě možné, ale nešikovné a „nespolečenské“. Kdybychom se omezili jen na přednášky v hlavním sále, na kteroužto problematiku tak organizační výbor kladl nepřímým způsobem důraz, pak kromě již zmíněných přednášek domácích účastníků, které přestavily špičkové výsledky české genetiky, byla hlavním tématem farmakogenetika, která je v současnosti jednou z nejprudčeji se rozvíjejících oblastí směřující k vytouženému cíli – personalizaci medicíny. Další oblastí, velice atraktivní i pro neodborníky, byly přednášky o genetice stárnutí zvláště ve smyslu problematice a z určitého hlediska i naivní snahy o prodloužení lidského věku. Sice méně atraktivní pro odborné publikum, ale o to významnější byly přednášky zařazené do skupiny genomiky a bioinformatiky a pochopitelně i občas svým zařazením zpochybňované genetiky somatické buňky o to však medicínsky důležitější problematiky nádorové transformace.

Celá konference ukázala, že genetiky v nejrůznějších svých aplikacích je oborem, který již pronikl do všech medicínských oborů a množství odborníků, nejen vědců, ale i lékařů, kteří si ji oblíbili, nebo dokonce pochopili její význam, a znalosti o ní prakticky využívají, stále přibývá.

Konference umožnila domácímu publiku účast na akci mezinárodní úrovně za poměrně příznivých podmínek a dokázala do značné míry vykompenzovat výhody např. americké vědy, pro níž se většina setkání podobné úrovně koná u nich „doma“. Opět přesvědčivě ukázala, že najdeme-li mezi sebou tak schopné a obětavé pracovníky, jakými byl v daném případě M. Macek jr., můžeme se dopracovat jak zaslouženého uznání, tak i odpovídajícího postavení ve vědecké Evropě a i vědeckém světě. Bohužel podobných a schopných obětavců nemá naše vědecká obec mnoho – je jistě zajímavější a pohodlnější být vědeckým turistou (těch máme, zdá se, dostatek).

prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
Ústav hematologie a krevní transfuze
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1
e-mail: molgen@uhkt.cz

OSOBNÍ ZPRÁVY

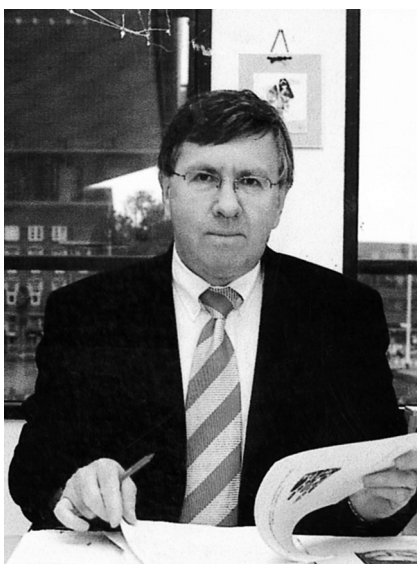
**K ŠEDESÁTINÁM PROFESORA
MUDr. STANISLAVA PAVLA,
CSc., Ph.D.**

Dne 4. července 2005 se dožil šedesátí let MUDr. Stanislav Pavel, CSc., Ph.D., profesor in spe na univerzitě v nizozemském Leidenu a čestný člen České dermatologické společnosti.

Stanislav Pavel se narodil v pražské lékařské rodině a již během studia medicíny i po promoci v roce 1969 pracoval v II. ústavu lékařské chemie a biochemie UK, kde také v roce 1978 obhájil kandidátskou dizertační práci z oblasti biochemie transplantovatelného melanomu. V roce 1980 odevzdal habilitační práci z biochemie, ale již ji neobhájil. V roce 1981 totiž opustil i s rodinou Československo, aby tím navždy vyřešil problém, který mu vznikl, když ho StB vyzvala ke spolupráci.

