

# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 146  
2008, č. 8, s. 413–456  
CLC EAL 147 (5)  
413–456 (2008)

INDEXED IN:  
EMBASE/Excerpta Medica  
MEDLINE/Index Medicus  
INIS Atomindex  
CHEMICAL ABSTRACTS  
Excerptováno v Bibliographia  
Medica Czechoslovaca, Scopus

ROČNÍK 147/2008, č. 8

## VEDOUcí REDAKTOR

*Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.*  
I. interní klinika 3. LF UK a FNKV  
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

## REDAKČNÍ RADA

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

*Prof. MUDr. Jaroslav Blabůš, DrSc.*  
ČLS JEP  
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

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

*MUDr. Petr Čáp, PhD.*  
Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie  
Nemocnice Na Homolce  
Rentgenova 2, 150 30 Praha 5

*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

*Doc. MUDr. Jozef Glasa, CSc.*  
Národné referenčné centrum pre manažment  
a liečbu chronických hepatitíd  
Limbová 12, 833 03 Bratislava, Slovenská republika

*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  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

*Prof. MUDr. Ivan Hulín, DrSc.*  
Ústav patologickej fyziológie LF UK  
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovenská republika

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

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

*Doc. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.*  
II. chirurgická klinika kardiiovaskulární chirurgie  
1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

*Doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.*  
Psychiatrické centrum Praha  
Ústavní 91/7, 181 02 Praha–Bohnice

*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. PhDr. Milada Řihová, CSc.*  
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK  
Karlovo náměstí 40, 120 00 Praha 2

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

*Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.*  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

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

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

## KONZULTANTI

*Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.*  
I. interní 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

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

## OBSAH

<b>Aktuální téma</b>	<b>Speciální sdělení</b>
Štern P., Král V.: Vyšetřovací metody na pomezí biochemie a imunologie ..... 415	Pacovský V., Jurásková D., Horová H.: Lékaři a sestry – dialog o profesních rolích a kompetencích ..... 434
<b>Původní práce</b>	Goetz P. et al.: Informovaný souhlas v lékařské genetice Doporučení týkající se informovaného souhlasu pro genetická laboratorní vyšetření ..... 437
Šumník Z., Venháčková J., Brázdová L., Škvor J.: Změna bazálního inzulínu z NPH na inzulínový analog detemir vede k dlouhodobému zlepšení ranní glykémie nalačno u dětí s diabetes mellitus 1. typu: výsledky roční multicentrické studie ..... 421	<b>Vybrané souhrny</b> ..... 443
Okruhlica L., Slezáková S.: Priberanie na hmotnosti pacientov v metadónovom udržiavacom programe ako návrat k populačnej norme ..... 426	<b>Sjezdy</b>
<b>Kazuistika</b>	Brdička R.: European human genetics ..... 445
Šlechtová J.: Vrozený těžký deficit FVII a získaná idiopatická trombocytopenická purpura – vzácná kombinace dvou krvácivých stavů ..... 431	Barták P.: VI. kongres slovenských a českých dermatovenerologů s mezinárodní účastí ..... 446
	<b>Osobní zprávy</b> ..... 447
	<b>Zprávy</b> ..... 448
	<b>Knihy</b> ..... 444
	<b>Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých</b> ..... 454
	<b>Laureáti Nobelovy ceny</b> ..... 456

## CONTENTS

(No. 8, 1<sup>st</sup> August) Journal of Czech Physicians

<b>Topic</b>	<b>Special Article</b>
Štern P., Král V.: Analytical Methods on the Interface between Biochemistry and Immunology ..... 415	Pacovský V., Jurásková D., Horová H.: Medical Doctors and Nurses – a Dialogue about their Professional Roles and Competences ..... 434
<b>Original Articles</b>	Goetz P. et al.: Informed Consent in the Medical Genetics Recommendations Concerning the Informed Consent for the Genetic Laboratory Assessment ..... 437
Šumník Z., Venháčková J., Brázdová L., Škvor J.: Long-term Improvement of Fasting Glycemia after Switching Basal Insulin from NPH to Detemir in Children with Type 1 Diabetes: A 1-Year Multicentre Study ..... 421	<b>Selected Abstracts</b> ..... 443
Okruhlica L., Slezáková S.: Weight Gain Among the Patients in Methadone Maintenance Program as Come-back to Population Norm ..... 426	<b>Congresses</b>
<b>Case report</b>	Brdička R.: European human genetics ..... 445
Šlechtová J.: Serious Congenital Deficiency of FVII and Acquired Idiopathic Thrombocytopenic Purpura – the Rare Combination of Two Bleeding Disorders ..... 431	Barták P.: 4th Congress of Slovak and Czech Dermatovenerologists in Bratislava with International Participation ..... 446
	<b>Personal News</b> ..... 447
	<b>News</b> ..... 448
	<b>Books</b> ..... 444
	<b>Instruction to the Authors</b> ..... 454
	<b>Nobel Prize Laureates</b> ..... 456

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2008

## ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Vydává Česká lékařská společnost J: Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.  
Vedoucí redaktor prof. MUDr. Jiří Horák, CSc. Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Glezgová.**Príspevky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.  
Articles published in the Journal of the Czech Physicians subject to double review.**

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

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

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1212 Kč (1668 Sk, 55,32 €), jednotlivé číslo 101 Kč (139 Sk, 4,61 €).  
Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Spalová, e-mail: spalova@cls.cz

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz

Registrační značka MK ČR E 77.

Rukopisy zasílejte na adresu prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: horak@fnkv.cz  
Rukopis předán do výroby dne 28. 7. 2008. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k jejich užití. Otiskované 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 mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

## AKTUÁLNÍ TÉMA

## Vyšetřovací metody na pomezí biochemie a imunologie

<sup>1</sup>Štern P., <sup>2</sup>Král V.<sup>1</sup>Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky I. LF UK a VFN, Praha  
<sup>2</sup>Centrum imunologie a mikrobiologie, Zdravotní ústav se sídlem v Ústí nad Labem

## SOUHRN

Článek se věnuje problematice výkonů, které jsou sdíleny mezi odbornostmi 801 (Klinická biochemie) a 813 (Laboratoř alergologická a imunologická) a týká se více než 60 vyšetření. Měl by sloužit praktickým lékařům využívajícím tato vyšetření a jako doplňující informace pro laboratorní pracovníky v rámci úvodu specializačního studia (tzv. společný kmen). Důraz je kladen na informace, které by měly být známé lékařům objednávacím uvedená vyšetření, tj. preanalytickou fázi (odběr vzorků, jejich transport a skladování), analytickou spolehlivost metod, jejich dostupnost, frekvenci požadavků a cenovou náročnost. Analytické postupy jsou zmiňovány jen okrajově, neboť jejich znalost pro ordinující lékaře není důležitá. Předpokládáme základní zkušenosti s diagnostickou aplikací diskutovaných metod a uvádíme pouze poznámky v případě obsoletních nebo raritních testů. Sdílené výkony se týkají vybraných vyšetření bílkovin (včetně některých enzymů a tumorových markerů), iontů, osmolality a kvantitativní mikroskopické analýzy moče.

**Klíčová slova:** sdílené laboratorní výkony, preanalytická fáze, toleranční rozmezí.

## SUMMARY

Štern P., Král V.: *Analytical Methods at the Boundary between Biochemistry and Immunology*

The article presents assays shared by both disciplines; i.e. the specialization 801 (Clinical Biochemistry) and 813 (Laboratory of Allergology and Immunology), and it covers over 60 tests. It is intended as reference information for general practitioners, as well as for laboratory workers at the beginning of their studies. Emphasis is laid on some facts which GPs ordering laboratory determinations should be familiar with; the pre-analytical stage (specimen collection, their transport and storage), the analytical reliability of particular methods, their accessibility, frequency and total costs. Analytical techniques are only mentioned marginally as their understanding is not essential for GPs. Assuming the readers' fundamental experience of diagnostic applications of the methods discussed; we only comment some obsolete or rare tests. The shared assays cover selected analyses of proteins (incl. some enzymes and tumormarkers), ions, osmolality and quantitative microscopic urinalysis.

**Key words:** shared laboratory outputs, preanalytical phase, tolerance interval.

Št.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 415–420.

Česká společnost klinické biochemie a Česká společnost alergologie a klinické imunologie se dohodly v rámci bilaterálních jednání (mezioborová jednání v letech 1996–1997 o přípravě materiálu Sdílené výkony klinických oborů s laboratorní složkou) na vzájemném sdílení přibližně 30 výkonů od odborností 801 a recipročně zhruba 30 výkonů od odbornosti 813. Sdílené výkony jsou uvedeny v tabulce 1.

Vzhledem k tomu, že některé kódy platí pro více metod, neodpovídá počet kódů počtu sdílených metod – počet sdílených analytických metod je vyšší. Sdílené výkony jsou širokou lékařskou veřejností využívány pro diagnostické účely a pro monitorování terapie (např. stanovení imunoglobulinů při terapii intravenózními imunoglobuliny nebo monitorování monoklonálních imunoglobulinů). Lékaři běžně pracují

s laboratorními výsledky a umějí je dobře interpretovat. Pokud nepracují v laboratořích, vědí už méně o tom, jakými analytickými metodami jsou tyto výsledky zjišťovány a jaká je spolehlivost našich analýz. Předpokládáme, že pro širokou lékařskou obec bude užitečné, když množinu sdílených výkonů uspořádáme do několika tematických skupin a ukážeme, jak vznikají odpovídající laboratorní výsledky. Upozorníme také na preanalytické požadavky, protože jejich splnění je předpokladem získání validních výsledků.

Nejpočetnější skupinou sdílených analytických metod je stanovení bílkovin, které se mohou stanovovat jednotlivě nebo jako suma bílkovin v biologickém materiálu (sérum, moč, likvor). K analýze mohou být využité barevné a srážecí reakce, různé typy imunochemických stanovení nebo jednoduché či důmyslné elektroforetické metody. Mezi

Tab. 1. Sdílené výkony zveřejněné ve Zpravodaji VZP 01/99

Kódy odbornosti 801 povolené pro 813		Kódy odbornosti 813 povolené pro 801	
81213	Lamblie	91129	Stanovení IgG
81225	Haptoglobin - typizace	91131	Stanovení IgA
81229	Fibrin degradační produkty	91133	Stanovení IgM
81235	Tumormarkery CA	91135	Stanovení IgD
81245	Počet leu a ery v peritoneálním dialyzátu	91137	Stanovení transferinu
81249	CEA (MEIA)	91139	Stanovení hemopexinu
81251	Speciální odběr krve u heparinizovaných pacientů	91141	Stanovení ceruloplasmínu
81273	Stanovení fenotypu proteázových inhibitorů	91143	Stanovení prealbuminu
81283	Stanovení endotoxinu	91145	Stanovení haptoglobinu
81325	Analýza moči mikroskop. kvantitativně	91147	Stanovení A2-makroglobulinu
81329	Albumin (sérum)	91149	Stanovení A1-antitrypsinu
81331	Albumin v mozkomíšního moku	91151	Stanovení orosomukoidu
81337	ALT	91153	Stanovení CRP
81345	Amyláza	91155	Stanovení SP1-glykoproteinu
81355	Apolipoproteiny A1 nebo B	91159	Stanovení C3 slož. komplementu
81357	AST	91161	Stanovení C4 slož. komplementu
81359	Bence-Jonesova bílkovina v moči	91165	Stanovení lysozymu turbidimetricky
81365	Bílkoviny celkové	91167	Stanovení lehkých řetězců kappa
81367	Bílkovina kvalitativně (moč)	91169	Stanovení lehkých řetězců lambda
81369	Bílkovina kvantitativně (moč, mok)	91193	Stanov. B2-mikroglobulinu ELISA
81375	Kryoglobuliny kvantitativně	91195	Stanovení CRP ELISA
81395	ELFO proteinů (moč, mok)	91331	Stanovení CRP latexovou aglutinací
81397	ELFO proteinů (sérum)	91389	IELFO s polyvalentními antiséry
81427	Fosfor anorganický	91391	IELFO s monovalentními antiséry
81465	Hořčík	91393	IELFO s monoval. antiséry - komplex
81551	Mukoproteiny	91395	Stan. antigenů IELFO dle Laurella
81553	Myoglobin v moči	91397	ELFO s imunofixací komplexu
81563	Osmolalita (sérum, moč)	91399	Charakteristika antigenů a protilátek ELFO na agarozovém gelu s následným imunoblotingem
81573	Pandyho zkouška	91413	Stanovení oligoklonálního IgG v mozkomíšním moku IEF a následným imunoblotingem
81599	TZR – výkon nehrazen		

bílkoviny patří i enzymy (ALT, AST, amyláza) a všechny uvedené tumorové markery (např. CEA, sacharidové antigeny – CA).

Další skupinu tvoří stanovení některých iontů (hořečnaté kationty a anorganické fosfáty) a s tím související osmolalita.

Kvantitativní mikroskopické vyšetření moče je prakticky jediný výkon z oblasti mikroskopie, neboť průkaz parazitického střevního prvoka lamblie (*Giardia lamblia*) je požadován zcela ojediněle.

### STANOVENÍ CELKOVÉ BÍLKOVINY

Nejvíce pozornosti věnujeme stanovení bílkovin, protože se jedná přibližně o 90 % metod diskutovaného souboru.

Stanovení celkové bílkoviny v séru se obvykle provádí barevnou reakcí, kdy peptidové vazby reagují s měďnatými ionty v alkalickém prostředí v přítomnosti komplexotvorného činidla za vzniku modrofialového zbarvení. Toleranční rozmezí stanovení je  $\pm 9$  %. V jiných biologických tekutinách (moč, mozkomíšní mok) se používají srážecí, případně barevné reakce a toleranční rozmezí je u těchto stanovení podstatně vyšší, a to pro moč  $\pm 24$  % a mok  $\pm 27$  %. Kvalitativní stanovení bílkoviny v moči je prováděno proužkem, který obsahuje organické barvivo reagující s albuminem tak, že se původně žlutá barva reagenčního políčka mění (podle množství albuminu) přes žlutozelenou, zelenou až na modrozelenou. Citlivost metody se pohybuje mezi 0,15–0,2 g/l. Reakce může být nejasná při mezních hodnotách a také zkreslená zbarvením moče. Proto se v laboratoři provádí ještě konfirmace srážecí reakcí. **Preanalytické podmínky**

ovlivňující výsledky jsou následující: Vstoje dochází k přesunu tekutiny z intravazálního prostoru do intersticia, což vede k zahuštění proteinů v krvi o 10–15 %. Zvýšená svalová aktivita vede také ke zvýšení koncentrace až o 12 %. Také dehydratace vede ke zvýšeným koncentracím. V horku dochází ke zvětšení plazmatického objemu a hladina celkových proteinů může poklesnout až o 10 %. Ke snížení koncentrace bílkovin dochází při lačnění a v graviditě (hemodiluce). Koncentrace celkové bílkoviny v plazmě jsou vyšší než v séru o přírůstek fibrinogenu. Kvalitativní i kvantitativní vyšetření bílkovin patří mezi levná vyšetření.

### ELEKTROFORÉZA PROTEINŮ

Elektroforéza bílkovin se provádí obvykle v séru, nebo méně často po zahuštění v moči, případně moku. Takto lze kvantifikovat jednotlivé frakce bílkovin (albumin,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -,  $\gamma$ -globuliny) obvykle na agarózovém gelu. Je-li laboratoř vybavena automatizovaným systémem, pak lze analyzovat i více než 100 vzorků sér za hodinu. Vyšetření v séru je poměrně levné, zatímco v moči a v moku je přibližně šestkrát dražší. Požadavky na elektroforézy bílkovin v poslední době klesají a lékaři se spíše zajímají o kvantitativní hodnoty specifických proteinů.

### STANOVENÍ ALBUMINU

Stanovení albuminu v séru se provádí barevnou reakcí v kyselém prostředí organickými barvivy. Toleranční rozme-

zí stanovení je  $\pm 9\%$ . Barevná reakce je rychlá a vyšetření velmi levné, ale podstatně lepší vypovídací hodnotu má koncentrační vyjádření podílu albuminu při elektroforéze sérových bílkovin. Pokud se sbírá moč pro stanovení albuminu, doporučuje se osmihodinový sběr během nočního odpočinku (od 22. do 6. hodiny) a současně stanovit látkovou koncentraci kreatininu v nasbírané moči. Sběrnou nádobu je třeba uchovávat v chladu a sběr alespoň jednou opakovat. Frekvence stanovení albuminu v moči (imunochemicky) je 150× nižší než v séru a vyšetření je 15× dražší. Při stanovení je toleranční rozmezí 27 %.

### STANOVENÍ SPECIFICKÝCH PROTEINŮ

Základními metodami pro stanovení koncentrací plazmatických (sérových) specifických proteinů jsou turbidimetrie a nefelometrie (resp. imunoturbidimetrie, imunonefelometrie). Použití uvedených metod záleží především na koncentraci bílkovin v biologickém materiálu. Pro většinu proteinů séra lze použít turbidimetrii dostupnou v biochemických analyzátoch. Pokud je ale nutné stanovit koncentrace proteinů v oblasti jednotek mg/l či dokonce  $\mu\text{g/l}$ , je nutné použít citlivější (cca 10×) metodu nefelometrickou. Imunologické laboratoře používají imunonefelometry zejména při průkazu defektu syntézy imunoglobulinů (např. defekt produkce IgA vyžaduje dosažení citlivosti 10–20 mg/l) nebo stanovení koncentrací specifických proteinů v likvoru. V případě velmi nízkých koncentrací analytu ve vzorku jsou pro stanovení používány další postupy zvyšující citlivost metody (např. tzv. „latexové reagens“), kdy jsou detekční protilátky navázány na velmi malých částicích latexu (polystyrénu) nebo se používají prostředky zesilující precipitaci – nejčastěji polyetylen glykol. Klasická metoda jednoduché radiální imunodifuze se dodnes používá při certifikaci kontrolních materiálů pro imunoturbidimetrii či imunonefelometrii.

Pokud jde o **preanalytickou fázi** laboratorního vyšetření specifických proteinů, lze konstatovat, že platí všechny obecné zásady, jak byly zmíněny výše. Základní údaje o stabilitě jsou udávány pro primární materiál (sérum/plazma), a to při laboratorní teplotě 1 den, při 4–8 °C 3–5 dnů a v mrazáku při -18 °C 2–3 měsíce. Toleranční rozpětí se pohybuje od 16 % (haptoglobin) až po 39 % (ceruloplazmin). Hladiny specifických proteinů jsou zjišťovány i v dalších materiálech jako např. moč, likvor, výpotky, sliny, slzy aj., ale počet požadavků na tato vyšetření je velmi malý. Sběr moče je bez konzervačních přísad. Během sběru uchovávat při 4–8 °C, vyšetřit do 1 týdne. Finanční hodnocení výkonů u jednotlivých metod je stejné pro všechny uvedené analyzované materiály.

### STANOVENÍ IMUNOGLOBULINŮ

Pro stanovení imunoglobulinů **IgG**, **IgA**, **IgM** lze použít jak imunoturbidimetrii, tak imunonefelometrii. Toleranční rozpětí (SEKK) se pohybuje od 18 % (IgG) do 26 % (IgM).