Usadil se na severu Nizozemska v Groningenu, kde pokračoval ve výzkumné práci v oblasti biochemie melanomu. Podařilo se mu spolehlivě identifikovat a určit úplnou chemickou strukturu několika metabolitů, které pocházejí z pigmentových buněk a které se vylučují ve zvýšeném množství močí pacientů s melanomem. Tím úspěšně završil mnohaleté úsilí předchozích badatelů v této oblasti a právem byl za tuto práci v roce 1984 odměněn mezinárodní cenou na univerzitě v Hannoveru. Od roku 1986 absolvoval specializační přípravu na dermatologickém oddělení v Amsterdamu, o dva roky později obhájil na univerzitě v Amsterdamu doktorskou práci (Ph.D.) a od ledna 1990 nastoupil na dermatovenerologickou kliniku univerzity v Leidenu. Ještě před tím byl také pozván k pracovní návštěvě do Japonska, kde strávil několik měsíců jako školitel.

V Leidenu se dr. Pavel stal zodpovědným za



alergologické a lůžkové oddělení a také byl vedoucím oddělení fototerapeutického. Kromě toho se podílel na přednáškách a zkoušení mediců a vedl některé úseky základního a aplikovaného výzkumu. Zejména díky svým aktivitám na poli pedagogickém a výzkumném se brzy zařadil mezi přední nizozemské dermatology. Byl vedoucím osmi dizertačních prací a získal postupně celou řadu mezinárodních a národních grantů. Rovněž se velmi aktivně podílel na organizační práci vědeckých společností. V roce 1997 byl zvolen prezidentem European Society for Pigment Cell Research a později i viceprezidentem celosvětové International Federation of Pigment Cell Societies. Česká dermatologická společnost mu roku 1998 udělila čestné členství. Dr. Pavel se podílel na organizaci celé řady

národních a mezinárodních sympozií a kongresů. Jedním z posledních byl celosvětový kongres International Federation of Pigment Cell Societies, pořádaný v roce 2002 v Nizozemsku, jehož byl dr. Pavel předsedou.

Dr. Pavel k dnešnímu dni publikoval 188 vědeckých článků (full papers) a přednesl spolu se svými spolupracovníky více než 300 přednášek na národních a mezinárodních vědeckých konferencích. Před nedávnem byl navržen na řádného profesora dermatologie se speciálním zaměřením na experimentální fototerapii na prestižní univerzitě v Leidenu.

Ze shora uvedeného výčtu by se mohlo zdát, že dr. Pavel je jen jednostranně zaměřeným špičkovým vědcem, avšak není tomu tak. Je rovněž špičkovým muzikantem. Vždyť již po maturitě se rozhodl mezi studiem na konzervatoři, chemii a medicínou. Obojí dokázal ve své profesionální kariéře dokonale skloubit. A pokud se týká hudby? Spolu s neurologem prof. MUDr. Jiřím Tichým byl zakladatelem Dixilandu lékařské fakulty UK, v němž pak účinkoval po dobu deseti let a jako host tak činí příležitostně dodnes.

Je snad téměř symbolické, že Stanislav Pavel se narodil v den výročí slavného amerického Independence Day – Dne Nezávislosti. Svým životem totiž dokázal, že nezávislost mu byla nadevše a neváhal – jistě s těžkým srdcem – kvůli ní opustit i rodnou zem. Nikdy na ni ale nezapomněl a po listopadu 1989 se do ní, vzdor své vrcholné internacionální angažovanosti, rád znovu a znovu vrací.

Milý Stanislave – ještě mnoho a mnoho šťastných návratů!

*prof. MUDr. Jiří Duchoň, DrSc.
160 00 Praha 6, Čínská 18*

**SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH
V PRAZE**

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

12. ZÁŘÍ 2005

Přednáškový večer Chirurgické kliniky
2. LF UK a FN Motol,
přednosta prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.

**Tyreoidální a paratyreoidální chirurgie na
Chirurgické klinice v Motole v novém
miléniu**

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.
1. J. Hoch: Úvod (5 min)
2. S. Smutný: Aktuální stav diagnostiky, operačních indikací, operačně-technické novinky (15 min)
3. J. Neumann: Struma s mechanickým syndromem (15 min)
4. S. Smutný: Prevence poranění zvrtného nervu (10 min)
5. P. Vlček: Současný stav léčby štítné žlázy pro nádor-ovlivnil Černobyl situaci v ČR? (10 min)

6. P. Bavor: Aktuality v chirurgii příštích tělísek (10 min)
Diskuze

19. ZÁŘÍ 2005

Přednáškový večer Gynekologicko-porodnické kliniky 2. LF UK a FN Motol,
přednosta doc. MUDr. Lukáš Rob, CSc.

**Kazuistiky z gynekologicko-porodnické
praxe dětí a dospělých**

Koordinátor: doc. MUDr. Lukáš Rob, CSc.
1. L. Rob: Úvod (5 min)
2. T. Binder, R. Vlk, I. Špálová, J. Horák: Odložený porod dvojčete (10 min)
3. H. Součková, M. Brandejská, L. Teslík: Netypické komplikace gravidity po léčbě sterility technikami asistované reprodukce (10 min)
4. J. Kačírek, L. Rob, M. Charvát, H. Robová, M. Pluta, P. Strnad, M. Hrehorčák, D. Schlegelová: Neoadjuvantní chemoterapie jako součást fertilitu zachovávající operace u invazivního karcinomu (10 min)
5. J. Hořejší: Syndrom androgenové rezistence (sy testikulární feminizace)-správný a nesprávný management (10 min)
6. H. Kosová, J. Hořejší: Autoimunitní poškoze-

ní ovárií-včasná diagnostika a prevence předčasného ovariálního selhání (10 min)
Diskuze

26. ZÁŘÍ 2005

Přednáškový večer Urologické kliniky 1. LF UK a VFN Praha,
přednosta prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.

**Večer ke 30. výročí nového provozu
Urologické kliniky**

Koordinátor: prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.
1. J. Dvořáček: Historie Urologické kliniky 1. LF UK v Praze (10 min)
2. R. Kočvara, J. Sedláček, Z. Dítě: Laparoskopie v dětské urologii (10 min)
3. Z. Dítě, R. Kočvara, J. Molčan: Rekonstrukce hypospadie (10 min)
4. M. Babjuk, V. Soukup, R. Petřík, M. Jirsa, J. Dvořáček: Fluorescenční cytoskopie v diagnostice nádorů močového měchýře (10 min)
5. T. Hanuš, L. Zámečník, K. Novák: Neurogenní měchýř-etiologie, diagnostika, léčba (10 min)
6. L. Šafařík, K. Novák, J. Stolz: Diagnostika karcinomu prostaty modifikovanou oktanovou biopsií u 1465 pacientů (10 min)
Diskuze

3. ŘÍJNA 2005

Přednáškový večer Spolku bavorských internistů,
předseda Dr. med. Wolf von Römer

11. večer Spolku bavorských internistů v Praze

Aktuality v angiologii 2005 – praktická doporučení pro diagnostiku a terapii

Koordinátoři: Dr. med. Hartmunt Stöckle a prof. Dr. med. Jürgen Zehner

1. H. Stöckle, J. Zehner: Úvod (5 min)
2. G. Tepohl: Co předznamenává obliterující tepenné onemocnění? (20 min)
3. J. Zehner: Prevence ledvinového selhání z angiologického pohledu (20 min)
4. M. Ludwig: Flebitida a trombóza – kdy která terapie? (20 min)

Diskuze

10. ŘÍJNA 2005

Přednáškový večer Kooperativní skupiny pro diagnostiku a léčbu borreliózy,
vedoucí: doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.