Preanalytické podmínky jsou pro imunoglobuliny podobné jako u ostatních specifických proteinů a rovněž tak náklady na analýzy jsou přibližně stejné. Vyšetření imunoglobulinů patří mezi nejčastěji indikovaná vyšetření specifických proteinů, avšak diagnostická výtěžnost tohoto vyšetření je

nízká. Velká imunologická laboratoř provede za rok přibližně 10 000 vyšetření základních tříd imunoglobulinů. Pracovní skupina pro klinickou imunologii při WHO již před mnoha lety (1989–1991) označila tato vyšetření za „nejvíce zneužívaná“. Odůvodněná indikace je především diagnostika primárních a sekundárních deficitů protilátek, jakož i monitorování terapie intravenózními imunoglobuliny. Naproti tomu při nádorových onemocněních mají tyto analýzy minimální přínos (s výjimkou některých hematologických malignit). Pro kvantitativní stanovení základních imunoglobulinů v likvoru (případně dalších tělních tekutinách) je vhodnější použití imunonefelometrie.

Stanovení **IgD** není běžně na analyzátoch dostupné. Nicméně některé laboratoře (především imunologické) mají implementovanu tuto metodu a zajišťují dostupnost vyšetření IgD. Základní indikace pro stanovení IgD jsou pouze diagnostika paraproteinu IgD a velmi vzácného onemocnění hyper IgD syndromu v rámci diferenciální diagnostiky horeček nejasného původu. Náklady na vyšetření jsou minimálně 2,5× vyšší než u IgG (malý počet vyšetření, vyšší náklady na kalibrátory a standardy); frekvence analýz je 1–5 % vzhledem k IgG (dle typu laboratoře). Frekvence vyšetření je tedy poměrně vysoká. Důvodem může být značný podíl pacientů oboru alergologie a klinická imunologie, u kterých je jedním z příznaků dlouhodobý stav zvýšených teplot. Toleranční rozmezí lze odhadnout pouze orientačně (přibližně 35 %), protože tato analýza není součástí externích kontrolních hodnocení a výzkumně zaměřené práce jsou poněkud vzdálené od běžné laboratorní praxe.

### STANOVENÍ VOLNÝCH LEHKÝCH ŘETĚZCŮ

Významným vyšetřením se v poslední době stává stanovení volných lehkých řetězců **kappa** a **lambda**. Výkony jsou ohodnoceny zhruba dvojnásobkem nákladů na analýzy základních imunoglobulinů a byly původně kalkulovány pro stanovení vázaných lehkých řetězců. Příslušná změna názvu výkonu i textu k výkonu v Sazebníku je v jednání. Frekvence analýz u každé z obou metod se pohybuje mezi 3–10 % požadavků na vyšetření IgG. Toleranční rozmezí metod se pohybuje do 33 %. Přínos vyšetření volných lehkých řetězců imunoglobulinů v séru pravděpodobně povede ke změně algoritmu pro diagnostiku a monitorování paraproteinémií.

### PROTEINY AKUTNÍ FÁZE ZÁNĚTU

Vedle imunoglobulinů tvoří množinu specifických proteinů řada bílkovin z alfa i beta oblasti elektroforetické pohyblivosti se souhrnným označením proteiny akutní fáze zánětu (PAF). Jejich koncentrace jsou v rozsahu 0,1–4 g/l. Pro stanovení lze použít imunoturbidimetrii i imunonefelometrii. Cenově tato vyšetření příliš nepřesahují základní imunoglobuliny a frekvence jednotlivých analýz je rozdílná. Nejčastěji je žádáno stanovení hladin prealbuminu a transferinu, výrazně méně je analyzován orosomukoid. Lokální rozdíly mezi metodami a laboratořemi jsou značné a mohou se pohybovat v rozmezí 1–50 % ve srovnání s IgG. Z hlediska přínosu pro diagnostiku a monitorování zánětu nemá už

jejich stanovování zásadní význam. Ještě před významnějším vyžíváním sacharidových antigenů patřily tyto proteiny mezi tzv. nespecifické markery malignity (např. Cancer Serum Index vyjadřoval poměr orosomukoidu a prealbuminu) nebo markery postižení některých orgánů (index IgA/transferin odpovídal postižení jaterního parenchymu). Některé PAF jsou bílkoviny, které vykazují antiproteázovou aktivitu (inhibitory proteáz jako  $\alpha$ -1-antitrypsin a  $\alpha$ -2-makroglobulin).

## SYSTÉM KOMPLEMENTU

Samostatně zmíníme systém komplementu resp. **jeho klíčové složky C3 a C4**, které patří do skupiny proteinů akutní fáze zánětu. Tento systém lze také charakterizovat jako enzymovou kaskádu limitované proteolýzy. Klíčovými molekulami tzv. klasické dráhy aktivace systému jsou právě složky C3 a C4 a v nedávné minulosti byla snaha využít kvantifikaci těchto proteinů pro určení aktivity systému. Metodické a preanalytické údaje a náklady jsou shodné s ostatními PAF. Frekvence vyšetření u každé z těchto bílkovin dosahuje téměř poloviny počtu požadavků na stanovení IgG a toleranční rozpětí je 20 % (C3) resp. 28 % (C4). Důležité je upozornění, že elektroforetický obraz složek komplementu se liší mezi sérem a plazmou. Při srážení krve je komplement aktivován, a tak v séru na rozdíl od plazmy nacházíme především štěpné produkty aktivace (např. složky C3b, C4b, atd.). Od imunochemického přístupu ke studiu komplementu se v poslední době obrací zájem opět k využití klasických biologických metod stanovení lytické schopnosti komplementu (tzv. CH50). Tato metoda je považována za důležité skríninkové vyšetření biologické aktivity komplementu, především při podezření na funkční defekt. Vyšetření provádí pouze specializované imunologické laboratoře a do sdílených výkonů pochopitelně nepatří.

## C-REAKTIVNÍ PROTEIN

Nejdůležitějším proteinem akutní fáze zánětu z popisovaného spektra je C-reaktivní protein (CRP). Patří do skupiny fylogeneticky velmi starých obranných mechanismů přirozené imunity. Charakteristická struktura jej řadí do starobylé vysoce konzervované rodiny pentraxinů. Při bakteriálním ataku se prudce zvyšuje jeho koncentrace v tělních tekutinách, řádově až 1000× v průběhu hodin až dnů. Diagnostický přínos stanovení je nesporný a CRP se stalo součástí spektra vyšetření POCT. Imunochemická analýza umožňuje měřit ve velmi širokém rozsahu koncentrací. Stále více se používá metoda stanovení hsCRP (high sensitivity CRP), kdy nejnižší reprodukovatelně měřitelné hladiny jsou okolo 1 mg/l. Normální koncentrace u zdravých osob jsou obvykle do 5 mg/l, i když některá novější doporučení uvádějí hranici 3 mg/l. Sledování bazálních hladin CRP je dááno do souvislosti s rizikem rozvoje aterosklerózy. Toleranční rozmezí pro stanovení CRP i hsCRP jsou nízká (do 24 %), metodu lze charakterizovat jako robustní s velmi dobrými analytickými parametry. **Preanalytické podmínky** vyžadují uchovávat sérum před analýzou v lednici a stanovení provést do 2 dnů. Výsledky ovlivňuje tělesná zátěž, dieta, poloha při odběru. S věkem hodnota stoupá a rovněž tak v těhotenství a u kuřá-

ků. Počet analýz CRP odpovídá diagnostickému významu této bílkoviny a může dosahovat i několikanásobku počtu vyšetření IgG. Náklady na analýzu jsou asi o 10 % nižší než u základních imunoglobulinů.

*Vedle výkonu 91153 (Stanovení CRP), k němuž lze výše uvedený text vztahovat, je sdílen také výkon 91195 (CRP ELISA), který má dvojnásobné náklady, ale žádný přínos navíc. Proto jej ČSAKI navrhla k vyřazení ze Seznamníku v roce 2006 (dosud nerealizováno).*

## KVALITATIVNÍ STANOVENÍ PROTEINŮ

Oblast kvalitativního stanovení proteinů séra (plazmy, jiných tělních tekutin) představuje široké spektrum **elektroforetických metod** s následnou specifickou detekcí elektroforetických linií pomocí precipitační reakce antigenu a specifického antiséra (imunodifuze), které jsou v Seznamu zdravotnických výkonů soustředěny do šesti položek. Čtyři výkony se používaly k charakterizaci monoklonální produkce imunoglobulinů (paraproteinů). Provázanost sdílených výkonů v oblasti kvalitativního a kvantitativního stanovení proteinů séra (plazmy) mezi odborností 801 a 813 je dobře patrná právě na příkladu stanovení a charakterizace paraproteinů. Výše uvedené výkony navazují na výkony odbornosti 801 sdílené pro odbornost 813 (ELFO proteinů v séru, moči a likvoru), které také slouží k průkazu monoklonální M-komponenty imunoglobulinů metodou agaroforézy, resp. agarozoforézy. Velké množství fyzikálně-chemicky stejnorodého materiálu (paraproteinu) se při elektroforéze projeví jako skvrna v gama či beta oblasti elektroforeogramu bílkovin. Tato subjektivní metoda, která vyžadovala značnou laboratorní erudici, byla postupně nahrazena metodou **imunofixace**. Uvedená technika spojuje elektroforetické dělení proteinů s následnou imunofixační reakcí (inkubace po převrstvení specifickým antisérem) a vizualizací vzniklého imunokomplexu. Metoda se velmi rychle rozšířila; vykazuje vyšší citlivost (cca 10× proti IELFO, tj. 0,5 g/l vs. 5g/l) a nevyžaduje takovou zkušenost hodnotícího pracovníka. Určitou daní za vyšší citlivost je otázka správné interpretace průkazu malého množství paraproteinů (do 5 g/l), spadajících pod diagnostické označení „monoklonální gamapatie neurčitěho významu“ nebo transienční monoklonalita. Bohužel, na podkladě takových nálezů jsou pacienti někdy vystavováni stresu z vyšetření kostní dřeně a scintigrafie skeletu pro vyloučení malignity. Stanovení koncentrace paraproteinů v séru a moči je v současnosti podporováno řadou vyspělých firemních programů a v rámci externího hodnocení kvality je akceptováno toleranční rozmezí 33 %. Tato exaktní a přínosná vyšetření jsou poměrně velmi drahá (nejméně šestinásobek původních kvalitativních metod).

Za velmi speciální vyšetření, vyhrazené jen omezenému počtu pracovišť, lze považovat průkaz **oligoklonální produkce IgG** v mozkomíšním moku metodou **izoelektrické fokusace (IEF) s následnou imunodetekcí** (imunoblotting, imunofixace). Vyšetření je nezbytné především pro diferenciální diagnostiku roztroušené sklerózy. Četnost požadavků na toto vyšetření může dosahovat v některých laboratořích i více než 1000/rok. Kodifikované požadavky na preanalytickou fázi vyšetření likvoru jsou: zkumavky bez protisrážlivých činidel, odstředěný likvor analyzovat do 3 hodin při

skladování za laboratorní teploty nebo do 1 týdne při 4–8 °C. Charakterizace paraproteinů i průkaz oligoklonální produkce IgG v likvoru jsou pouze kvalitativní vyšetření.

### APOLIPOPROTEINY

Vyšetření **apolipoproteinů AI a B** v séru nebo plazmě jsou poměrně často požadovaná. Z mnoha postupů, které byly popsány, postačuje informace o turbidimetrickém stanovení, které provádí většina laboratoří; případně s využitím nefelometru v některých velkých laboratořích. Toleranční rozmezí stanovení je  $\pm 21\%$ . Před odběrem se vyžaduje 12 hodin lačnění. Cena stanovení se pohybuje v intervalu běžných analýz specifických proteinů.

### TUMOROVÉ MARKERY

Stanovení tumorových markerů **CEA** (karcinoembryonální antigen) a sacharidových antigenů **CA 125**, **CA 15-3**, **CA 19-9** a v poslední době i **CA 72-4** jsou poměrně častá a jen v největší biochemické laboratoři překročil počet analýz 32 000 ročně. Ke kvantitativní analýze těchto makromolekul se používají heterogenní imunanalytické metody, které vyžadují separaci vzniklého imunokomplexu antigenu s protilátkou od volných reaktantů. Poté následuje navázání druhé protilátky se značkou, která je schopna (přímo nebo po další úpravě) vykazovat chemiluminiscenci, fluorescenci, radioaktivitu nebo zbarvení roztoku. Jednotlivé detekční techniky se používají co do frekvence v pořadí, jak byly v předchozí větě vyjmenovány. Při stanovení tumorových markerů je významný vliv použité matrice v komerční analytické soupravě. I když je toleranční rozmezí stanovení 16–20 % (jen pro CA 72-4 zatím 33 %) – platí tyto hodnoty pro analýzy prováděné stejnou technologií a stejnými reagensy. Rozdíly mezi jednotlivými technologiemi mohou činit např. pro CA 15-3 i více než 100 %, a proto by onkologové při přesunech pacientů měli věnovat pozornost tomu, jakou technologií byly výsledky v jednotlivých laboratořích dosaženy. Při hodnocení analytických výsledků CEA je třeba vzít v úvahu, že asi 15 % kuřáků má zvýšenou koncentraci nad hraniční hodnotu (obvykle do 10  $\mu\text{g/l}$ ). V první polovině menstruačního cyklu může být vyšší arbitrární látková koncentrace CA 125, která rovněž roste v průběhu těhotenství, a ve třetím trimestru může dosahovat až dvojnásobku diskriminační hranice. Vyšetření tumorových markerů jsou ve srovnání se specifickými proteiny 2 až 3× dražší.

### ENZYMY

Enzymy se v laboratořích vyšetřují velmi často. Nejčastěji vyšetřované enzymy jsou aminotransferázy **ALT** a **AST**. Výsledky jsou ovlivněny svalovou hmotou. Přestože diagnostický význam AST značně poklesl, není to na frekvenci objednávek jeho stanovení téměř poznat. Počet stanovení  **$\alpha$ -amylázy (AMS)** je sice vysoký, ale jako druhý nejvýznamnější diagnostický enzym zdaleka nedosahuje četnosti enzymů zafixovaných u lékařů pod pojmem „jaterní testy“. Všechny tři uvedené enzymy se stanovují fotometricky

v kinetickém režimu, kdy se u aminotransferáz sleduje pokles absorbance v blízké ultrafialové oblasti a u AMS naopak nárůst zbarvení roztoku. Toleranční rozmezí stanovení je  $\pm 21\%$ . Před odběrem ke stanovení ALT a AST by se měl pacient vyhnout svalové námaze. Výsledky může ovlivnit lipémie, takže odběr nalačno je s výhodou. Stanovení ruší hemolýza značně u AST a nepatrně u ALT. Stanovení se provádí v séru nebo v plazmě. Při stanovení AST v séru vadí také trombolýza. AMS se také stanovuje v séru nebo v plazmě, přičemž výsledky v plazmě jsou vyšší než v séru. Pro stanovení v plazmě nutno použít heparinové antikoagulační činidlo – použití EDTA (etylendiamintetraoctová kyselina) stanovení znehodnotí! Stanovení AMS v moči nevyžaduje žádnou preanalytickou úpravu. Kvantitativní určení katalytické aktivity ALT a AST je levné, stanovení AMS je více než 2× dražší.

### IONTY

Stanovení **fosfátů** (v Seznamu zdravotnických výkonů je zastaralý nesprávný název anorganický fosfát) a hořčíku jsou zhruba stejně početná a s přibližně pětinou frekvencí ve srovnání s ALT. Fosfáty se nejčastěji stanovují fotometricky jako komplexní kyseliny s molybdenem, vanadem nebo wolframem v blízké ultrafialové oblasti. Vzhledem k dennímu rytmu je vhodné provést odběr ráno. Při vyšetření v plazmě je potřebné použít jako antikoagulační činidlo heparin. Vzorky je třeba urychleně centrifugovat a separovat. Toleranční rozmezí stanovení v séru a plazmě je  $\pm 15\%$ . Moč se sbírá do plastových lahví bez konzervačních přísad zpravidla 24 hodin. Laboratoř pak při příjmu provede okyselení, aby nedošlo k vysrážení fosfátových solí. Toleranční rozmezí stanovení v moči je  $\pm 18\%$ . Stanovení fosfátů patří mezi levná vyšetření podobně jako stanovení **hořčíku**. Při odběru krve je nutné zabránit hemolýze (hořčík z erytrocytů zcela znehodnotí analýzu), vzorek centrifugovat a separovat do 30 minut. Při stanovení z plazmy lze použít jako antikoagulační činidlo pouze heparinát sodný! Obvykle se při analýze využívá schopnost hořečnatých iontů usnadnit enzymovou reakci, jejíž následné produkty se sledují fotometricky. Větší laboratoře používají kvalitní referenční metodu s detekcí na atomovém absorpčním spektrofotometru. Některá pracoviště bohužel používají málo spolehlivé reakce s organickými barvivy a následnou fotometrií. Toleranční rozmezí stanovení v séru a plazmě je  $\pm 15\%$ , při stanovení v moči  $\pm 20\%$ . Moč se sbírá a zpracovává za stejných podmínek jako při stanovení fosfátů.

### OSMOLALITA

Osmolalita se vyšetřuje v séru, plazmě nebo moči. Frekvence vyšetření dosahuje přibližně poloviny požadavků analýz fosfátů. Jedná se o fyzikální analýzu zpravidla v kryoskopickém osmometru a vzorky se před měřením nijak neupravují, nicméně se nesmí mrazit. Pokud vzorky nejsou zaslány v chladičím boxu, je třeba provést analýzu během 4 hodin. To platí i pro vyšetření v moči, protože v tomto případě se nepoužívají žádné konzervační přísady. Toleranční rozmezí stanovení v séru, plazmě i moči jsou  $\pm 10\%$ . Osmo-

metry sice patří mezi levnější laboratorní přístroje, ale tyto výkony jsou pojišťovny ohodnoceny tak nízko, že při frekvenci méně než 15 analýz denně se osmometr nezaplatí.

### ANALÝZA MOČI MIKROSKOPICKY KVANTITATIVNĚ

Provádí se manuálním odečítáním mikroskopem při 400násobném zvětšení v zorném poli obvykle velikostí 0,5 mm po zahuštění (10 nebo 20×) centrifugací. Hodnocení lze také provádět průtokovým cytometrem, nebo mikroskopem vybaveným televizní kamerou a zařízením pro počítačovou analýzu obrazu. Vzorek moče se neupravuje a nutno ho vyšetřit do 2 hodin. I když v této oblasti došlo k určité standardizaci, je chybovost analýz značná a nutno počítat s tolerančním rozmezím alespoň 30 %.

### SPORADICKÁ VYŠETŘENÍ

Frekvence analýz **kryoglobulinů** nepřekročí ani ve velkých laboratořích 10 týdně. Pacienti se musí odebírat při teplotě 37 °C odběrovou soupravou inkubovanou na tuto teplotu, což zajišťuje vyšetřující laboratoř. Po odstředění se v séru po ochlazení sleduje vznik precipitátu, který se při zahřátí opět rozpouští. To může indikovat diagnózu mnohočetného myelomu, revmatických chorob nebo vaskulitid. Vyšetření je levné, ale pouze orientační, následná imunochemická analýza je podstatně finančně náročnější.

Sledování **fibrin degradačních produktů** je v rámci hematologie jako výkon 96847 – stanovení D-dimerů a v odbornosti 801 se téměř neprovádí.

*Pandyho zkouška, jako kvalitativní průkaz bílkoviny, byla nahrazena kvantitativním stanovením bílkoviny v moku. Nebyla dosud zrušena, protože je téměř zadarmo.*

*Z doby vzniku Sazebníku pochází stanovení SP1-glykoproteinu, lysozymu turbidimetricky, β-2-mikroglobulinu ELISA a CRP latexovou aglutinací – rapid test, které (snad s výjimkou stanovení lysozymu) nepatří již do portfolia reálně používaných metod.*

*Ostatní výkony odbornosti 801 (Klinická biochemie) povolené ke sdílení pro odbornost 813 (Laboratoř alergologická a imunologická) se neprovádějí a v tabulce 1 jsou pouze pro úplnost.*

V tomto mezioborovém příspěvku jsme se zaměřili na sdílené výkony našich dvou odborností z hlediska uživatelské-

ho zájmu o laboratorní služby. Uvedli jsme, jak připravit pacienta, způsob preanalytické přípravy vzorku, jaká je očekávaná analytická spolehlivost, relativní frekvence diskutovaných vyšetření a jejich ceny.

### Zkratky

ALT	– alaninaminotransferáza
AST	– aspartátaminotransferáza
CA	– sacharidové antigeny
CEA (MEIA)	– karcinoembryonální antigen (enzymová imunoanalýza na mikročásticích)
CRP	– C-reaktivní protein
ČSAKI	– Česká společnost alergologie a klinické imunologie
EDTA	– etylendiamintetraoctová kyselina
ELFO	– elektroforéza
ELISA	– enzyme linked immunosorbent assay (analýza s enzymem vázaným na imunosorbent)
hs	– high sensitivity (vysoce citlivé)
CH50	– test biologické aktivity komplementu – titrace komplementu aktivovaného klasickou cestou
IB	– imunobloting
IEF	– izoelektrická fokusace
IELFO	– imuno elektroforéza
Ig	– imunoglobulin
PAF	– proteiny akutní fáze
POCT	– point of care test (test v místě péče o pacienta)
SEKK	– systém externí kontroly kvality
TZR	– tymolová zákalová reakce
WHO	– World Health Organisation (Světová zdravotnická organizace)

### LITERATURA

1. **Zima, T.:** Laboratorní diagnostika. Druhé, doplněné a přepracované vydání, Praha, Galén, s r.o., Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2007, 728 s.
2. Doporučení č. 6 České společnosti klinické biochemie ČLS JEP (ČSKB), Referenční laboratoře MZ pro klinickou biochemii (RL), Sekce pro neuroimunologii a likvorologii České neurologické společnosti ČLS JEP a Sekce laboratorní imunologie České společnosti pro alergologii a klinickou imunologii ČLS JEP (ČSAKI) k vyšetřování mozkomíšního moku.
3. **Adam, P., Andrýs, C., Friedecký, B. et al.:** Doporučení k vyšetřování mozkomíšního moku. Klin. Biochem. Metab., 2006, 14, s. 125–127.
4. **Bartůňková, J., Paulík, M. et al.:** Vyšetřovací metody v imunologii. Praha, Grada Publishing, a.s., 2005, 184 s.



## PŮVODNÍ PRÁCE

# Změna bazálního inzulínu z NPH na inzulínový analog detemir vede k dlouhodobému zlepšení ranní glykémie nalačno u dětí s diabetes mellitus 1. typu: výsledky roční multicentrické studie

<sup>1</sup>Šumník Z., <sup>2</sup>Venháčová J., <sup>3</sup>Brázdová L., <sup>4</sup>Škvor J.

<sup>1</sup>Pediatrická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

<sup>2</sup>Dětská klinika LF UP a FN, Olomouc

<sup>3</sup>Diabetologická ambulance, Nemocnice Milosrdných bratří, Brno

<sup>4</sup>Dětská klinika Masarykovy nemocnice, Ústí nad Labem

## ABSTRAKT

**Východisko.** Zkušenosti s dlouhodobě působícím inzulínovým analogem detemir u diabetických dětí jsou velmi omezené. Cílem této studie bylo zhodnocení parametrů kompenzace diabetu po změně inzulínu NPH na inzulín detemir u dětí s diabetem 1. typu (DM1).

**Metody a výsledky.** Provedli jsme nerandomizovanou, observační, multicentrickou studii, která analyzovala parametry kontroly diabetu u 72 dětí (průměrný věk  $10,6 \pm 4,7$  roku, věk při diagnóze  $6,2 \pm 4,3$  roku) převedených z NPH na detemir ve čtyřech dětských diabetologických centrech. Děti byly sledovány ve 3 měsíčních intervalech po dobu 1 roku. Kromě uvedené intervence neproběhla žádná změna typu inzulínu nebo inzulínového režimu. Střední hodnota HbA<sub>1c</sub> poklesla ze 6,9 % na začátku sledování na 6,4 % po 3 měsících terapie ( $p = 0,0003$ ). V dalších měsících jsme pozorovali postupné zvyšování HbA<sub>1c</sub> na výchozí hodnoty. Ranní glykémie nalačno se významně snížila 3 měsíce po změně bazálního inzulínu ve srovnání s výchozí hodnotou (střední hodnota rozdílu byla 2,1 mmol/l, CI 95% 1,5–2,6,  $p = 1,4 \cdot 10^{-10}$ ), přičemž tento efekt přetrvával po celou dobu sledování (střední hodnota rozdílu 2,6 mmol/l ve 12 měsících vs. vstupní hodnota,  $p < 10^{-8}$ ).

**Závěry.** Změna terapie z inzulínu NPH na inzulín detemir vede k přechodnému zlepšení HbA<sub>1c</sub> a dlouhodobému snížení ranní lačné glykémie u dětí s DM1.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus 1. typu, inzulínová analoga, detemir, NPH inzulín, děti.

## ABSTRACT

Šumník Z., Venháčová J., Brázdová L., Škvor J.: Long-term Improvement of Fasting Glycaemia after Switching Basal Insulin from NPH to Determir in Children with Type 1 Diabetes: A 1-Year Multicentre Study

**Background.** Paper presents an evaluation of diabetes control after switching from NPH insulin to detemir in children with type 1 diabetes.

**Methods and Results.** We performed a non-randomized, observational, multicentre study on the first group of children whose treatment switched from NPH to insulin detemir in four centers of paediatric diabetes. A total of 72 children (39 boys and 33 girls) were included in the analysis. The average age at intervention was  $10.6 \pm 4.7$  yrs, the average age at diabetes onset was  $6.2 \pm 4.3$  yrs. Diabetes control was assessed 3 months prior to the switch and subsequently during 3-month intervals.

**Results:** Mean HbA<sub>1c</sub> decreased from 6.9% at baseline to 6.4% after 3 months of detemir therapy ( $p = 0.0003$ ). However, in the next months we observed a trend for increasing the HbA<sub>1c</sub>, and no statistically significant difference in HbA<sub>1c</sub> was observed at the 6, 9 and 12 months visits vs. baseline. Fasting glycaemia decreased significantly after 3 months of treatment with detemir in comparison with the baseline (the mean value of the difference was 2.1 mmol/l, CI 95% 1.5–2.6,  $p = 1.4 \cdot 10^{-10}$ ), and this effect was detectable during all the observational period (month 12 vs. baseline 2.6 mmol/l,  $p < 10^{-8}$ ).

**Conclusions.** Switching basal insulin from NPH insulin to detemir resulted in a short-term improvement of HbA<sub>1c</sub>, and a long-term decreasing of fasting glycaemia.

**Key words:** type 1 diabetes, insulin analogues, detemir, NPH insulin, children.

Šu.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 421–425.

**T**erapie diabetu 1. typu (DM1) u dětí vyžaduje specifické přístupy přizpůsobené měnícím se potřebám rostoucího organismu. Studie Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) realizovaná na počátku 90. let minulého století ukázala, že adolescenti mají ze všech věkových skupin nejvyšší hodnotu glykovaného hemoglobinu (v DCCT 8,1 %) a současně je u nich o 50% vyšší výskyt těžkých hypoglykemií v porovnání s dospělými (1). Na základě novějších studií lze předpokládat, že pokud by do této studie byly zahrnuty i mladší děti, výsledky by nebyly lepší (2). Příčiny neuspokojivé kompenzace většiny dětských diabetiků je třeba hledat ve změnách inzulínové senzitivity a z nich vyplývající potřeby inzulínu, v nestálém množství a složení jídla v průběhu růstu a vývoje, v nepravidelném režimu, psychologických vlivech apod.

V posledních 20 letech jsme svědky signifikantního posunu průměrného věku při manifestaci DM1 k nižším věkovým kategoriím. Zatímco mezi lety 1989–1993 byly patrné dva jednoznačné vrcholy incidence v mladším školním věku a v adolescenci, dnes již toto klasické rozložení neplatí; incidence DM1 u dětí s manifestací po 3. roce věku je přibližně konstantní a přibližně dvakrát vyšší než na začátku 90. let (3). Z tohoto faktu vyplývá, že dnešní diabetické děti prožijí s diabetem podstatně větší část svého života. Riziko vzniku chronických diabetických komplikací je u nich tedy – za předpokladu obdobné kompenzace – rovněž zvýšeno. Zlepšení kontroly DM1 u dětí tak představuje jeden ze základních úkolů, před kterými stojí současná diabetologie. Prostředkem k dosažení tohoto cíle může být zavádění nových technologií do terapie DM1, a to včetně nových inzulínů.

Inzulínová analoga jsou stále častěji aplikovanou skupinou inzulínů. Vyrábějí se podobně jako inzulín humánní, tedy rekombinantní cestou, jejich primární struktura je však odlišná. Touto modifikací molekuly inzulínu se docílilo změny farmakokinetiky bez alterace funkce a účinnosti.

Dosud posledním z inzulínových analog dostupných na našem trhu je inzulín detemir (Levemir® NovoNordisk A/S, Bagsvaerd, Dánsko). Jedná se o neutrální inzulín s prodlouženým účinkem, rozpustný při pH 7,4. Prodloužení účinku je dosaženo vazbou kyseliny myristové v místě B29 na lysin, která nahrazuje na pozici B30 threonin a reverzibilně se váže na albumin. Detemir má obdobnou hexamerní strukturu jako humánní inzulín. Po subkutánní aplikaci vzniká v podkoží depo, v němž jsou hexamery a dihexamery detemiru v rovnováze, čímž se dosahuje absorpce inzulínu do cévního řečiště. Absorbce detemiru z podkoží je prodloužena asi o třetinu ve srovnání klasickým humánním depotizovaným inzulínem NPH (Neutral Protamin Hagedorn). Biologický poločas eliminace detemiru v podkoží je 14,3 hodiny ve srovnání s 10,5 hodiny pro NPH inzulín. Monomery detemiru se v cirkulaci z 98 % reverzibilně vážou na albumin a tento proces znovu prodlužuje účinek inzulínu. Z cirkulace se inzulín dostává k cílovým tkáním, kde v intersticiální tekutině opět hraje roli reverzibilní vazba na albumin (4, 5).

Podobně jako v případech jiných analog probíhaly a probíhají četné studie porovnáující účinnost detemiru u jednotlivých typů diabetu a v jednotlivých věkových skupinách. Závěry těchto prací jsou mnohdy kontroverzní a prozatím nevedly k jednoznačným klinickým závěrům či doporučením (6). Tyto studie jsou velmi důležité i z hlediska farmakoekonomického, protože cena detemiru (a ostatních inzulínových

analog) je přibližně dvojnásobná v porovnání s humánními inzulíny. Pouze jedna studie z dosud publikovaných byla orientována na vliv detemiru na kompenzaci diabetických dětí (7). Cílem naší studie bylo zjistit a kvantifikovat změny v parametrech kompenzace diabetu po změně bazálního inzulínu z NPH na inzulín detemir.

## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Provedli jsme retrospektivní, nerandomizovanou, observační, multicentrickou studii s délkou trvání 12 měsíců. Do analýzy byly zahrnuty všechny děti převedené z NPH na inzulín detemir po dobu nábory pacientů (květen 2005 až duben 2006) ve čtyřech dětských diabetologických centrech (Praha – Motol, Olomouc, Ústí nad Labem, Brno). Počty pacientů z jednotlivých center byly proporcionální (16, 24, 13, resp. 19 dětí). Jednalo se o první pacienty, u kterých byla na základě indikace ošetřujícího dětského diabetologa zahájena terapie inzulínem detemir. Nejčastějším důvodem této změny byl akcentovaný dawn fenomén u 44/72 (61 %) dětí, dalšími indikacemi byly labilita glykemických profilů (u 25/72, tj. 35 % dětí) a dekompenzace diabetu u 3/72 dětí (4 % souboru).

Sledovaný soubor tvořilo 72 dětí s diabetes mellitus 1. typu (39 chlapců, 33 dívek) průměrného věku  $10,6 \pm 4,7$  roku (rozmezí 1,5–19 let), průměrný věk při diagnóze DM1 byl  $6,2 \pm 4,3$  roku (rozmezí 0,9–16,0 let), hodnota  $HbA_{1c}$  byla  $6,8 \pm 1,7$  % (rozmezí 4,0–12,0 %), průměrná celková denní dávka inzulínu  $0,79 \pm 0,19$  IU/kg/den (rozmezí 0,46–1,32 IU/kg/den). Všichni pacienti byli léčeni intenzifikovaným inzulínovým režimem, přičemž bazální inzulín byl u 69 % dětí aplikován jednou denně před spaním, u zbylých 31 % ve dvou denních dávkách – ráno a před spaním. Počáteční dávka NPH inzulínu byla  $0,25 \pm 0,1$  IU/kg/den. Jeden pacient byl před převedením na detemir léčen inzulínovou pumpou. Druh rychlého inzulínu i počet aplikací depotního inzulínu zůstaly stejné, počáteční dávka inzulínu detemir byla shodná s dávkou NPH inzulínu. Další titrace dávek inzulínů probíhaly standardně pacientem na základě naměřených glykemií a konzultací s ošetřujícím diabetologem.

Sledovali jsme základní parametry kompenzace ( $HbA_{1c}$ , glykémie nalačno, dávka inzulínu na kilogram hmotnosti a den) 3 měsíce před převedením na inzulín detemir a následně ve tříměsíčních intervalech po dobu 12 měsíců. Studii kompletně ukončilo 66/72 dětí. Ze 6 dětí, u kterých byla terapie inzulínem detemir ukončena, jich bylo pět převedeno na léčbu inzulínovou pumpou: čtyři pacienti za 6 měsíců a další pacient v 9 měsících. Jeden pacient vypadl ze sledování v 9 měsících. Při statistické analýze jsme tyto pacienty zahrnuli pouze do výpočtů do doby, než ukončili studii (tedy 6, resp. 9 měsíců). Hladina  $HbA_{1c}$  (metodou HPLC/MS – kapalinová chromatografie v kombinaci s hmotnostní spektrometrií, dle International Federation of Clinical Chemistry) byla stanovována v lokálních laboratořích. Hodnota glykémie nalačno byla definována jako průměr dvou posledních hodnot před návštěvou v diabetologické ambulanci, glykémie byly změřeny pacientem jeho osobním glukometrem.

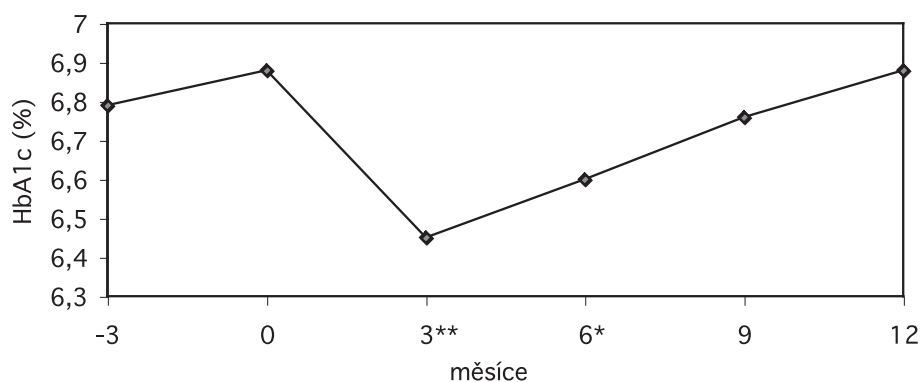
Statistické vyhodnocení rozdílů v průběhu sledování bylo provedeno pomocí párových t-testů, vzájemné porovnání center pro jednotlivé veličiny potom pomocí  $\chi^2$  testu.

## VÝSLEDKY

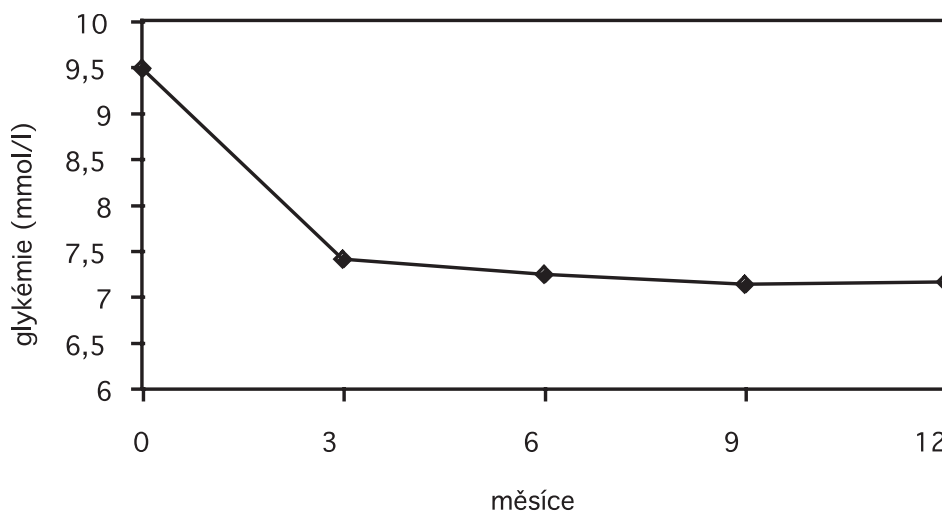
Vývoj střední hodnoty HbA<sub>1c</sub> v průběhu sledování ukazuje tabulka 1 a graf 1.

Glykovaný hemoglobin signifikantně klesá v průběhu prvních 3 měsíců terapie (v průměru ze 6,9 % na 6,4 %,  $p = 0,0003$ ), poté však pozorujeme významný vzestup této hodnoty až na hodnotu odpovídající výchozímu stavu. Vzestup hodnot mezi 3. a 6. měsícem, resp. 6. a 9. měsícem sice nedosahuje statistické významnosti na rozdíl od vývoje

Dávka inzulínu vztahovaná na kilogram hmotnosti a den se v průběhu sledování postupně zvyšovala z 0,79 na 0,9 U/kg/den. Na tomto trendu se podílel rychlý i bazální inzulín, přičemž vzestup byl postupný v průběhu 12 měsíců. Střední hodnota rozdílu dávky detemiru mezi vstupní hodnotou a hodnotou ve 12 měsících byla -0,05 U/kg/den ( $p = 0,0002$ , CI 95% -0,075; -0,025). Podíl mezi dávkou inzulínu detemir a celkovou dávkou inzulínu vztahovaný na kg a den v průběhu sledování roste pouze nesignifikantně (z 0,31 při vstupu na 0,33 ve 12 měsících). Pro



**Graf 1.** Absolutní hodnoty HbA<sub>1c</sub> v průběhu sledování (\*\* $p = 0,0003$ , \* $p = 0,08$  vs. HbA<sub>1c</sub> při vstupní návštěvě)



**Graf 2.** Vývoj ranní glykémie nalačno v průběhu sledování  
Efekt změny inzulínu je patrný po celou dobu observace ( $p < 10^{-9}$  při všech návštěvách vs. glykémie při vstupu do sledování)

v prvních 3 měsících, nicméně statistická signifikance vzhledem k výchozí hodnotě se vytrácí již v 6 měsících observace.