Lymeská borrelióza

Koordinátor: doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.

1. P. Bartůněk: Úvod (5 min)
2. D. Hulínská: Mikrobiologie + diagnostika (10 min)
3. D. Janovská: Epidemiologie (10 min)
4. D. Pícha: Patogeneze (5 min)
5. J. Hercogová: Postižení kůže (10 min)
6. M. Valešová: Postižení kloubní (10 min)
7. M. Bojar: Postižení nervového systému (10 min)
8. P. Bartůněk: Postižení srdce (5 min)
9. P. Diblík: Postižení oka (5 min)
10. P. Calda: Lymeská borrelióza a těhotenství (5 min)
11. J. Hoza: Lymeská borrelióza u dětí (5 min)

Diskuze

17. ŘÍJNA 2005

Přednáškový večer Kliniky kardiologie IKEM Praha,
přednosta: doc. MUDr. Josef Kautzner, CSc.

Weberův večer

Výběr kazuistických sdělení
Koordinátor: doc. MUDr. Josef Kautzner, CSc.

1. J. Kautzner: Úvod (5 min)
2. P. Peichl, J. Kautzner: Možnosti katetrizační ablace arytmií po korekci Fallotovy tetralogie (10 min)
3. H. Pecková, J. Pirk, T. Marek, M. Želízko: Neobvyklá komplikace po implantaci aortálního homograftu (10 min)
4. H. Al-Hiti, J. Kettner: Inhalační prostanoidy v léčbě idiopatické plicní arteriální hypertenze (10 min)
5. T. Pučelíková, P. Frídl, J. Tintěra, D. Kautznerová, J. Kautzner: Moderní zobrazovací techniky v diagnostice komplexní anomálie cévního řečiště (10 min)
6. J. Šťastný, J. Pirk, I. Netuka, J. Kettner: Mechanická srdeční podpora jako most k transplantaci srdce (10 min)

24. ŘÍJNA 2005

Přednáškový večer I. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze,
přednosta prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

Eiseltův večer

Koordinátor: doc. MUDr. Marek Trněný, CSc.

1. P. Klener: Úvod (5 min)
2. M. Trněný: Neutropenie a její léčba (15 min)
3. I. Špička: Anémie jako důležitý faktor ovlivňující léčebné výsledky (10 min)
4. J. Haber: Antiinfekční terapie – současné pohledy (15 min)
5. R. Pytlík: Gastrointestinální a nutriční problémy (10 min)

Diskuze

31. ŘÍJNA 2005

Přednáškový večer Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN Praha,
přednosta: prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.

Hořejšího večer

Večer ke 100. výročí nedožitého narození prof. MUDr. Jaroslava Hořejšího, DrSc.

Koordinátor: prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.

1. T. Zima: Úvod (5 min)
2. T. Zima: Trendy v laboratorní diagnostice na počátku 21. století (15 min)
3. L. Vitek: Antioxidační vlastnosti bilirubinu (10 min)
4. K. Michalová, Z. Zemanová: Molekulární cytogenetika v diagnostice nádorových onemocnění (10 min)
5. M. Jáchymová, B. S. Masters, K. Horký, T. Zima, P. Martásek: Syntasy oxidu dusnatého typické hemoflavoproteiny a jejich komplikovaná enzymologie (10 min)
6. J. Kvasnička: Možnosti laboratorní diagnostiky v hematologii (10 min)
7. A. Jedličková, M. Hajičková, P. Olišarová: Výskyt kvasinek a vláknitých hub u hematologických pacientů v letech 2002–2005 (10 min)
8. T. Fučíková: Autoimunitní fenomén u hepatologických onemocnění (10 min)

Diskuze

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

vědecký sekretář

prof. MUDr. František Kölbl, DrSc.

předseda

Spolek lékařů českých v Praze je držitelem akreditace 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.

ČESKÁ LYMFOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ

pořádá 14.–15. října 2005 v hotelu Olympik, Sokolovská 138, 186 76 Praha 8



LYMPHO' 2005

HLAVNÍ TÉMATA

1. nové poznatky v terapii a diagnostice lymfedému
2. kompresivní terapie otoků: manuální i přístrojová terapie – možnosti indikace, problémy, materiály
 3. lipolymfedémy
 4. flebolymfedémy
5. praktické ukázky lymfodrenáže a fyzikální terapie
6. kazuistiky, volná sdělení
7. legislativa

PREZIDENT KONGRESU A PŘEDSEDA ČESKÉ LYMFOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

prof. MUDr. Oldřich Eliška, DrSc., 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 3, Praha 2

SEKRETARIÁT (PŘIHLÁŠKY A INFORMACE) ČLS JEP Sokolovská 31, 120 26 Praha 2

tel.: 234 678 335, 220; fax: 234 678 330, e-mail: congress@cls.cz

Přihlášku k účasti lze také zaslat on-line z internetové adresy www.lympho.webz.cz.

Snížené registrační poplatky pro střední zdravotnický personál.

Výstava farmaceutických firem bude umístěna v předsálí.

Ubytování lze zajistit prostřednictvím sekretariátu symposia.

**SYMPOZIUM MÁ POSTGRADUÁLNÍ CHARAKTER
A JE GARANTOVÁNO ČLK JAKO AKCE KONTINUÁLNÍHO VZDĚLÁVÁNÍ.
ÚČASTNÍCI OBRZÍ CERTIFIKÁT O ÚČASTI.**



KNIHY

Thome, J.:
MOLEKULARE
PSYCHIATRIETHEORETISCHE
GRUNDLAGEN, FORSCHUNG
UND KLINIK

Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle 2005, 1. vyd., 265 s. ISBN 3-456-83503-5.

Na začátku 21. století zažívá obor psychiatrie dlouho nepoznané změny svých vědeckých a klinických základů. V současnosti se ukazuje, že v mozku je exprimováno až 80 % všech lidských genů (40–80 tisíc). Dává to psychiatrii a neurologii právo na to, aby se pokládaly více než jiné medicínské disciplíny za bojovníky první linie na poli molekulárně genetické revoluce? Získá psychiatrie díky pokrokům v oblasti molekulární biologie a moderních neurověd novou možnost překonat mnohdy „předvědecké“ myšlení, které je s ní dosud často spojováno? Podaří se jí propojit se sesterskými, přírodovědně orientovanými obory? Autor knihy „Molekulární psychiatrie. Teoretické základy, výzkum a klinické využití“ Johannes Thome tomu věří a rád by o tom přesvědčil i své čtenáře.

Předložená publikace si neklade za cíl pouze přiblížit aktuální vývoj v molekulárních neurověděch a význam tohoto vývoje pro psychiatrii. Autor nabízí koncept molekulární psychiatrie, jakožto rozsáhlého interdisciplinárního oboru, zabývajícího se komplexními interakcemi biologických, psychologických a sociálních faktorů. Některé čtenáře může překvapit, že ducho-vědným aspektům molekulární psychiatrie je věnován poměrně velký prostor. Autor se jednostranně přírodovědnému pohledu na realitu duševních jevů vyhýbá záměrně, aby neopakoval redukcionistické chyby, které v minulosti zkreslovaly pole poznání a výzkumu a mnoha duševně nemocným přinesly velmi tragické důsledky. Škody, které napáchala ve 20. století biologická psychiatrická dogmata, jsou velké. V nadšení pro biologické mechanismy, jež vysvětlují příčiny psychických nemocí, hrozí vážné riziko, že obor ztratí kontakt se svými duchovněnými kořeny. To by znamenalo ztrátu bytostného, psychiatrii konstruovaného pojetí. V monografii je proto kladen velký důraz na reflexi a integraci duchovněných kořenů psychiatrie.