Ranní glykémie nalačno od začátku studie do 3 měsíců výrazně klesá, z původních  $9,5 \pm 2,4$  mmol/l na  $7,4 \pm 1,8$  mmol/l (střední hodnota rozdílu 2,1 mmol/l, CI 95% 1,5–2,6,  $p = 1,4 \cdot 10^{-10}$ ). Na rozdíl od hladiny HbA<sub>1c</sub> však tento trend není pouze tranzientní, ale přetrvává po celou dobu studie (střední hodnota rozdílu ve 12 měsících vs. výchozí je 2,3 mmol/l,  $p = 3,5 \cdot 10^{-9}$ , CI 95% 1,82–3,27). Rozdíl v tomto parametru mezi hodnotami ve 3 měsících a v dalších časových bodech sledování nedosáhl statistické signifikance. Absolutní hodnoty a vývoj glykémie nalačno ukazuje graf 2.

žádnou ze sledovaných veličin se výsledky z jednotlivých center mezi sebou statisticky významně nelišily ( $p > 0,05$ ).

## DISKUZE

V prezentované observační studii jsme prokázali pozitivní efekt změny bazálního inzulínu z NPH na detemir na ranní glykémie nalačno u dětí s diabetes mellitus 1. typu, přičemž příznivý vliv na hodnotu HbA<sub>1c</sub> byl pouze tranzientní.

Od roku 1996, kdy byl na světový trh uveden inzulín lispro jako první z inzulínových analog, se podíl pacientů s obě-

Tab. 1. Změna v HbA<sub>1c</sub> v průběhu sledování

Porovnávané období (měsíce)	střední hodnota rozdílu HbA <sub>1c</sub>	p-hodnota	CI 95%
0-3	0,39	0,0003	(0,18, 0,59)
0-6	0,25	0,08	(-0,03, 0,52)
0-9	0,12	0,38	(-0,15, 0,40)
0-12	-0,004	0,98	(-0,31, 0,31)

Po přechodném poklesu 3 měsíce po zahájení terapie inzulínem detemir se HbA<sub>1c</sub> vrací zpět na výchozí hodnotu.

ma typy diabetu léčených analogy inzulínu neustále zvyšuje. Dosud však není zcela dořešena otázka, zda je tento trend podložen dostatečným počtem kvalitních studií, které by nezpochybnitelně prokazovaly efektivitu inzulínových analogů na zlepšení kompenzace diabetu a potažmo na snížení rizika angiopatií ve srovnání s humánními inzulíny (6, 8). Recentně publikovaná přehledová práce (9) ukázala, že v případě DM1 lze prokázat minimálně mírný efekt na zlepšení kontroly diabetu. Problémem dosud provedených randomizovaných studií je povětšinou krátká doba observace (nejčastěji 3–6 měsíců), a také různé protokoly, kdy je leckdy obtížné odlišit vliv jednotlivých typů inzulínů a inzulínových režimů.

Inzulín detemir je prozatím poslední z inzulínových analogů, která jsou k dispozici na českém trhu. Farmakokinetické studie ukázaly, že tento typ inzulínu má v porovnání s NPH i inzulínem glargin nižší intraindividuální variabilitu kolísání sérových koncentrací, což může vést k přesnější predikovatelnosti zejména ranních glykémii (10). Tento efekt byl také skutečně popsán klinicky u dospělých pacientů s DM1 (11). Ve vztahu k dětským diabetikům je významná práce Danneho a spolupracovníků, kteří popsali stabilnější a na věku nezávislý farmakokinetický profil inzulínu detemir v porovnání s NPH, jehož profil se velmi významně mění v závislosti na věku dítěte (12).

Na rozdíl od dospělých, kde můžeme najít četné práce řešící klinickou účinnost inzulínu detemir, u diabetických dětí byla na toto téma dosud publikována pouze jedna randomizovaná multicentrická studie (7). Tato práce porovnávala kompenzaci DM1 u skupiny dětí léčených inzulínem detemir proti skupině léčené NPH po dobu 26 týdnů sledování. Podobně jako naše studie i tato neprokázala pozitivní vliv terapie detemirem na glykovaný hemoglobin (snížení o 0,8 % u obou skupin). Na druhou stranu ranní glykémie nalačno byla u skupiny léčené detemirem signifikantně nižší než u skupiny léčené NPH ( $p < 0,001$ ), významné je i snížení rizika nočních – nikoli však denních – hypoglykemických epizod ( $p = 0,04$ ). K podobným výsledkům došli i někteří jiní autoři, kteří se v podobně koncipovaných studiích zaměřili na dospělá pacienty s DM1 (13, 14), i když jedna studie příznivý efekt na ranní glykémie nalačno neuvádí vůbec (15).

Významné zlepšení parametrů kompenzace diabetu včetně HbA<sub>1c</sub> v prvních třech měsících přisuzujeme tzv. trial efektu, tedy tendenci ke zlepšení zdravotního stavu po vstupu do studie s novým preparátem. V diabetologii byl tento efekt opakovaně popsán ve studiích s dalšími medikamenty nebo s léčbou inzulínovou pumpou (16), a proto je velmi těžké interpretovat výsledky podobně designovaných projektů trvajících pouze 3–6 měsíců. Protože naše studie nebyla randomizovaná, nebylo možné tento vliv odfiltrvat. Na druhou stranu dlouhá délka trvání observace tento efekt minimalizuje (17).

Dlouhodobý pozitivní vliv změny inzulínu NPH za detemir na ranní glykémii nalačno bez zvýšení rizika těžkých hypoglykemií považujeme za velmi významný. Ranní glykémie totiž představuje jednu z nejdůležitějších glykemií, která ovlivňuje nejen následující glykémie, ale také pozornost dětí ve škole a jejich celkovou výkonnost (18). Na základě našich výsledků můžeme pouze spekulovat, proč při nižších glykemiích nalačno nedošlo k odpovídajícímu snížení hodnoty HbA<sub>1c</sub>. Jednou z možností je nižší frekvence nočních nepoznaných hypoglykemií popisovaná v některých studiích u inzulínu detemir (7, 11). Kompenzace diabetu by se tedy zlepšila, na hodnotě HbA<sub>1c</sub> by se to však nemuselo projevit.

Mírné zvýšení celkové denní dávky inzulínu vztážené na kilogram hmotnosti v průběhu sledování nepovažujeme za klinicky významné. Je známým faktem, že dávka inzulínu v průběhu dětství stoupá, nejvyšší je potom v období puberty v důsledku nárůstu inzulínové rezistence (19). Přibližně polovina dětí zahrnutých do naší studie byla v pubertálním věku již při intervenci nebo se do něj dostala v průběhu observační periody, což nejspíše způsobilo zmíněný nárůst potřeby inzulínu.

## ZÁVĚR

Závěrem lze říci, že možnost léčby inzulínovými analogy přináší pacientovi i lékaři možnost výběru inzulínového schématu určeného specificky konkrétnímu pacientovi. U diabetických dětí vede změna inzulínu NPH za detemir v krátkodobém horizontu k tranzientnímu zlepšení HbA<sub>1c</sub>, dlouhodobě však snižuje hladinu ranní glykémie nalačno. Proto považujeme tento inzulín za vhodnou alternativu k NPH inzulínu při terapii DM1 u dětí.

## Zkratky

- CI 95% – 95% interval spolehlivosti
- DCCT – Diabetes Control and Complications Trial
- DM1 – diabetes mellitus 1. typu
- HbA<sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobin
- IFCC – International Federation of Clinical Chemistry
- NPH – Neutral Protamin Hagedorn, depotizovaný střednědobě působící humánní inzulín

## LITERATURA

1. **The DCCT research group:** Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J. Pediatr.*, 1994, 125, s. 177–188.

2. **Danne, T., Mortensen, H. B., Ougaard, P. et al.:** Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidovre Study Group. *Diabetes Care*, 2001, 24, s. 1342–1347.
3. **Cinek, O., Šumník, Z., Vavřínek, J.:** Dětský diabetes mellitus v České republice: stále více a čím dál dříve. *Čas. Lék. čes.*, 2005, 144, s. 266–271.
4. **Kurtzhals, P.:** Pharmacology of insulin detemir. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 2007, 36 (Suppl. 1), s. 14–20.
5. **Chapman, T. M., Perry, C. M.:** Insulin Detemir. A Review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2004, 64, s. 2577–2595.
6. **Holleman, F., Gale, E. A.:** Nice insulins, pity about the evidence. *Diabetologia*, 2007, 50, s. 1783–1790.
7. **Robertson, K. J., Schoenle, E., Gucev, Z. et al.:** Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet. Med.*, 2007, 24, s. 27–34.
8. **Haladová, I., Lacigová, S., Jankovec, Z. et al.:** Klinické zkušenosti s léčbou dlouhodobým inzulinovým analogem glargin v diabetologickém centru. *Vnitř. Lék.*, 2007, 53, s. 632–636.
9. **Gough, S. C.:** A review of human and analogue insulin trials. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2007, 77, s. 1–15.
10. **Heise, T., Nosek, L., Rønn, B. B., et al.:** Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*, 2004, 53, s. 1614–1620.
11. **Vague, P., Selam, J. L., Skeie, S. et al.:** Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care*, 2003, 26, s. 590–596.
12. **Danne, T., Lüpke, K., Walte, K. et al.:** Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26, s. 3087–3092.
13. **Home, P., Bartley, P., Russell-Jones, D. et al.:** Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*, 2004, 27, s. 1081–1087.
14. **Pieber, T. R., Draeger, E., Kristensen, A. et al.:** Comparison of three multiple injection regimens for Type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. *Diabet. Med.*, 2005, 22, s. 850–857.
15. **Standl, E., Lang, H., Roberts, A.:** The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.*, 2004, 6, s. 579–588.
16. **Doyle, E. A., Weinzimer, S. A., Steffen, A. T. et al.:** A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care*, 2004, 27, s. 1554–1558.
17. **Braunholtz, D. A., Edwards, S. J., Lilford, R. J.:** Are randomized clinical trials good for us (in the short term)? Evidence for a “trial effect”. *J. Clin. Epidemiol.*, 2001, 54, s. 217–224.
18. **Martin, D. D., Davis, E. A., Jones, T. W.:** Acute effects of hyperglycaemia in children with type 1 diabetes mellitus: the patient’s perspective. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2006, 19, s. 927–936.
19. **Reinehr, T., Holl, R. W., Roth, C. L. et al.:** Insulin resistance in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to obesity. *Pediatr. Diabetes*, 2005, 6, s. 5–12.

*Autoři studie děkují RNDr. Monice Peckové za provedení statistické analýzy.*

*Studie byla podpořena Výzkumnými záměry Ministerstva zdravotnictví č. 64203 a Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy č. 21620819.*

### **Principy fúze buněčných membrán a organel**

Splynutí membrán může nastat mezi buňkami, mezi intracelulárními oddíly, plasmatickými membránami a mezi na lipidy vázanými strukturami, jako jsou partikule viru, a buněčnou membránou. Pro splynutí musí být k sobě přiblíženy,

proto se silně zprohýbané membrány stávají spíše fuzogenní. V práci jsou diskutovány proteiny, jak mohou splývat včetně SNARE, jak se mohou dostat do blízkosti ve smyslu apozice a jak se navodí zprohýbání membrán, aby se umožnil proces fúze.

Jsou také poznány obecné principy odvozené z analýzy úloh těchto proteinů.

### **Literatura:**

**Sascha Martens et al.:** Mechanisms of membrane fusion: disparate players and common principles. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2008, 9, s. 543–556.

*P. Barták*

## PŮVODNÍ PRÁCE

# Priberanie na hmotnosti pacientov v metadónovom udržiavacom programe ako návrat k populačnej norme

Okruhlica L., Slezáková S.  
Centrum pre liečbu drogových závislostí, Bratislava

## ABSTRAKT

**Východisko.** Klinická skúsenosť zaznamenala časom zvýšenie hmotnosti u pacientov so závislosťou od opiátov, ktorí nastúpili do metadónového udržiavacieho programu (MUP). Cieľom štúdie bolo zistiť, či sa jedná o významné zvýšenie hmotnosti a ak a do akej miery sa líši táto zmena od existujúcej štatistickej normy vo všeobecnej populácii.

**Metódy a výsledky.** Vzorku tvorilo 274 pacientov MUP z CPLDZ Bratislava s priemerným vekom 26,3 rokov, z nich bolo 69 % mužov. Sledovaní boli tí, čo zotrvali v programe aspoň rok. Realizované boli dve základné porovnania ukazovateľa telesnej hmotnosti (BMI): 1. pri vstupe do liečby a po roku v nej; 2. porovnanie BMI po roku v liečbe s BMI vzorky všeobecnej populácie. V skupine vstupujúcej do MUP bola podváha zistená u 10 %, v normálnom rozpätí malo BMI 72 %, nadváhu 15 % a obezitu 3 %, po roku v liečbe nastal signifikantný posun k vyšším hmotnostným kategóriám: 5 %, 58 %, 29 % a 8 % ( $p < 0,001$ ), bolo to stále menej ako vo všeobecnej populácii: 4 %, 49 %, 34 % a 13 % ( $p < 0,001$ ).

**Záver.** Výsledky indikujú, že prírastok hmotnosti v MUP nie je možné na základe týchto zistení považovať za priamy nežiaduci účinok lieku, pretože príčinu zmeny nie je možné odlišiť od možného pôsobenia zmenených behaviorálnych stravovacích stereotypov zhodných s tými vo všeobecnej populácii.

**Kľúčové slová:** metadónová udržiavacia liečba, metadónová substitúcia, nadváha, obezita, vedľajšie liekové účinky, BMI.

## ABSTRACT

*Okruhlica L., Slezáková S.: Weight Gain Among the Patients in Methadone Maintenance Program as Come-back to Population Norm*

**Background.** Clinical experience reveals a weight increase among patients with opiate dependence after their admission to methadone maintenance treatment (MMT). The objective of the present study was to find out whether there was a significant weight increase among MMT patients, and if so, to what extent this change in weight differed from the existing statistical norm of the general population.

**Methods and Results.** The sample consisted of 274 MMT patients of the CPLDZ Bratislava with the average age of 26.3 years, 69% were males. Only those patients were included into the study that had stayed in MMT for at least one year. Two main comparisons of their body mass index (BMI) were done: 1. at entry into MMT, and one year after entry; 2. a comparison of BMI one year after treatment entry with BMI of the general Slovak population. Underweight was present in 10% of the patients entering MMT, 72% had BMI within a normal range, 15% were overweight, and 3% were obese. A significant shift towards higher BMI categories was reported one year after treatment entry: 5%, 58%, 29% and 8%, respectively ( $p < 0.001$ ), which is still significantly lower than in the general population: 4%, 49%, 34% and 13% ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** Our results indicate that weight increase in MMT patients should not be considered a direct side-effect, because it is not possible to differentiate between a drug effect and changed behavioural eating stereotypes that could be identical to those in the general population.

**Key words:** methadone maintenance treatment, methadone substitution, overweight, obesity, drug side-effects, BMI.

Ok.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 426–430.

S narastajúcim množstvom poznatkov o negatívnych dopadoch nadváhy a obezity na zdravie a s nárastom ochorení súvisiacich s týmto fenoménom v populácii (1) venuje moderná farmakológia stále väčšiu pozornosť vedľajším lie-

kovým účinkom tohto druhu. V psychofarmakológii je to dnes dôležitý faktor pri vývoji nových liekov, najmä zo skupiny neuroleptík, ale tiež antidepresív a stabilizátorov nálady (2). Mnohé z novej generácie neuroleptík u pacientov pri

dlhodobej liečbe často vedú k nadmernému prírastku na hmotnosti (3). V súčasnosti majú preto komparatívnu výhodu také neuroleptiká, ktoré pri porovnateľnom psychotropnom účinku majú menšie vedľajšie účinky v tomto smere (4). Nejedná sa ale len o lieky zo skupiny nueroleptík, ktoré vzbudzujú obavy. Napríklad v liečbe závislosti od opiátov bolo zvýšenie hmotnosti pozorované u pacientov zaradených do metadónovej udržiavacej liečby (5–9). Pri tejto forme liečby sa odporúča kontinuálne podávať pacientom opiátového agonistu – metadón (methadonium hydrochlorid) minimálne dvanásť mesiacov, ale nezriedka sa môže administrácia predĺžiť i na viacero rokov. Podľa zistení Szpanowskej-Wohn (6) došlo po 9 mesiacoch v liečbe u sledovanej skupiny 48 pacientov k zlepšeniu stavu výživy, poklesu pacientov s podváhou, ale aj k nárastu skupiny pacientov s nadváhou a u mužov dokonca s obezitou. Podobne Kábrt et al. (5) pozorovali v skupine 14 pacientov po 18 mesiacoch v liečbe nárast priemerného body mass indexu (BMI) z hodnoty skóre 22,8 na 25,5 a Wilczek et al. (7) u rovnako veľkého súboru po roku v liečbe vzostup priemerných hodnôt BMI z 21,5 na 24,6. Zaujímavé je zistenie rozdielu zmeny hmotnosti pacientov v udržiavacej liečbe v závislosti od pohlavia, ktorý uvádza po 4 rokoch v metadónovom programe Kolarczyk et al. (8). Hoci u 23 mužov došlo k priemernému vzostupu hodnôt BMI z 23,3 na 25,9, u podskupiny 7 žien však nastal pokles z 20,3 na 19,8.