Moderní neurovědy mohou na první pohled působit spleť a nepřehledně. Ve skutečnosti je ale můžeme redukovat na několik základních principů. Jejich metodika je totiž velmi logicky strukturovaná. Při pokusu o zjednodušení musíme mít však stále na zřeteli komplexnost neuronálních struktur, jež se odráží na molekulární rovině a také se musíme vyhýbat povrchnosti, která může celé poznání zkreslit a zfalšovat. Předkládaná krátká monografie chce ukázat, v čem mohou molekulární neurovědy obohatit

psychiatrickou kliniku a výzkum. Autoři si slibují od rozvoje nového oboru molekulární psychiatrie, že v dohledné době bude možné pomoci pacientům výrazně více než dosud.

Monografie je rozčleněna do devíti kapitol. Po krátkém úvodu mapují autoři v druhé kapitole duchovně dimenze molekulární psychiatrie, samostatně podkapitoly věnují historickým, sociologickým, psychologickým a filozofickým aspektům. Názorné a pro studenty užitečné mohou být tabulkové přehledy nejčastěji užívaných psychologických testů a standardizovaných škál, přehledy terapeutických metod, filozofických směrů. Samostatná podkapitola je věnována etice. Doslovně jsou citována etická pravidla výzkumu na lidech. V krátkých exkurzech citují autoři odpovídající kauzistiky a příklady z praxe – například klonování ovce Dolly či klonování lidských embryí firmou Advanced-Cell-Technology v roce 2001. Třetí kapitola je věnována psychopatologii, jako ústřednímu elementu, který uvnitř oboru propojuje ducho-vědné a přírodovědné směry. V protikladu ke klasifikačním systémům založeným na prostém empirickém konsenzu je upozorňováno na skutečnost, že identické biologické faktory mohou vést k rozvoji různých psychologických fenoménů a naopak tytéž psychologické fenomény mohou být zapříčiněny různými biologickými faktory.

Neuroanatomické, biochemické a genetické základy, bez kterých není možné porozumět molekulárně psychiatrickým procesům, jsou nastíněny ve čtvrté kapitole. Stručný nárys anatomie mozku, neuronů, glie a synapsí je doplněn popisem strukturální a funkční organizace mozku. Mezi dalším objasňuje autor dominanci hemisféry, funkci limbického systému, asociální kortex, věnuje se jednotlivým neurotransmiterům a receptorům. Popisuje mechanismy přenosu signálů a genovou expresi, procesy zpracování informací či neuronovou plasticitu. Pátá kapitola je věnována metodologii molekulární psychiatrie – zahrnuje podrobný nástin jednotlivých metod. Namátkou můžeme zmínit PCR-polymeráza řetězcové reakce, *Escherichii coli* a plasmidy, DNA a RNA preparace, transgenové zvířecí modely, metody přenosu genů, klonování a kmenové buňky, biologii chování a zvířecí modely, výzkum vztahu genů a chování. Šestá kapitola vykresluje molekulární psychiatrii jako obor s vlastní metodikou, nozologií, diagnostikou, terapií a výzkumem. V sedmé kapitole autor usiluje o nástin molekulárně psychiatrické nozologie – sumarizuje poznatky výzkumu vztahující se k následujícím klasickým nozologickým kategoriím: demence, závislosti, psychotické nemoci, úzkostné poruchy, nutkavé jednání, posttraumatické poruchy, poruchy osobnosti, poruchy příjmu potravy, psychiatrická onemocnění dětí a mladistvých. Osmá kapitola je věnována neuropsychofarmakologii a psychoterapii. Zvířecí

model simulující možné působení psychoterapeutického vztahu na pacienta srovnává vývoj laboratorních potkanů v standardním a nestandardním – podnětném prostředí. Zjištění, že zvířata v podnětném prostředí, kde mají možnost aktivního učení a hry, prospívají lépe, uvádí autoři jako argument dokládající možnou „objektivnost“ léčivého působení obtížně definovatelné a ověřitelné metody psychoterapie.