Tieto zistenia len čiastočne korešpondujú s prevládajúcim názorom, že opioidy zvyšujú príjem potravy, kým ich antagonisti ho znižujú. Preukázala to najmä rada experimentálnych štúdií u zvierat (10–13). Avšak nie je to konzistentné s pozorovaným úbytkom hmotnosti u ľudí so závislosťou od opiátov (heroínu). Podvýživa a úbytok hmotnosti sú sprievodnými znakmi u ľudí so závislosťou od opiátov. Szpanowska-Wohn et al. (14) popísali stav podvýživy u závislých od opiátov vstupujúcich do metadónovej udržiavacej liečby. Atkinson (15) na druhej strane upozornil na to, že dlhodobá administrácia nalterexonu na rozdiel od krátkodobého efektu naloxónu nemá vplyv na zvýšenie príjmu potravy alebo

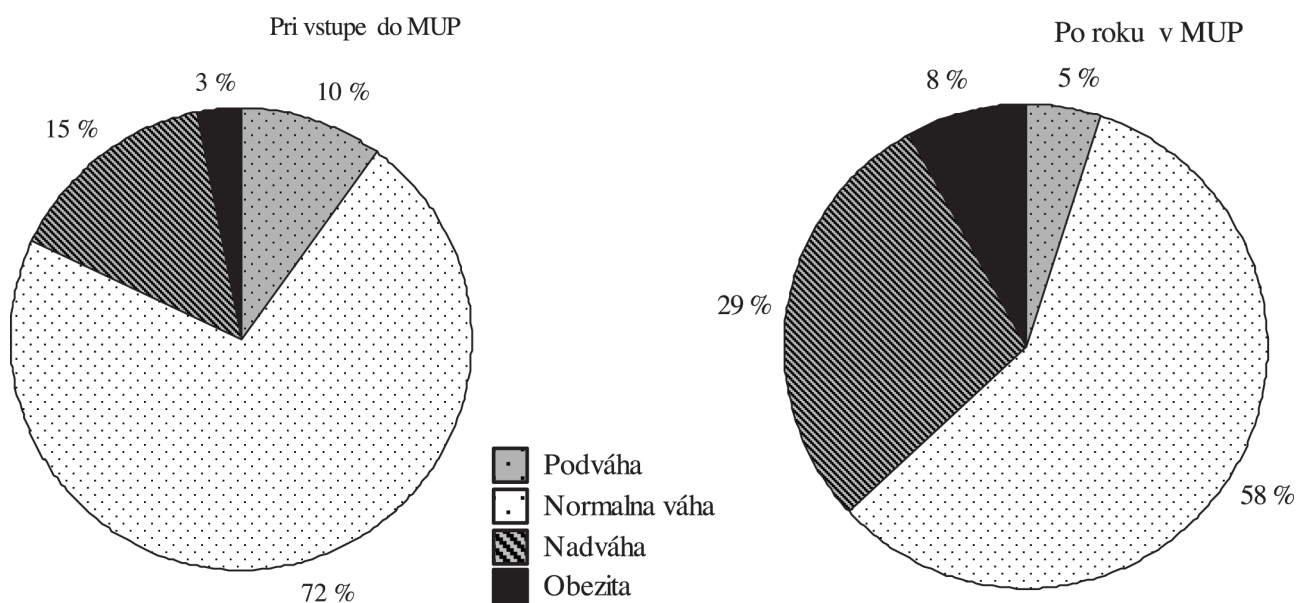
hmotnosti u človeka. Podľa neho agonisti, či antagonisti opiátov majú len veľmi malý vplyv na výber potravy u ľudí a potrebné sú ďalšie skúmania v tomto smere. Podobne Fantino (16) si myslí, že sa nezdá, že by opiátový systém pôsobil priamo na reguláciu telesnej hmotnosti. Levine et al. (17) uvádzajú, že hoci blokáda opiátových receptorov akútne blokuje príjem potravy, to isté sa však ani u zvierat ani u ľudí nepreukázalo pri dlhodobom podávaní opiátových antagonistov. Naopak chronické podávanie opiátov podľa nich znižuje telesnú hmotnosť a autosenzitizácia beta-endorfinov ju zvyšuje. Aj ďalšie zistenia poskytujú doklady podporujúce hypotézu, že konzumácia psychoaktívnych látok môže v miestach pre odmenu v mozgu mať kompetitívnu úlohu vo vzťahu k prejedaniu sa (18, 19).

Vynára sa preto otázka, do akej miery môžeme pripísať nárast hmotnosti u pacientov v metadónovej udržiavacej liečbe návratu k ich pôvodnej individuálnej hodnote, prípadne skupinovej norme a do akej miery by sa mohlo jednáť o vedľajší farmakologicky vyvolaný účinok podávania metadónu alebo prípadne o pôsobenie iných faktorov.

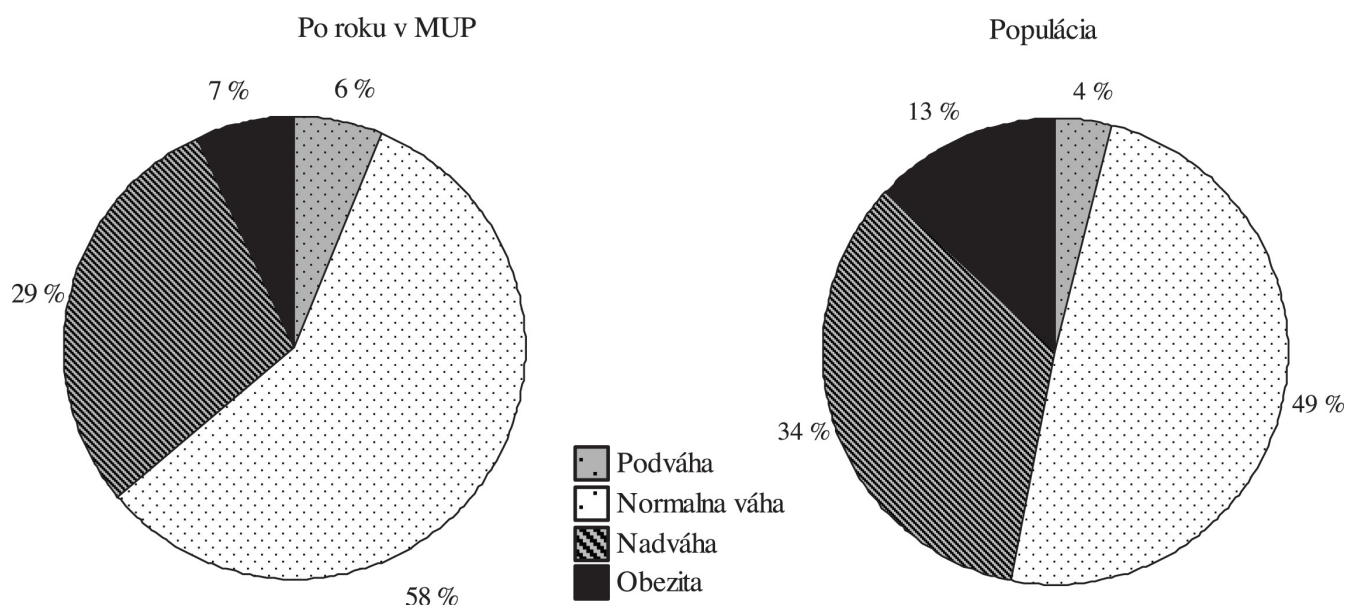
Cieľom nášho skúmania bolo preveriť, ako korešpondujú zmeny hmotnosti nami liečených pacientov v priebehu metadónovej udržiavacej liečby s vyššie uvedenými zisteniami a do akej miery sa odlišujú od zistených parametrov vo všeobecnej populácii.

## SÚBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METÓDY

Skúmanú vzorku tvorili všetci pacienti zaradení do liečby v metadónovom udržiavacom programe (MUP) v Centre pre liečbu drogových závislostí v Bratislave, ktorí v roku 2004 dosiahli 12 mesiacov kontinuálnej účasti v programe. Súbor tvorilo 274 pacientov vo veku 26,3 rokov (SD  $\pm$  5,8, rozpätie 17–50), z toho bolo 189 (69 %) mužov s priemerným vekom 26,6 rokov (SD  $\pm$  5,8; rozpätie 17–50) a 85 (31 %) žien s priemerným vekom 25,7 rokov (SD  $\pm$  5,9; rozpätie 17–50).



Graf 1. Porovnanie BMI podľa hmotnostných kategórií



Graf 2. Porovnanie BMI po roku v MUP s hodnotami v populácii na vzorke 17–34-ročných

Pri vstupe do metadónovej udržiavacej liečby bola u každého pacienta zmeraná jeho výška a hmotnosť a z týchto hodnôt bola vypočítaná jeho individuálna hodnota BMI. To isté sme vykonali po roku od vstupu do MUP. Porovnali sme potom priemernú hodnotu BMI celého súboru pri vstupe do liečby a po roku v MUP, tiež oddelene podľa pohlaví. Druhé porovnanie sme vykonali medzi prvým a druhým meraním podľa početností zastúpenia pacientov v jednotlivých hmotnostných kategóriách: podváhy, normálnej hmotnosti, nadváhy a obezity. Takéto rozdelenie nám umožnilo porovnať hmotnostné rozloženie celej sledovanej vzorky podľa hmotnostných kategórií so zisteniami získanými metodológiou použitou v projekte MONICA (20), ktorá bola realizovaná v roku 2002 na vzorke slovenskej všeobecnej populácie.

Na spracovanie údajov sme použili deskriptívnu štatistiku, zo štatistických metód chí kvadrát a t-test, s pomocou softwaru SPSS verzie 11.5. Štúdia bola schválená Etickou komisiou Centra pre liečbu drogových závislostí v Bratislave.

## VÝSLEDKY

Priemerné skóre BMI v celej vzorke pacientov so závislosťou od opiátov pri vstupe do metadónovej udržiavacej liečby bolo 22,2 (SD ± 3,5) a po roku v programe 24,1 (SD ± 4,3). Rozdiel bol štatisticky významný ( $t = 10,7$ ;  $p < 0,001$ ). Podľa pohlaví bol po roku u mužov zaznamenaný vzostup priemerného skóre BMI z 22,5 (SD ± 3,5) na 24,2 (SD ± 4,3)  $t = -8,7$ ;  $p < 0,001$ ; u žien z 21,5 (SD ± 3,3) na 23,7 (SD ± 4,3),  $t = -6,3$ ;  $p < 0,001$ .

Pri porovnaní BMI podľa hmotnostných kategórií malo v celej vzorke pri vstupe do MUP podváhu 10 % pacientov, normálnu hmotnosť 72 %, nadváhu 15 % a obezitu 3 %. Po roku v liečbe malo podváhu 5 %, v norme bolo 58 %, nadváhu malo 29 % a obezitu 8 % (graf 1). Rozdiel pri porovnaní zastúpenia pacientov v hmotnostných kategóriách medzi oboma meraniami bol štatisticky významný ( $\chi^2 = 73,3$ ;  $p < 0,001$ ). Podľa pohlaví a hmotnostných kategórií sa u mužov hodnoty prvého merania: 8 % podváha, 76 % nor-

málna hmotnosť, 13 % nadváha, 3 % obezita zmenili po roku v MUP na hodnoty BMI: 5 % podváha, 60 % normálna hmotnosť, 28 % nadváha, 7 % obezita ( $\chi^2 = 59,5$ ;  $p < 0,001$ ); u žien pri vstupe do MUP boli hodnoty: 15 % s podváhou, 64 % s normálnou hmotnosťou, 19 % s nadváhou a 2 % s obezitou a po roku v MUP to bolo: 6 % s podváhou, 53 % malo hmotnosť v norme, 29 % malo nadváhu a 12 % bolo s obezitou ( $\chi^2 = 39,6$ ;  $p < 0,001$ ).

Keď sme porovnali hmotnosť zodpovedajúcej vekovej skupiny pacientov (N = 242) z MUP po roku v liečbe s hmotnosťou porovnateľnej vekovej skupiny 17–34-ročných zo všeobecnej populácie z projektu MONIKA (21), zistili sme štatisticky významne viac pacientov v nižších hmotnostných kategóriách ( $\chi^2 = 16,8$ ;  $p < 0,001$ ), v skupine 17–34-ročných z MUP to po roku v liečbe bolo: 6 % pacientov s podváhou, 58 % malo normálne hodnoty BMI, 29 % malo nadváhu a 7 % obezitu, kým vo vzorke zo všeobecnej populácie malo podváhu 4 %, normálnu hmotnosť 49 %, nadváhu 34 % a obéznych bolo 13 % (graf 2).

## DISKUSIA

Naše zistenia o vzostupe BMI vo vzorke pacientov, ktorí boli dlhšie zaradení do metadónovej udržiavacej liečby boli v zásade v zhode s výsledkami podobných pre nás dostupných klinických sledovaní iných autorov (5–9). V našej štúdií sa však nepotvrdila diskrepancia medzi pohlaviami, ktorú zaznamenal Kolarczyk et al. (7), a aj u žien bol zhodne s mužmi pozorovaný výrazný vzostup hmotnosti po roku terapie metadónom. Naš výsledok je konzistentnejší s ostatnými zisteniami, kým pokles hmotnosti u žien v sledovaní poľských autorov sa javí skôr ako nepravidelnosť vysvetliteľná pravdepodobne pôsobením iných zriedkavejších činiteľov, ktoré však v prípade ich výskytu mohli zohrať rolu vzhľadom na malú početnosť podskupiny 7 pacientok.

Viacere štúdie okrem celkovej hmotnosti sledovali tiež ďalšie parametre indikujúce nutričný stav pacientov v metadónovej udržiavacej liečbe ako napríklad zmeny v objeme tukové-



ho tkaniva a vody (8, 14), alebo tiež prealbumínu (5) a leptínu (7). Naše sledovanie nemalo za cieľ komplexne zhodnotiť celkovú zmenu stavu výživy u pacientov so závislosťou od opiátov po ich vstupe do metadónovej udržiavacej liečby, ale sústredili sme sa len na skúmanie zmeny hmotnosti vyjadrenú indexom BMI v súvislosti s možnosťou, že by sa mohlo jednať o priamy farmakologický účinok lieku, ktorý ak by mal za dôsledok nadváhu, či obezitu, mohol by byť považovaný za nežiaduci. Posúdenie zmeny hmotnosti pacientov so závislosťou od opiátov počas udržiavacej liečby je komplikované tým, že pri vstupe do liečby väčšina z nich referuje, že počas užívania opiátov – heroínu – u nich došlo k výraznému poklesu hmotnosti o viacero kíl. Preto ich vstupnú hmotnosť nie je možné považovať za ich individuálnu normu. Navyše u väčšiny z nich uplynulo od začiatku pravidelného užívania heroínu, datovaného prevažne do adolescencie, už viac rokov. Metodicky je preto veľmi komplikované a prakticky nemožné určiť z retrospektívy pôvodnú individuálnu hodnotu BMI. Ako korektnější a hlavne priechodnejší sa nám preto zdala cesta porovnania BMI u pacientov s jeho rozložením vo všeobecnej slovenskej populácii, a to skôr podľa hmotnostných kategórií ako podľa priemeru BMI celej vzorky, hoci tendencia bola v zmenách oboch ukazovateľov rovnaká. Kým ale hmotnostný priemer bol vždy v medziach normy, jeho štandardné odchýlky u pacientov, ktorí boli dlhšiu dobu v metadónovej udržiavacej liečbe, svedčia o ich významnej vyššej hmotnosti, často presahujúcej normu. Ešte výraznejšie to však dokumentujú zmeny v posune hmotnosti pacientov do kategórií nadváhy a obezity, kde pri vstupe do liečby bolo len 16 % z nich, ale po roku to už bola viac ako tretina – 34 % pacientov. Stále však nenastalo vyrovnanie rozloženia ich hmotnosti so situáciou vo všeobecnej populácii, kde malo nadváhu, alebo obezitu zistenú až 47 % Slovákov vo veku 17–34 rokov verus 36 % v zhodnej vekovej skupine pacientov, ktorí boli rok v metadónovej liečbe. Dokonca je možné považovať samotný indikátor hmotnosti u väčšiny pacientov za bližší optimu v čase pred začatím udržiavacej liečby, ako tomu bolo po roku v nej. Na druhej strane je ale tiež potrebné u pacientov v metadónovom programe brať do úvahy síce menší, ale nezanedbateľný pokles podielu pacientov so suboptimálnou hmotnosťou z 10 % na 5 % a podľa iných autorov (5, 7) aj zistenia zlepšenia iných indikátorov stavu výživy, ako sérových hladín prealbumínu, či leptínu, čo je možné predpokladať aj v našej vzorke. Súhlasíme preto s už v dávnejšej minulosti Gamberom a Clarkom (22) vyjadreným odporúčaním nutričného poradenstva pre osoby podrobujúce sa metadónovej udržiavacej liečbe.

Dôležité je však mať na zreteli, že otázka zmeny hmotnosti pred a po začatí abstinencie u ľudí so závislosťou od psychoaktívnych látok, najmä príberanie, je širší problém súvisiaci so spoločným mechanizmom a miestom pôsobenia stimulov potravy a psychoaktívnych látok v mozgu, menovite v nucleus accumbens. Preto rebound hyperfágia v čase abstinencie u pacientov so závislosťou môže byť mechanizmom súvisiacim s uvoľňovaním neurotransmiterov v spomenutom systéme odmeny, čo by mohlo mať za dôsledok zvýšenie hmotnosti a BMI v čase uzdravenia (23). V takomto prípade sa teda môže jednať tiež o biologicky, ale nie farmakologicky podmienené zvyšovanie hmotnosti. Viaceré štúdie však preukázali, že s pokračujúcou abstinenciou sa u väčšiny probandov vracia hmotnosť na pôvodnú úroveň, ktorú

mali pred vznikom závislosti (24, 25). Otvorené ale v našom prípade tiež zostáva vysvetlenie toho, ako a či by sa tento mechanizmus mohol uplatňovať napriek existujúcej substitúcii ilegálneho opiátu s krátkou dobou eliminácie za opioid s predĺženou dobou vylučovania z organizmu v prípade metadónovej udržiavacej liečby.

Metodologicky by preto bola prínosná štúdia, ktorá by porovnávala hmotnostné zmeny medzi skupinami pacientov, ktorí absolvovali tzv. čistú liečbu, teda v abstinencii nepoužívajú lieky, so skupinou pacientov stabilizovaných v metadónovej udržiavacej liečbe. Tiež je nedostatočne empirickým skúmaním objasnená tendencia vývoja hmotnosti, resp. BMI u pacientov, ktorí sú v metadónovej udržiavacej liečbe dlhšiu dobu, ako bolo nami sledované obdobie jedného roka.

Iným prístupom by mohlo byť skúmanie zmien stravovacích stereotypov u ľudí v čase užívania ilegálnych opiátov a po ich prechode na udržiavaciu liečbu, ako aj ich porovnanie s kultúrou podmienenými stravovacími návykmi vo všeobecnej populácii. Hoci sa nám hypoteticky javí na základe doterajších skúmaní vplyv tohto pôsobenia za najsilnejší, nemožno ho zrejme pokladať za jediný a smerovanie skúmania by malo byť skôr zamerané na určenie jeho podielu v komplexnej súčinnosti ďalších participujúcich činiteľov. Načrtnuté problémy vyžadujú ďalšie skúmania.

## ZÁVERY

Výsledky našej klinickej, prospektívnej štúdie preukázali u pacientov so závislosťou od opiátov významné zvýšenie telesnej hmotnosti po roku ich zotrvania v metadónovej udržiavacej liečbe. Podiel pacientov s BMI prekračujúcim normu výrazne narástol. Avšak pri porovnaní zodpovedajúcej vekovej skupiny pacientov z udržiavacej liečby so vzorkou zo všeobecnej populácie, bola u liečených zistená relatívne nižšia proporcia ľudí s nadváhou a obezitou. Naše zistenia preto nemôžu slúžiť ako argument, ktorý by podporoval hypotézu o priamom nežiaducom farmakologickom pôsobení metadónovej udržiavacej liečby na zvyšovanie telesnej hmotnosti pacientov, ale ani nepodporujú predpoklady o znižovaní príjmu potravy u ľudí v dôsledku pôsobenie opioidov pri ich dlhodobej administrácii. Nakoľko bol u významnej časti pacientov v udržiavacej liečbe zaznamenaný posun k nežiaduco zvýšenej hmotnosti, štandardné nutričné poradenstvo by malo byť súčasťou tejto terapie.

### Skratky

BMI – index telesnej hmotnosti (body mass index)

MUP – metadónom udržiavaný program

## LITERATÚRA

1. **Schwartz, T. L., Nihalani, N., Jindal, S. et al.:** Psychiatric medication-induced obesity: a review. *Obes. Rev.*, 2004, 5, s. 115–121.
2. **Ruetsch, O., Viala, A., Bardou, H. et al.:** Psychotropic drugs induced weight gain: a review of the literature concerning epidemiological data, mechanisms and management. *Encephale.*, 2005, 31, s. 507–516.

3. **Zimmermann, U., Kraus, T., Himmerich, H. et al.:** Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J. Psychiatr. Res.*, 2003, 37, s. 193–220.
4. **Weiden, P. J.:** Switching antipsychotics as a treatment strategy for antipsychotic-induced weight gain and dyslipidemia. *J. Clin. Psychiatry.*, 2007, 68 (Suppl. 4), s. 34–39.
5. **Kábrt, J., Wilczek, H., Svobodová, J. et al.:** Nutriční stav toxikomanů v metadonovém programu. *Čas. Lék. čes.*, 1999, 138, s. 639–695.
6. **Szpanowska-Wohn, A., Kolarczyk, E., Pach, D., Targosz, D.:** Nutritional status of opiate-dependent persons before and during methadone maintenance therapy. *Przegl. Lek.*, 2004, 61, s. 339–344.
7. **Wilczek, H., Haluzík, M., Svobodová, J., Pařízková, J.:** Sérové koncentrace leptinu u osob závislých na heroinu, vliv roční substituce metadonem. *Vnitř. Lék.*, 2004, 50, s. 282–285.
8. **Kolarczyk, E., Pach, D., Szpanowska-Wohn, A., Szurkowska, M.:** Nutritional status of the opiate dependent persons after 4 years of methadone maintenance treatment. *Przegl. Lek.*, 2005, 62, s. 373–377.
9. **Nollan, L. J., Scagnelli, L. M.:** Preference for sweet foods and higher body mass index in patients being treated in long-term methadone. *Subst. Use Misuse*, 2007, 42, s. 1555–1566.
10. **Zhang, M., Gosnell, B. A., Kelley, A. E.:** Intake of high-fat food is selectively enhanced by mu opioid receptor stimulation within the nucleus accumbens. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1998, 285, s. 908–914.
11. **Zhang, M., Kelley, A. E.:** Intake of saccharin, salt, and ethanol solutions is increased by infusion of a mu opioid agonist into nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)*, 2002, 159, s. 415–423.
12. **Will, M. J., Pratt, W. E., Kelley, A. E.:** Pharmacological characterization of high-fat eating induced by opioid stimulation of the ventral striatum. *Physiol. Behav.*, 2006, 89, s. 226–234.
13. **Olszewski, P. K., Levine, A. S.:** Central opioids and consumption of sweet tastants: when reward outweighs homeostasis. *Physiol. Behav.*, 2007, 91, s. 506–512.
14. **Szpanowska-Wohn, A., Kolarczyk, E., Kroch, S., Janik, A.:** Nutritional problems of persons qualified for methadone treatment. Part I. Nutritional status of opiate addicts. *Przegl. Lek.*, 2000, 57, s. 539–543.
15. **Atkinson, R. L.:** Opioid regulation of food intake and body weight in humans. *Fed. Proc.*, 1987, 46, s. 178–182.
16. **Fatino, M.:** Endogenous opiates, palatability and control of food intake. *Ann. Endocrinol.*, 1988, 49, s. 125–332.
17. **Levine, A. S., Morley, J. E., Gosnell, B. A. et al.:** Opioids and consumatory behavior. *Brain. Res. Bull.*, 1985, 14, s. 663–672.
18. **Kleiner, K. D., Gold, M. S., Frost-Pineda, K. et al.:** Mass Index and Alcohol Use. *J. Addict. Dis.*, 2004, 23, s. 105–119.
19. **Warren, M., Frost-Pineda, K., Gold, M.:** Body mass index and marijuana use. *J. Addict. Dis.*, 2005, 24, s. 95–100.
20. **Bothing, S.:** WHO MONICA Project: Objectives and design. *Int. J. Epidemiol.*, 1989, 18 (Suppl. 1), s. 529–537.
21. **Baráková A. et al.:** Monika SR, ÚZÍŠ, 2002 (nepublikované).
22. **Gamber, S. E., Clarke, J. A.:** Comments on dietary intake of drug-dependent persons. *J. Am. Diet. Assoc.*, 1976, 68, s. 155–157.
23. **Hodgkins, C. C., Cahill, K. S., Seraphine, A. E. et al.:** Adolescent drug addiction treatment and weight gain. *J. Addict. Dis.*, 2004, 23, s. 55–65.
24. **Mizoue, T., Ueda, R., Tokui, N. et al.:** Body mass decrease after initial gain following smoking cessation. *Int. J. Epidemiol.*, 1998, 27, s. 984–988.
25. **John, U., Meyer, C., Rumpf, H. J. et al.:** No considerable long-term weight gain after smoking cessation: evidence from prospective study. *Eur. J. Cancer Prev.*, 2005, 14, s. 289–295.

### Co je sumoylace a k čemu slouží?

Posttranslační sumoylace je kovalentní připojení malého modifikátoru (SUMO) pro regulaci proteinových funkcí v celé řadě procesů. Bývá to spojeno s nukleárními nebo perinukleárními proteiny, jako jsou transkripční faktory, a není jasné, zda SUMO mohou konjugovat s receptory růstových faktorů na povrchu buněčné membrány, aby regulovaly jejich činnost.

V práci je ukázáno, že receptor TGF $\beta$  typu I je sumoylován v odpovědi na TGF $\beta$  a tato sumoylace vyžaduje kinázovou aktivitu TBRI i TBRII. Tím se zlepší funkce receptoru snadným skladováním a fosforylací Smad3 s následnou regulací transkripce růstové inhibice indukované TGF $\beta$ . TBRI sumoylace moduluje diseminaci transformovaných metastatických buněk v myším modelu. TBRI sumoylace zřejmě kontroluje odpověď na TGF $\beta$  a následnou nádorovou progresi. Sumoy-

lace povrchových receptorů asi může regulovat odpověď i na jiné růstové faktory.

#### Literatura:

**Jong Seok Kang et al.:** The type I TGF $\beta$  receptor is covalently modified and regulated by sumoylation. *Nature Cell Biology*, 2008, 10, s. 654–664.

P. Barták

## KAZUISTIKA

## Vrozený těžký deficit FVII a získaná idiopatická trombocytopenická purpura – vzácná kombinace dvou krvácivých stavů

Šlechtová J.

Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN, Plzeň

## SOUHRN

Vrozený deficit FVII je autozomálně recesivní vzácné onemocnění. V hematologické ambulanci sledujeme 15 pacientů s tímto deficitem, z toho pouze jednoho pacienta s hladinou FVII < 1 %. Deficit s hladinou F VII < 2 % bývá spojen se závažnými krvácivými komplikacemi včetně krvácení do kloubů, retroperitonea, GIT i CNS. Těžká získaná trombocytopenie může mít původ v porušené tvorbě destiček, ve zvýšené sekvestraci ve slezině, ale i ve zvýšeném rozpadu destiček. Zvýšený rozpad destiček, způsobený autoprotilátkami, je nejčastější příčinou akutní těžké, život ohrožující trombocytopenie s masivním krvácením do tkání, GIT či CNS. V naší kazuistice uvádíme případ mladého pacienta s vrozeným těžkým deficitem FVII (hladina FVII < 1 %) a akutní těžkou idiopatickou trombocytopenickou purpurou, jejíž etiologie není zatím plně objasněna, byť velmi příznivý účinek terapie prednisonem by nasvědčoval autoimunitnímu mechanismu.

**Klíčová slova:** vrozený deficit FVII, idiopatická trombocytopenická purpura, haptoglobin.

## SUMMARY

*Šlechtová J.: Serious Congenital Deficiency of FVII and Acquired Idiopathic Thrombocytopenic Purpura – the Rare Combination of Two Bleeding Disorders*

The congenital deficiency of FVII is an autosomal recessive rare disorder. We have observed 15 patients with this deficiency in our haematology department including the only one patient with the FVII level < 1%. The deficiency with the FVII level < 2% is associated with serious bleeding complications including the joint bleeding, bleeding in the retroperitoneum, gastrointestinal system and in central nervous system (CNS). Serious acquired thrombocytopenia can originate from the impairment of platelets production, from their higher sequestration in the spleen but even from the elevated thrombocytes disintegration. The raised thrombocytes disintegration caused by the autoantibodies is the most frequent source of the acute life threatening thrombocytopenia with the massive bleeding in tissues, gastrointestinal system or CNS. We list the case report of a young patient with congenital FVII deficiency (FVII level < 1%) and acute idiopathic thrombocytopenic purpura with yet unknown aetiology of which has not been fully clarified although the very favourable effect of prednisone therapy indicates the autoimmune mechanism.

**Key words:** congenital deficiency of FVII, idiopathic thrombocytopenic purpura, haptoglobin. Šl.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 431–433.

**D**nes 32letý muž je od dětství léčen pro těžký vrozený deficit FVII s hladinou FVII < 1 %. První krvácivou epizodu (epistaxi) prodělal v necelém roce věku. Později se epistaxe objevila vždy při běžném infektu horních cest dýchacích nebo při neopatrných dětských hrách, protrahované krvácení se pravidelně objevovalo i v lůžku po spontánní extrakci zubů mléčného chrupu. Pacient musel být opakovaně hospitalizován na Dětské klinice nebo ORL klinice FN v Plzni nebo na dětském či ORL oddělení nemocnice v Klatovech či na dětském oddělení nemocnice v Domažlicích. Zpočátku byl léčen pouze skupinovou plazmou. Transfuze

erytrocytů mu dosud nikdy podány nebyly. Těžký deficit FVII byl diagnostikován ve 3 letech. Později byl lehký deficit FVII prokázán i u matky (hladina FVII 34 %) a u dědečka z matčiny strany (hladina FVII 37 %). Ani u matky ani u dědečka se žádné spontánní krvácivé epizody nikdy nevyšly. Matka měla fyziologicky probíhající menarche a rodila 2x bez komplikací s přiměřenými krevními ztrátami. Bratr a ostatní příbuzní z matčiny strany byli zdraví.

Asi v 9 letech se u našeho nemocného objevilo první intraartikulární krvácení do levého kolenního kloubu. Později se přidružilo občasné krvácení do loketních kloubů



Obr. 1 a 2. Krvácivé projevy při prvozáchytu ITP

a v dalších letech opakované krvácení do obou kloubů hlezenních. Pacient byl postupně během let léčen skupinovou plazmou, vitamínem  $K_1$  (Kanavit), koncentrátem FVII (Factor VII Concentrate TIM 4 Immuno), faktory protrombinového komplexu (Prothromplex Total TIM 4) a pro hypochromní mikrocytární anémii vznikající na podkladě opakovaných krvácivých epizod preparáty železa. Asi ve 20 letech mu byla už prokázána těžká artróza pravého hlezenního kloubu s cystami až nekrotickými změnami v oblasti chrupavky kosti hlezenní a doporučena intenzivní léčba chondroprotektivy, šetřící fyzioterapie a výhledově provedení radiační synovektomie. Radiační synovektomii později pacient odmítl. V prosinci 2001 byla u nemocného zahájena domácí léčba rekombinantním FVIIa (preparátem NovoSeven) s myšlenkou, že k největším krvácivým komplikacím dochází při transportu mezi místem bydliště a hematologickým pracovištěm, na němž je nemocnému podávána substituční léčba. Pacient má proto v posledních letech pro akutní potřebu stále k dispozici 2 balení rFVIIa (NovoSeven) o síle 1,2 mg. Pro zástavu krvácení u deficitu FVII stačí oproti deficitům koagulačních faktorů VIII nebo IX nebo jiným závažným krvácivým příhodám podstatně nižší hladina deficitního faktoru VII – i pouhých 20 % aktivity FVII (norma 50–150 % aktivity FVII).

Pacientovi bylo provedeno v časně dospělosti v období plánovaného rodičovství genetické vyšetření, které potvrdilo autozomální dědičnost onemocnění.

Největšími problémy jsou v posledních letech opakované krvácivé výrony do obou hlezenních kloubů (více vpravo). Na doporučení ortopeda je však pacient i nadále léčen pouze konzervativně chondroprotektivy a při krvácivých výronech si aplikuje rFVIIa (self service).

Dne 2. 7. 2007 se pacient akutně dostavil do hematologické ambulance s výraznou purpurou. Krvácel z ústních sliznic, z dásní, nosu a po celém těle měl rozsáhlé hematomy, mnohočetné petechie a sufuze (obr. 1 a 2).

Anamnéza předchozího i běžného infektu byla negativní, mladý muž přiznával pouze zvýšenou fyzickou zátěž (přípravu dřeva na zimu). Laboratorní vyšetření prokázalo těžkou trombocytopenii s hodnotou trombocytů pouhé  $3 \times 10^9/l$ ! Další parametry KO (krevního obrazu): leukocyty  $4,5 \times 10^9/l$ , hemoglobin 124 g/l, hematokrit 0,374, střední objem ery 72 fl, Hb ery (barvivo erytrocytu) 24,5 pg, Hb konc (střední barevná koncentrace hemoglobinu) 342 g/l, retikulocyty 0,048. V diferenciálním rozpočtu byla výrazná neutrofilie (0,819) a lymfopenie (0,093) s absolutní lymfopenií  $0,60 \times 10^9/l$ . Hodnota APTT-R 1,29, PT-R 3,35, ostatní koagulační parametry byly v normě. Hodnota protrombinového času (PT) odpovídala těžkému deficitu FVII. Z dalších výsledků: bilirubin 29  $\mu\text{mol/l}$ , LD 9,96  $\mu\text{kat/l}$ , Fe 12,9  $\mu\text{mol/l}$ , saturace transferinu 16 %, haptoglobin  $< 0,3 \text{ g/l}$ . Okamžitě byly nabrány protilátky proti trombocytům a proti erytrocytům a zahájena kortikoterapie prednisonem v dávce 1 mg/1 kg hmotnosti. Byly podány 2 trombocytární koncentráty ze separátoru – i s vědomím toho, že v případě imunologicky podmíněné trombocytopenie bude podání trombo nálevů potencovat další tvorbu protilátek. Po trombocytárních nálevech trombocyty stouply pouze na  $8 \times 10^9/l$ , ale pacient přestal spontánně krvácel z dutiny ústní a z nosu. První 4 dny léčby trvala těžká trombocytopenie s hodnotou trombo mezi  $3\text{--}8 \times 10^9/l$ , ale pacient již spontánně nekrvácel ze sliznic ani se netvořily čerstvé petechie či hematomy. Pátý den léčby stoupla hodnota trombocytů na  $55 \times 10^9/l$  a 7. den léčby došlo k normalizaci trombocytů. Třebaže anémie a mírná hyperbilirubinémie byly prokazovány pouze v prvních dnech hospitalizace a zvýšené retikulocyty přetrvávaly necelý týden, pro přetrvávající vyšší hodnotu LD (3 týdny od začátku ataky) a trvajícím výrazným snížením haptoglobinu jsme pomýšeli na možný Evansův syndrom (imunologicky podmíněná hemolytická anémie a trombocytopenie). Pacientovi jsme postupně snižovali dávku prednisonu tak, že do 3 měsíců od počátku ataky těžké idiopatické trombocytopenické purpury byl prednison vysazen. Po zlepšení stavu (zhruba od 2. týdne onemocnění) bylo pacientovi provedeno celkové přešetření za účelem zjištění eventuální prvotní příčiny těžké idiopatické trombocytopenie. Všechna provedená vyšetření včetně pátrání po možné malignitě byla negativní, prvotní příčinu onemocnění se nepodařilo prokázat. V rámci celkového vyšetřovacího programu bylo provedeno v Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze i stanovení metaloproteinázy ADAMTS 13 k vyloučení či potvrzení možné mikroangiopatické hemolytické anémie typu trombotické trombocytopenické purpury (TTP) i přesto, že pacient neměl alterované renální funkce ani žádnou neurologickou symptomatologii a možná hemolýza byla velmi slabá. Ani toto one-

mocnění se nepodařilo prokázat. Protilátky proti trombocytům byly opakovaně – poprvé před podáním kortikoidů, podruhé 3. den léčby – negativní a také přímý a nepřímý antiglobulinový (Coombsův) test byly negativní. Po celou dobu hospitalizace i při dalších ambulantních kontrolách trvala extrémně nízká hodnota haptoglobinu. Charakter anémie posléze svědčil spíše pro anémii posthemoragickou než hemolytickou. Hemolytickou anémii jsme proto později vyloučili, ale otázkou zůstává stále trvající výrazně snížená hladina haptoglobinu. Dnes proto nevyklučujeme získaný či hereditární deficit haptoglobinu. Získaný deficit je spojován buď s chronickou hepatopatií, kterou nemocný nemá, nebo s malnutricí, kterou také nemá. Možný vrozený deficit je poměrně dobře dokumentován např. u japonské populace (5, 6). Jde o mutaci v oblasti haptoglobinového genu  $Hp^{del}$ , která bývá spojována s protilátkami třídy IgE a IgG proti haptoglobinu i s možnými těžkými anafylaktickými reakcemi po podání krevních transfuzí.

I když náš pacient zareagoval příznivě na kortikoterapii, není jednoznačně prokázáno, že šlo o imunologicky podmíněnou trombocytopenii charakteru idiopatické trombocytopenické purpury na podkladě autoprotilátek. Pacienta nadále pečlivě sledujeme. Je nyní bez pravidelné léčby, při „běžných“ krvácivých příhodách aplikuje rFVIIa a hodnoty KO včetně trombocytů má opakovaně v normě. V souvislosti s těžkým deficitem FVII přetrvává jen patologická hodnota protrombinového času a zatím neobjasněné snížení hodnoty haptoglobinu.

Vrozený autozomálně recesivně podmíněný deficit FVII je vzácné onemocnění. Získaná akutní idiopatická trombocy-

topenická purpura není onemocněním vzácným, ale výskyt obou těchto chorobných jednotek u jednoho nemocného je onemocněním raritním.

#### Zkratky

- KO – krevní obraz  
LD – laktikodehydrogenáza  
ITP – idiopatická trombocytopenická purpura  
PT – protrombinový čas  
TTP – trombotická trombocytopenická purpura

#### LITERATURA

1. **Friedman, K. D., Rodgers, G. M.:** Inherited Coagulation Disorders., Wintrobe's Clinical Hematology (11<sup>th</sup> edition) Lippincott Williams & Wilkins, 2004, s. 1620-1667
2. **Penka, M., Buliková, A., Matýšková, M., Zavřelová, J.:** Hematologie I, neoncologická hematologie. Praha, Grada Publishing, 2001, s. 101-117, s. 137-138.
3. **Berkow, R., Fletcher, A. J. et al.:** Kompendium klinické medicíny. Krvácivé poruchy. Praha, X-Egem, 1996, s. 1057-1068
4. **Cetkovský, P. et al.:** Intenzivní péče v hematologii. Praha, Galén, 2004, s. 268-269
5. **Koda, Y. et al.:** Simple PCR detection of haptoglobin gene deletion in anhaploglobinemic patients with antihaploglobin antipody that cause anaphylactic transfusion reactions. Blood, 2000,95, s. 1138-1143.
6. **Shimada, E. et al.:** Anaphylactic transfusion reactions in haptoglobin-deficient patients with IgE and IgG haptoglobin

## VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích *neopomýjeli citovat domácí autory.*

Uvádění citací českých autorů je nejen v zájmu publikujících, ale v zájmu celé naší lékařské veřejnosti. Děkujeme za porozumění a spolupráci.