Takové důkazy ohledně účinku psychoterapie jsou pro mne jako lékařku a psychoterapeutku velmi zjednodušující. Právě zde jsem pocítila zřetelně vlastní limity bránící mi v akceptaci takto definovaného pojetí světa a z něj vyplývající metody výzkumu. Fenomén změny v mezilidském vztahu je zde redukován příslušnými metodami výzkumníka o několik řádů níže do oblasti zvířecí a složité předivo mezilidské komunikace a jí navozované změny přirovnávány k možnosti manipulovat s neživými předměty a jakkoliv se zabavit. Je ovšem možné, že prezentace výsledků takového pokusu může pomoci etablovat psychoterapii i u povah ryze „objektivních“, které nemají s introspekci a jejími metodami žádnou bližší zkušenost.

Autor vytvořil opravdu zajímavé pojednání, orientaci v textu usnadňují názorné tabulky, schémata i glosář molekulárně biologických pojmů. Zájemci o podrobnější informace mohou využít také aktuální seznam internetových odkazů na konci knihy. Přes šíři a aktuálnost zdrojů, ze kterých autor vycházel, se podařilo vytvořit stručný, přehledný, kvalitně členěný text. Monografie tak poctivě splňuje nároky na sebe sama – nezatíží čtenáře svým rozsahem a přesto mu poskytne první a myslím dostatečnou úvodní orientaci o nově se etablojícím oboru.

Knihy je určena psychiatrům, psychoterapeutům, psychologům, odborníkům z oblasti neurověd, studentům medicíny či psychologie a všem pracujícím v psychiatrii, kteří se chtějí informovat o nejnovějších poznatcích oboru. Měla by ulehčit první setkání s oborem molekulární psychiatrie. Může být vhodnou učebnicí pro studenty nebo zajímavější se laiky, stejně jako kolegy pracující v jiných oblastech, kteří chtějí získat první přehled a pochopit souvislosti. Při rychlém pokroku poznání na poli molekulární psychiatrie si monografie nedělá nárok na definitivnost či úplnost. Důraz je kladen spíše na vysvětlení souvislostí, na představení volby metod práce, respektive postupů a na vysvětlení principů. Autorovým záměrem není zprostředkovat detailní vědomosti, které je možné načerpat z příslušných učebnic a příruček molekulární neurobiologie a speciální psychiatrie.

Helena Hájková
 128 08 Praha 2, Karlovo náměstí 40

NEJVÝZNAMNĚJŠÍ OSOBNOSTI PRAŽSKÉ LÉKAŘSKÉ FAKULTY

JAN HORBACZEWSKI

(15. 5. 1854–24. 5. 1942)

Budování české lékařské fakulty po rozdělení pražské univerzity na českou a německou v roce 1882 byl úkol nesnadný. Zvláště obsazení „stolic“ teoretických a preklinických oborů si vyžádalo mnoho úsilí, a tak se činnost některých kateder a s nimi spojených ústavů rozjížděla jen pomalu a s obtížemi. Jednou z překážek byl nedostatek odborníků schopných přednášet v češtině. Tím obdivuhodnější je příběh zakladatele „české“ lékařské chemie, u jejíhož zrodu stál z Vídně povolovaný Ukrajinec Jan Horbaczewski.

Jan Horbaczewski se narodil 15. května 1854 v rodině řecko-katolického kněze v Zarubnicích u Tarnopole v tehdejší rakouské Haliči. Po maturitě na tarnopolském gymnáziu odešel na lékařskou fakultu do Vídně. Vědecky pracovat začal již jako student medicíny, působil ve fyziologickém ústavu a v ústavu patologické a fyziologické chemie, kde se stal ještě před promocí náhradním asistentem. Na doktora medicíny byl promován 31. července 1880 a následující dva roky pracoval nadále ve vídeňském chemickém ústavu jako řádný asistent. Již během svého vídeňského pobytu publikoval svůj prioritní objev, laboratorní přípravu kyseliny močové (1882). Na nově aktivovanou lékařskou fakultu české Karlo-Ferdinandovy univerzity v Praze přešel ihned na počátku jejího prvního semestru – mimořádným profesorem byl jmenován 22. srpna 1883.

Počátky Horbaczewského pedagogického působení v Praze nebyly snadné, a to nejen z důvodů jazykových – přes přibuznost češtiny

a ukrajinštiny a výborné zvládnutí nového jazyka si Horbaczewski uchoval řadu charakteristických slov a úsloví ze své mateřštiny. Problémem byla zejména skladba oboru, nazývaného tehdy „lučba lékařská“. Základy anorganické a organické chemie totiž medicíni poslouchali na fakultě filozofické, z fyziologické chemie je zkoušel profesor fyziologie a na profesora lučby lékařské tak zbyly pouze nepovinné přednášky chemie aplikované na medicínu (prvky pozdější klinické chemie a policejné-soudní chemie). Právě Horbaczewski se zasloužil – v souvislosti s celosvětovým trendem – o integraci výuky chemických disciplín pro mediky, takže v souvislosti s reformami studijních a rigorózních řádů v letech 1899–1903 byl obor na lékařské fakultě nově koncipován a stal se předmětem povinným, završeným zkouškou v rámci prvního rigoróza. K vynikající úrovni oboru přispěl Horbaczewski také svou první českou učebnicí v této oblasti, čtyřsvazkovou *Chemii lékařskou*, vydanou v letech 1904–1908. Podobně jako v jeho badatelské práci, také v učebnici tvořila podstatnou část autorova zájmu chemie organická. Horbaczewski se během svého více než třicetiletého působení na české lékařské fakultě zasloužil pochopitelně o vybudování příslušného ústavu, výraznou stopu zanechal ale také v dějinách fakulty a univerzity jako celku: Celkem čtyřikrát byl zvolen děkanem (1889/90, 1894/95, 1904/05, 1911/12) a jednou rektorem (1902/03). Patřil nepochybně k vědecky nejvýznamnějším osobnostem první generace učitelů české lékařské fakulty.

Přelomem v jeho kariéře se stal závěr první světové války. V roce 1917 byl povolán do

Vídně jako ministr nově zřízeného ministerstva zdravotnictví. (Již dlouho předtím byl členem zemské zdravotní rady pro Čechy a posléze členem říšské zdravotní rady.) Po rozpadu monarchie a následných státoprávních a územních změnách ve středovýchodní Evropě se ocitl jako Ukrajinec ve svízelné situaci. Na českou univerzitu v Praze se již nevrátil a stal se profesorem Ukrajinské univerzity ve Vídni, se kterou posléze v roce 1922 přešel do Prahy. Jako profesor chemie na její filozofické fakultě byl v Praze činný až do roku 1939. Při svém druhém pražském pobytu nadále docházel pracovat do jím vybudovaného chemického ústavu v Kateřinské ulici a spolupracoval se svými nástupci na místě přednosty, které si v oboru vchoval, především Emanuele Formánkem (1869–1929) a Antonínem Hamsíkem (1878 až 1963).

Profesor Horbaczewski zemřel v Praze 24. května 1942, nedlouho po svých 88. narozeninách. Již za svého života se dočkal významných vědeckých i společenských poct – byl členem Královské české společnosti nauk, Všeukrajinské akademie věd, dvorním radou, nositelem řádu železné koruny, členem panské sněmovny. Za jeho zásluhy o generace českých mediků a moderní českou lékařskou chemii mu byla v květnu 2004 u příležitosti 150. výročí narození odhalena pamětní deska ve vestibulu děkanátu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy.

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



Všechno štěstí závisí na odvaze a práci.

BLAIS PASCAL