*Redakční rada Časopisu lékařů českých*

## SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

## Lékaři a sestry – dialog o profesních rolích a kompetencích

<sup>1</sup>Pacovský V., <sup>2</sup>Jurásková D., <sup>2</sup>Horová H.

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

<sup>2</sup>Ústav teorie a praxe ošetrovatelství, Praha

### SOUHRN

Lékaři a sestry jsou základním pilířem klinické medicíny. Mají však rozdílné profesní role a kompetence. Meziprofesní dialog je nezbytný, vzájemné pochopení umožňuje spolupráci. Sestry jsou informovány o lékařské problematice lépe než lékaři o sestřích. Proto je toto informatorium o současném ošetrovatelství prospěšné, je-li publikováno v lékařském odborném časopisu.

**Klíčová slova:** ošetrovatelství, lékaři a sestry, kompetence sester.

### SUMMARY

*Pacovský V., Jurásková D., Horová H.: Medical Doctors and Nurses – a Dialogue about their Professional Roles and Competences*

Medical doctors and nurses represent the essential pillars of the clinical medicine. Nevertheless, they have different professional roles and competences. Dialogue between both professions is necessary and mutual understanding enables collective work. Nurses are better informed about the medical problems than doctors about nurses. That is why the presented informatorium can be beneficial when it is published in a medical specialized journal.

**Key words:** nursing, medical doctors and nurses, competence of nurses.

Po.

*Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 434–436.*

Lékaři a sestry jsou pilířem klinické medicíny, která je bez jejich spolupráce nepředstavitelná. Pracovní vztahy obou profesí však nejsou bez problémů. Některým z nich jsme věnovali toto sdělení a nabídli jsme je k publikaci v odborném lékařském časopisu. Vedlo nás k tomu několik skutečností. Na prvním místě je to potřeba vzájemné informovanosti o úkolech, postavení či poslání obou profesí v současném zdravotnictví. Základní role lékařů i sester si všichni umějí představit a očekávají je (proto tzv. očekávané role). Při pozornějším pohledu však lékaři i sestry zjišťují, že tomu zdaleka tak není. Existuje mnoho problémů, o nichž je třeba vést dialog. Meziprofesní dialog je zvláštní forma komunikace při dorozumívání mezi profesemi (1). Umožňuje vzájemné pochopení těch, kteří „dělají totéž a přeci to není totéž“, zprostředkovává nezbytný transfer informací mezi nimi. Existuje nejen vzájemná potřeba něco sdělit, ale také potřeba odezvy, nacházet ohlas vedoucí k souznění. O současných problémech sester mají mnohem méně informací lékaři než opačně. Jen malý počet lékařů navštíví odborná setkání sester, poslouchá tu jejich názory, nahlédne do sesterské odborné literatury či sleduje jejich publikační činnost.

Existuje také nemálo otázek z pomezí společného zájmu

lékařů a sester, jež jsou jen obtížně řešitelné bez pomoci zasvěcených lékařů. Právě v tomto období je možné dobré vést dialog na téma úkoly lékařů a úkoly sester. Podněcuje k tomu nepříznivý vývoj v počtu lékařů, jejich nepříznivá věková struktura, ale také avizovaný nedostatek sester. To dává příležitost začít společně plánovat jak role eventuálně nově rozdělit.

### KLINICKÁ MEDICÍNA

Nejvíce lékařů a sester působí společně v oblasti klinické medicíny (2), zvláště pak v různých jejích ústavních formách. Klinická medicína se vyznačuje spojením realizovatelných teoretických (vědeckých) poznatků s rozmanitými praktickými aktivitami kolem potřebného člověka. Ten, je-li nemocen, pobývá podle tradičních představ na lůžku (odtud název klinický – z řeckého kliné = lůžko), také však do zdravotnického zařízení pouze dochází (ambulantní medicína nyní zřetelně převládá), stůně doma, či se o něj pečuje v komunitě. Klinická medicína ve svém současném pojetí se však orientuje nejen na nemocného jako jedince, nýbrž i na

člověka zdravého či dosud zdravou populaci, aby ne onemocněli (3). Příkladem jsou preventabilní patologické stavy, vyhledávání a potlačování rizikových faktorů, podpora zájmu lidí o vlastní zdraví. Ve všech těchto oblastech působí spolu s lékaři také sestry. Lze mluvit o klinickém ošetřovatelství. Je neoddělitelnou součástí celé klinické medicíny.

### ZVLÁŠTNOSTI KLINICKÉHO OŠETŘOVATELSTVÍ

Toto sdělení v lékařském časopisu je informatoriem pro lékaře, nikoliv učebnicí ošetřovatelství. Používá proto terminologii, která je lékařům srozumitelná. Zvláštnosti klinického ošetřovatelství se týkají všech složek tzv. ošetřovatelského procesu. Tento termín se v současném ošetřovatelství běžně užívá. Je to v podstatě způsob uvažování o nemocném ve všech fázích kontaktu s ním, algoritmus myšlení a konání od diagnostiky k intervenci a posouzení jejích výsledků (4). Je to tedy činnost totožná s obvyklými aktivitami lékařů. V případě sester je však někdy neprávem znevažována i některými lékaři, kteří se možná domnívají, že sestry vstupují do role očekávané pouze u lékařů. Za příklad lze zvolit nepochopené termíny jako ošetřovatelská diagnóza, ošetřovatelský plán (záměr), ošetřovatelský audit, koneckonců i vědecká koncepce ošetřovatelství.

#### Ošetřovatelská anamnéza

Má dvě obvyklé části: předchorobí (co bylo dosud) a nynější onemocnění. Pojítkem obou částí není však příběh nemoci, nýbrž člověk jako její nositel, to, co je kolem nemoci (perignóza). Ošetřovatelská anamnéza je problémově orientovaná a věnuje pozornost především tomu, co mohou řešit samy sestry v rámci svých samostatných kompetencí. Proto se sestra zaměřuje při anamnestickém dotazování například na schopnost pacienta zabezpečovat si své základní životní potřeby, na rizika potenciálních komplikací nynějšího onemocnění (pády, proleženiny, nepříznivé psychické reakce na nemoc). Uvedeným směrem jsou také zaměřeny preformované anamnestické dotazy na formulářích, které jsou zavedeny na většině našich pracovišť a jsou důležitou součástí tzv. ošetřovatelské dokumentace.

Ošetřovatelská dokumentace (stejně jako záznamy jiných odborníků, např. sociálních pracovníků, fyzioterapeutů, nutričních terapeutů) má být přístupná všem oprávněným osobám, které ji ke své činnosti potřebují. Je součástí „chorobopisu“ (statusu). Ten je však nyní chápán ne již jen jako záznam o nemoci (historia morbi), ale poskytuje také údaje o nemocném (historia aegroti). Studium chorobopisu (J. Thomayer říkal „chorobozpyt“) (5) by si zasloužilo větší pozornost, než je tomu dosud.

#### Ošetřovatelská diagnostika a ošetřovatelská diagnóza (6)

Diagnostika je proces, který vede k diagnóze. Cílem lékařské diagnózy je rozpoznání a pojmenování nemoci, cílem ošetřovatelské diagnózy je zejména zjištění a pojmenování problémů, které nemoc přináší, a posouzení pacientových akutních i potencionálních potřeb. Obvyklým postupem lékařova diagnostického algoritmu je cesta od příznaků k diagnóze choroby, v sesterské diagnostice se nejčastěji postupuje od již známé nemoci k posouzení jejích důsledků.

Názvy (pojmenování) lékařských a ošetřovatelských diagnóz mohou znít jinak. Příkladem je taxonomický seznam MNK 10 (Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů, 10. revize), který běžně používají lékaři, a klasifikační systém NANDA (North American Nursing Diagnosis Association), k němuž jsou vedeny i naše sestry (7). Správně stanovená lékařská diagnóza v podstatě zůstává (může se ovšem prohlubovat, rozšiřovat, získávat další rozměry), ošetřovatelská diagnóza se mění podle toho, jak se mění pacientovy problémy. Základní lékařskou diagnózou je například diabetes mellitus, ale ošetřovatelská problematika se u této celoživotní choroby průběžně mění podle sociální situace, způsobu terapie, vzniku komplikací apod.

#### Ošetřovatelská intervence

Hlavním úkolem ošetřovatelské intervence, jejímž reprezentantem jsou sestry, je uspokojení potřeb nemocného, péče o něj (care) ve spolupráci s ním. Ideálním výsledkem je spokojený člověk. Není to léčení (cure, treatment, terapie), což je úkol lékařů a jehož ideálním výsledkem je vyléčení nemoci. Úkolem ošetřovatelství je udržení nebo navrácení soběstačnosti. Ošetřovatelská intervence se nemusí krýt s dobou trvání nemoci, kdy je třeba léčení. Péče nejenou překračuje jeho trvání, může být i celoživotní (např. stav po zhojené traumatické amputaci končetiny). Ošetřovatelská intervence nejen vítá, ale dokonce organizuje pomoc nezdravotníků (mobilizace rodiny či sousedů, svépomocné skupiny).

### ROLE SESTER

Klinické ošetřovatelství je charakterizováno (především) rolí sester, jejich úkoly, postavením, posláním. Do názvoslovné kategorie „sestra“ zahrnujeme zjednodušeně všechny členky ošetřovatelského týmu, i když jsme si vědomi, že ve struktuře týmu došlo v souladu s novými právními normami k diferenciaci sesterských rolí. Lékaři si často neuvědomují, že s nimi spolupracují sestry různých věkových kategorií. Získaly odbornou erudici podle rozdílných norem (v současnosti se kvalifikační požadavky sjednocují s názory EU), např. absolvováním SZŠ, VOŠ, (zde je nutná tzv. registrace sestry), některé mají vysokoškolské vzdělání (jsou bakalářkami či dokonce magistrami ošetřovatelství, připravuje se akreditace studia doktorandského). Jsou také sestry oprávněné pracovat samostatně bez odborného dohledu, ale také tzv. zdravotničtí asistenti pracující pod dohledem či přímým vedením (8). Obecně nazíráno však platí, že sesterské role se vyznačují pestrostí, kaleidoskopičností – rychlým a častým přeskupováním podle akutní situace, znalostí a dovedností musí být v neustálé pohotovosti. Sesterské role představují soubor samostatných činností, za které kompetentní sestry přejímají odbornou odpovědnost. Ošetřovatelství není již svázaná profese, sestry nejsou již pouze asistentkami jiných. Mnohé ošetřovatelské role jsou nezastupitelné jinými profesemi. Vždy je však nezbytná reciprocita respektu. Samozřejmě zůstávají společné úkoly s lékaři. Jejich společné profesionální angažmá je usnadněno tím, že obě profese sdílejí stejné hodnoty, např. zásadu *salus aegroti – suprema lex*, sociální citění, snahu o kvalitu a udržitelnost života atd.).

## DIALOG O KOMPETENCÍCH

Kompetence znamená souhrn oprávnění a povinností. Kompetence sester jsou omezeny a ovlivněny mnoha faktory. Jsou to především právní normy (8). Postavení ošetřovatelství a jeho nezastupitelná role je definována v Koncepti ošetřovatelství, kde se říká: „Ošetřovatelství je zaměřeno na udržení a podporu zdraví, navrácení zdraví a rozvoj soběstačnosti, zmírňování utrpení nevyčleptelně nemocného člověka a zajištění klidného umírání a smrti. Ošetřovatelství se významně podílí na prevenci, diagnostice, terapii i rehabilitaci.“ Od tohoto se také odvíjí samostatné kompetence sester.

Na rozdíl od lékařských profesí jsou činnosti sester velmi podrobně a přesně definovány ve vyhlášce č. 424/2004 Sb. Nově jsou zde s platností zákona č. 96/2004 Sb. uvedeny také činnosti, které sestra realizuje v péči o pacienta samostatně bez odborného dohledu a bez indikace v souladu s diagnózou stanovenou lékařem. Patří mezi ně například vyhodnocování potřeb a úrovně soběstačnosti, projevů onemocnění, rizikových faktorů, a to i za použití měřících technik používaných v ošetřovatelské praxi; hodnocení a ošetřování poruch celistvosti kůže a chronických ran a ošetřování stomií, centrálních a periferních žilních vstupů.

Obecně stanovené kompetence sester jsou modifikovány i mnoha dalšími skutečnostmi. Odlišují je například nároky a požadavky různých oborů a působišť sester (intenzivní medicína versus medicína chronických stavů, působení v týmu sester versus sestra v ordinaci ambulantních odborníků), také délka praxe a zkušenosti sestry, podmínky k uplatnění daných kompetencí (sestra musí mít vliv na chod pracoviště). V této souvislosti je vhodné zdůraznit, že nesmí zmizet smysl pro týmovou práci. Je velkou chybou, že se například na internisticky zaměřených pracovištích sestry stále méně často zúčastňují lékařských (i primářských) vizit. Jak se mění celá klinická medicína, obměňují se i kompetence sester. Postupně mizejí nekvalifikované činnosti a přibývají nová oprávnění. Někdy se stírají hranice mezi činnostmi, jež byly dříve vyhrazeny pouze lékařům, nyní jsou v kompetenci sester. Stále častěji se objevují dosud neznámé funkční specializace sester. Máme například sestry orientované na ošetřování chronických ran, na aktivizaci geriatrických pacientů, edukaci rodiny, domácí péči, stoma – sestry a sestry

podiatrické, v intenzivní medicíně jsou sestry specializované na infuzní terapii, mimotoželní eliminaci, na péči o nitrožilní přístupy (9).

V souvislosti s kompetencemi sester zasluhuje pozornost motivace samotných sester, psychická pohnutka ovlivňující jejich chtění a jednání, míra ztotožnění se s očekávanými rolemi sester (problém deziluzí v průběhu praxe). Některé sestry volají po rozšíření kompetencí, jiné nechtějí být zatěžovány eventuálními požadavky nezvyklých aktivit.

Znovu připomínáme, že všechny uvedené kompetence vykonávají sestry samostatně, aktivně, bez příkazu jiných, kvalifikovaně. V tom spočívá jejich profesionalita.

## LITERATURA

1. **Tondl, L.:** Diagol (Sémiotické rozměry a rozhraní dialogu). Filosofie (Nakladatelství Filozofického ústavu AV ČR), Praha, 1997.
2. **Pacovský, V.:** O klinické medicíně. Univerzita Karlova, Praha, 1989.
3. **Pacovský, V., Sucharda, P.:** Úvod do medicíny. Karolinum, Praha, 2002.
4. **Staňková, M.:** Jak provádět ošetřovatelský proces. JDVPZ, Brno, 1999.
5. **Pacovský, V., Sucharda, P.:** Jazykozpyt medicíny. Galén, Praha, 2008.
6. **Pacovský, V.:** Ošetřovatelská diagnostika (Teorie a praxe). Univerzita Karlova, Praha, 1994.
7. **Marečková, J.:** Ošetřovatelské diagnózy v NANDA doménách. Grada, Praha, 2006.
8. Základní právní normy: Věstník MZ ČR 9/2004, Sb. o koncepci ošetřovatelství; Zákon č. 96/2004 Sb., o podmínkách získávání a uznávání způsobilosti k výkonu nelékařských zdravotnických povolání a k výkonu činností souvisejících s poskytováním zdravotní péče a o změně některých souvisejících zákonů (zákon o nelékařských zdravotnických povoláních); Vyhláška č. 424/2004 Sb., kterou stanoví činnosti zdravotnických pracovníků a jiných odborných pracovníků.
9. **Drábková, J.:** Kompetence lékařů/sestra v intenzivní medicíně. Florence 4/2004, 2008, s. 154–167; též v publikaci: Cvachovec, K., Černý, V.: Novinky v anesteziologii, intenzivní medicíně a léčbě bolesti. Praha, Galén, 2007, s. 222–227.

## Rada vlády ČR pro výzkum a vývoj

zařadila na základě poskytnutých informací

### Časopis lékařů českých

do Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR.

Seznam bude Radou pro výzkum a vývoj využíván při hodnocení těch výsledků výzkumu a vývoje podporovaného z veřejných prostředků, které jsou vykazovány jako články v odborném periodiku.



## SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

## Informovaný souhlas v lékařské genetice

Po více jak jednorocní práci vybrané skupiny odborníků, jichž výsledky byly diskutovány na schůzích výboru Společnosti lékařské genetiky a opakovaně přepracovávány a znovu diskutovány, čemuž bychom v dnešním slovníku mohli říkat ladění, dospěl výbor k předkládanému znění. Vzorem byly některé dokumenty používané v zahraničí, například švýcarský, které byly použity a upraveny s ohledem na naši domácí situaci, která je v mnohých směrech značně odlišná, a to jak s ohledem na vztah obyvatelstva ke zdravotní péči a jejím poskytovatelům, tak v úrovni povědomí o účasti při rozhodování o své osobě, tak i o věcech obecných.

Výsledek, tj. vypracovaný dokument, považuje výbor za vhodný vzor informovaného souhlasu, který je použitelný pro pracoviště zabývající se genetickým testováním a který může zajistit dostatečné poučení o cílech a smyslu navrhovaných vyšetření a současně dovolit osobě, které je takové vyšetření nabízeno, aby o něm rozhodla. Informovaný souhlas by měl být závazný pro poskytovatele příslušné formy zdravotní péče.

*prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.  
Ústav hematologie a krevní transfuze*

Společnost lékařské genetiky ČLS JEP vydává po prostudování mezinárodních a národních právních norem a etických doporučení, po projednání s legislativním odborem MZ ČR a po schválení výborem SLG dne 11. června 2008

### DOPORUČENÍ TÝKAJÍCÍ SE INFORMOVANÉHO SOUHLASU PRO GENETICKÁ LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

1. Toto doporučení je určeno všem zdravotnickým pracovníkům a odborným pracovníkům ve zdravotnictví jako vodítko pro zajištění informovaného souhlasu před genetickým laboratorním vyšetřením. Analýzy dědičného materiálu pro identifikaci osob nejsou předmětem tohoto doporučení.

2. Při absenci mezinárodně přijaté definice považuje výbor Společnosti lékařské genetiky (SLG) za genetické laboratorní vyšetření takové analýzy lidských chromozomů, DNA, RNA, proteinů a metabolitů, které jsou prováděny z klinických důvodů, a to za účelem prokázání dědičné dispozice pro nemoc včetně účelů preventivních nebo pro volbu vhodné léčby.

3. Klinická využitelnost prováděných genetických laboratorních vyšetření musí být podložena současnými vědeckými poznatky založenými na důkazech (v angličtině „evidence based medicine“).

4. Osoba, které je nabízeno genetické laboratorní vyšetření, má právo na autonomní rozhodnutí stran vyšetření a dalšího nakládání s genetickým materiálem a informacemi získanými během vyšetření.

5. Informovaný souhlas je vícesložkový proces, při němž je vyšetřovaná osoba seznámena odpovídající formou s účelem nabízeného vyšetření, jeho rozsahem, limitací vyšetření a možnostmi neočekávaných nálezů, předpokládaným prospěchem a možnými negativními dopady pro vyšetřovanou osobu a jeho/její příbuzné. Vyšetřovaná osoba je dále seznámena s alternativami k nabízenému vyšetření, s možnostmi uchování vzorků, jejich dalšího vyšetření a variantami pro

informování osob oprávněných znát výsledky vyšetření. Na základě tohoto poučení přijímá vyšetřovaná osoba autonomní rozhodnutí týkající se výše uvedených skutečností.

6. Informovaný souhlas se skládá, kromě situací uvedených v bodě 11 tohoto Doporučení, ze dvou nepominutelných součástí, bez nichž nelze udělený souhlas považovat za platný: a) z osobního pohovoru vyšetřované osoby s lékařem a b) z rozhodnutí o rozsahu vyšetření, o dalším nakládání se vzorkem a se zjištěnými informacemi, které je završeno podepsáním formuláře. Podle klinické situace lze vyšetřované osobě poskytnout písemnou informaci nebo odkaz na webovou stránku SLG ČLS JEP, a to buď před, nebo po rozhovoru vyšetřované osoby s lékařem.

7. Proces informovaného souhlasu probíhá vždy za účasti lékaře se specializací v oboru lékařská genetika v následujících situacích:

- a. Stanovení diagnózy u symptomatických pacientů s podezřením na nemoci s velmi výraznou genetickou komponentou (de facto vysoce penetrantní monogenní nemoci, chromozomové aberace a mitochondriální onemocnění) za použití metod cytogenetických a molekulárně genetických.
- b. Presymptomatické testování osob v riziku pro závažnou dosud neléčitelnou geneticky podmíněnou nemoc s vysokou penetrancí a s pozdním nástupem, u níž neexistují preventivní opatření; v těchto případech je nezbytné dodržet víceúrovňový protokol informování se zapojením psychologa a s posouzením psychosociálních aspektů a rizika psychotraumatizace tak, jak je zavedeno např. u M. Huntingtona.
- c. Prediktivní testování osob pro nemoci s výraznou genetickou komponentou a vyšetřování takovýchto genetických faktorů pro preventivní účely a stanovení terapie.
- d. Vyšetření nosičství pro recesivně děděné nemoci, chromozomové balancované aberace a mitochondriální onemocnění.
- e. Cílené prenatální vyšetření metodami cytogenetickými, molekulárně genetickými a biochemickými.

f. Veškerá další genetická vyšetření sloužící pro účely reprodukčních rozhodnutí.

8. U osob nezletilých (tj. mladších 18 let) lze genetická laboratorní vyšetření provést pouze pro situace uvedené v bodu 7a; v případě manifestace nemoci před 18. rokem věku i dle bodu 7c. V případech hodných zvláštního zřetele a po konzultaci s klinickým genetikem a právními zástupci nezletilého lze provést genetické laboratorní vyšetření před 18. rokem věku. Rozhodnutí ohledně genetického laboratorního vyšetření provádí u osob nezletilých zákonný zástupce, indikující lékař přihlíží k vyjádření nezletilého/nezletilé a k aktuální úrovni jeho/jejích rozumových schopností.

9. U osob zbavených způsobilosti k právním úkonům se postupuje podle platných právních předpisů.

10. Při genetickém vyšetření alelických variant s nízkou penetrancí (zejména u komplexních nemocí) se může procesu informování vyšetřované osoby ve spolupráci s genetikem účastnit i lékař bez specializace v oboru lékařská genetika, musí však být splněny všechny podmínky v bodech 3, 4, 5 a 6 tohoto doporučení.

11. Pro níže uvedená genetická laboratorní vyšetření je proces informovaného souhlasu upraven takto:

- a. populační těhotenský skrínink,
- b. vyšetření metabolitů nebo enzymů ke zjištění přítomnosti dědičné metabolické nemoci,
- c. celopopulační novorozenecký skrínink geneticky podmíněných endokrinopatií a dědičných metabolických poruch na úrovni metabolitů nebo proteinů.

Pro genetické laboratorní vyšetření podle bodů 11a až 11c doporučuje výbor SLG ČLS JEP, aby vyšetřovaným osobám nebo jejich právními zástupcům byly k dispozici zjednodušené písemné informace. Tyto písemné informace

se týkají charakteru a účelu nabízeného vyšetření, jeho rozsahu, limitací vyšetření, možností neočekávaných nálezů a předpokládaného prospěchu. Vyšetřované osoby nebo jejich zákonní zástupci musí být informovány o možnosti vyšetření odmítnout. Dále musí být vyšetřeným osobám poskytnuta v případě zájmu možnost osobního pohovoru s lékařem. Podpis formuláře informovaného souhlasu není u vyšetření podle bodu 11a až 11c požadován, odmítnutí skríninkového vyšetření však musí být provedeno písemnou formou.

12. Laboratoř provádějící genetická laboratorní vyšetření podle bodu 7 a 10 tohoto Doporučení musí mít před zahájením vyšetření k dispozici jeden stejnopis formuláře informovaného souhlasu (nebo kopii potvrzenou požadujícím lékařem); bez dodání tohoto formuláře nemůže laboratoř zahájit vyšetření vzorků biologického materiálu kromě situací, kdy hrozí nebezpečí z prodlení. Výsledek genetického laboratorního vyšetření v situacích uvedených v bodu 7 a 10 nesmí laboratoř vydat, pokud nemá k dispozici podepsaný formulář informovaného souhlasu, nebo kopii potvrzenou požadujícím lékařem.

13. Bližší informace, vzory poučení pro pacienta a formuláře informovaného souhlasu jsou přílohou tohoto Doporučení a jsou volně k dispozici ke stažení na adrese [www.slg.cz](http://www.slg.cz) v sekci Důležité dokumenty.

za výbor SLG ČLS JEP  
prof. MUDr. Petr Goetz, CSc., předseda  
Ústav biologie a lékařské genetiky FN Motol  
V Úvalu 84, 150 05 Praha 5  
fax: +420 224 433 520, e-mail: [petr.goetz@lfmotol.cuni.cz](mailto:petr.goetz@lfmotol.cuni.cz)

#### V příloze:

FORMULÁŘ PRO INFORMOVANÝ SOUHLAS  
FORMULÁŘ PRO NEGATIVNÍ REVERS

## FORMULÁŘ PRO INFORMOVANÝ SOUHLAS

### ÚPLNÉ OZNAČENÍ PRACOVISŤE

#### Souhlas vyšetřované/ho (zákonného zástupce) s genetickým laboratorním vyšetřením

Jméno vyšetřované/ho: .....  
 Rodné číslo: .....

#### Účel genetického laboratorního vyšetření

- Ověření/potvrzení diagnózy nemoci: .....
- Zjištění predispozice pro nemoc: .....
- Zjištění přenašečství pro nemoc: .....
- Zjištění nemoci u plodu: .....

**Předpokládaný prospěch tohoto vyšetření:** .....

#### A. Prohlášení lékaře

Prohlašuji, že jsem vyšetřované/mu (zákonnému zástupci vyšetřovaného) jasně a srozumitelně vysvětlil/a účel, povahu, předpokládaný prospěch, následky i možná rizika výše uvedeného genetického laboratorního vyšetření. Rovněž jsem vyšetřovanou osobu seznámil/a s možnými výsledky a s důsledky toho, že by vyšetření nebylo možno za výše uvedeným účelem provést (nezdařilo by se) nebo by nemělo potřebnou vypovídací schopnost pro naplnění sledovaného účelu. Seznámil/a jsem vyšetřovanou osobu (zákonného zástupce) i s možnými riziky a důsledky v případě odmítnutí tohoto vyšetření. Výsledky laboratorního vyšetření budou důvěrné a nebudou bez souhlasu vyšetřované osoby/zákonného zástupce sdělovány třetí straně, pokud platné právní předpisy neurčují jinak.

Jméno lékaře: .....

Podpis: ..... Dne ..... 200 .....

#### B. Prohlášení vyšetřované osoby

Potvrzuji, že mi bylo poskytnuto genetické poradenství ke genetickému laboratornímu vyšetření za účelem jak uvedeno shora. Vše mi bylo sděleno a vysvětleno jasně a srozumitelně. Měl/a jsem možnost vše si řádně, v klidu a v dostatečně poskytnutém čase zvážit, měl/a jsem možnost se lékaře zeptat na vše, co jsem považoval/a za pro mne podstatné a potřebné vědět a probrat s ním vše, čemu jsem nerozuměl/a. Na ty to mé dotazy jsem dostal/a jasnou a srozumitelnou odpověď.

#### B. 1 Za účelem výše uvedeným souhlasím s odběrem dále uvedeného vzorku z mého těla a s provedením těchto vyšetření:

##### Cytogenetická vyšetření:

- Karyotyp (analýza chromozomů)
- Jiné .....

##### Molekulárně genetická vyšetření:

- Vyšetření pro chorobu: .....
- Jiné .....

##### Jiná vyšetření:

- .....

##### Ze vzorku:

- žilní krev  pupečnicková krev  plodová voda  placenta  sliny  tkáň: kůže, sval
- Jiné .....

#### B. 2 Dále si přeji následující:

- Abych s výsledky genetického laboratorního vyšetření : byl(a) / nebyl(a) seznámen (a)\*
- Aby o výsledku vyšetření byly informovány následující osoby:

- .....
- Souhlasím/ nesouhlasím \*s případným zapsáním mé osoby do registru nemocných.
  - s chorobou: .....

\* vybranou variantu označte

**B. 3 Rozhodl (a) jsem, že se vzorkem bude po ukončení testování naloženo takto:**

- Pokud to bude možné, bude můj vzorek (vzorky) skladován pro další analýzu provedenou k mému prospěchu a prospěchu mé rodiny, ale vždy budu před dalším vyšetřením poučena a nově navrhovaná genetická laboratorní vyšetření budou provedena až s mým aktuálním informovaným souhlasem.
- Můj vzorek (vzorky) bude po provedení genetického laboratorního vyšetření zlikvidován s tím rizikem, že nebude již možné v budoucnosti výsledek vyšetření v případě potřeby znovu ověřit a pro další genetické testování bude nutný nový odběr materiálu.
- Souhlasím s anonymním využitím DNA k lékařskému výzkumu.
- Nesouhlasím s anonymním využitím DNA k lékařskému výzkumu.
- Jiné: .....

**Na základě tohoto poučení prohlašuji, že souhlasím s odběrem příslušného vzorku z mého těla a s provedením výše popsaného genetického laboratorního vyšetření s podmínkami jak uvedeny výše.**

Jsem si vědom, že svůj souhlas mohu kdykoliv odvolat.

**Podpis vyšetřované osoby (zákonného zástupce)** .....

V ..... Dne ..... 200 .....

Jméno zákonného zástupce: ..... Rodné číslo: .....

Vztah k vyšetřované osobě: .....

Tento informovaný souhlas je vyhotoven ve dvou stejnopisech, z nichž jeden obdrží vyšetřovaná osoba (zákonný zástupce) a druhý informující lékař.

Pro potřeby ostatních subjektů, podílejících se na diagnostice, se poskytuje (lékařem potvrzená) kopie tohoto dokumentu.

**FORMULÁŘ PRO NEGATIVNÍ REVERS****ÚPLNÉ OZNAČENÍ PRACOVIŠTĚ****Nesouhlas vyšetřované osoby (zákonného zástupce) s genetickým laboratorním vyšetřením- negativní revers**

Jméno vyšetřované/ho: .....

Rodné číslo: .....

**Účel genetického laboratorního vyšetření**

- Ověření/potvrzení diagnózy nemoci: .....
- Zjištění predispozice pro nemoc: .....
- Zjištění přenašečství pro nemoc: .....
- Zjištění nemoci u plodu: .....

**Předpokládaný prospěch tohoto vyšetření:** .....

**A. Prohlášení lékaře**

Prohlašuji, že jsem vyšetřované/mu (zákonnému zástupci vyšetřovaného) jasně a srozumitelně vysvětlil/a účel, povahu, předpokládaný prospěch, následky i možná rizika výše uvedeného genetického laboratorního vyšetření. Rovněž jsem vyšetřovanou osobu seznámil/a s možnými výsledky a s důsledky toho, že by vyšetření nebylo možno za výše uvedeným účelem provést (nezdařilo by se) nebo by nemělo potřebnou vypovídací schopnost pro naplnění sledovaného účelu. Seznámil/a jsem vyšetřovanou osobu (zákonného zástupce) i s možnými riziky a důsledky v případě odmítnutí tohoto vyšetření. Výsledky laboratorního vyšetření budou důvěrné a nebudou bez souhlasu vyšetřované osoby/zákonného zástupce sdělovány třetí straně, pokud platné právní předpisy neurčují jinak.

Jméno lékaře: .....

Podpis: ..... Dne ..... 200 .....

**B. Navrhované genetické laboratorní vyšetření:****Cytogenetická vyšetření:**

- Karyotyp (analýza chromozomů)
- Jiné .....

**Molekulárně genetická vyšetření:**

- Vyšetření pro chorobu: .....
- Jiné .....

**Jiná vyšetření:**

- .....

**Ze vzorku:**

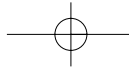
- žilní krev  pupečnicková krev  plodová voda  placenta  sliny  tkáň: kůže, sval

Jiné: .....

**C. Prohlášení vyšetřované osoby**

Potvrzují, že mi bylo poskytnuto genetické poradenství ke genetickému laboratornímu vyšetření za účelem jak uvedeno shora. Vše mi bylo sděleno a vysvětleno jasně a srozumitelně. Měl/a jsem možnost vše si řádně, v klidu a v dostatečně poskytnutém čase zvážit, měl/a jsem možnost se lékařem zeptat na vše, co jsem považoval/a za pro mne podstatné a potřebné vědět a probrat s ním vše, čemu jsem nerozuměl/a. Na ty to mé dotazy jsem dostal/a jasnou a srozumitelnou odpověď.

**Na základě tohoto poučení prohlašuji, že nesouhlasím s provedením výše vyznačených genetických laboratorních vyšetření s vědomím všech následků, na které jsem byl(a) upozorněn(a).**



Podpis vyšetřované/ho (zákonného zástupce) .....

Dne ..... 200 .....

Jméno zákonného zástupce: ..... Rodné číslo: .....

Vztah k pacientovi: .....

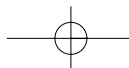
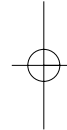
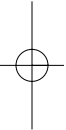
**D. Prohlášení svědka**

Potvrzují, že vyšetřovaná osoba odmítá podepsat nesouhlas s navrhovanými genetickými laboratorními vyšetřeními.

Jméno svědka: .....

Podpis svědka: ..... Dne ..... 200 .....

Tento dokument je vyhotoven ve dvou stejnopisech, z nichž jeden obdrží vyšetřovaná osoba (zákonný zástupce) a druhý informující lékař.



## VYBRANÉ SOUHRNY

Zietkowski, Z., Skiepkó, R., Tomasiak, M. M., Bodzenta-Lukaszyk, A.  
**Endothelin-1 in exhaled breath condensate of stable  
and unstable asthma patients**

*Respir. Med., 2008, 102(3), s. 470–474.*

**Endotelin-1 ve vydechovaném vzduchu u pacientů se stabilním a nestabilním astmatem**

Endoteliny jsou prozánětlivé, profibrotické, vazokonstrikční peptidy, které hrají významnou roli v rozvoji zánětu dýchacích cest a remodelaci u astmatu. Autoři se věnovali hodnocení hladin endotelinu-1 (ET-1) v kondenzátu vydechovaného vzduchu (KVV) u astmatiků s různým stupněm tíže onemocnění. Byl proveden sběr KVV od 31 nemocných s alergickým astmatem (11 z nich bylo dosud kortikosteroidy neléčených s jen lehkým astmatem, 10 bylo léčených kortikosteroidy se stabilním lehkým až středně těžkým astmatem, dalších 10 nemocných bylo léčeno kortikosteroidy s těžkým astmatem) a od 7 zdravých dobrovolníků. Koncentrace ET-1 byly u těchto tří skupin astmatiků významně vyšší v porovnání se zdravými dobrovolníky. Hladiny ET-1 byly rovněž také významně zvýšené u jedinců s nestabilním astmatem oproti oběma skupinám se stabilním onemocněním. Signifikantní korelace byla nalezena mezi ET-1 a FENO (vydechovaný oxid dusnatý) u všech tří skupin astmatiků a mezi ET-1 a počtem eozinofilů v krvi ve skupině nemocných s nestabilním astmatem. Stanovení ET-1 v KVV může poskytnout další užitečný diagnostický nástroj pro detekci a monitorování zánětu u nemocných s astmatem.

Ogawa, N., Saito, N., Kameoka, S., Kobayashi, M.

**Clinical significance of intercellular adhesion molecule-1  
in ulcerative colitis**

*Int. Surg., 2008, 93(1), s. 37–44.*

**Klinická významnost intercelulární adhezivní molekuly ICAM-1 u ulcerózní kolitidy**

Studie si klade za cíl zhodnotit klinickou významnost intercelulární adhezivní molekuly ICAM-1 u ulcerózní kolitidy (UK). Zkoumaní jedinci byli v 53 případech nemocní UK a 43 bylo kontrolních. ICAM-1 byla u nemocných s UK exprimována ve větší míře v porovnání se zdravými jedinci. Sérová koncentrace ICAM-1 u pacientů s UK dosahovala hodnot, které byly významně nižší než u kontrol. Zmíněné sérové koncentrace ICAM-1 kolísaly podle klinické tíže choroby a její aktivity. V posuzovaných případech s chirurgickou intervencí byl pouze jeden případ, u kterého bylo nalezeno snížení časných pooperačních hodnot. U všech případů, kde mezi použitými léky nebyly kortikosteroidy, byly pozdní pooperační hodnoty signifikantně zvýšené. Dynamika ICAM-1 u UK byla často zachycena v tkáních a signifikantně snížené hodnoty byly zjištěny v krevním séru. Nicméně k posouzení klinické závažnosti, aktivity choroby, rozsahu postižení a vlivu příslušných léků budou potřebné další studie.

Van Biervliet, S., Raes, A., Vande Walle, J., Van Winckel, M., Robberecht, E., Praet, M.

## Mesalazine interstitial nephritis presenting as colitis ulcerosa exacerbation

*Acta Gastroenterol. Belg., 2006; 69(3), s. 321–322.*

### Mesalazin a riziko poškození ledvin u nemocných s ulcerózní kolitidou

Mesalazin patří do první linie v léčbě zánětlivých onemocnění střevních (IBD) u dětských pacientů. V literatuře existují některé zprávy o nefrotoxicitě (1/150) počínaje renální insuficiencí až po reverzibilní nefritidu. V poslední době se doporučuje sledování kreatininu pacientů léčených mesalazinem v průběhu prvních 5 let léčby. Nicméně problém může být odhalen příliš pozdě. Jak bylo demonstrováno na tomto pediatrickém případě, pro stanovení diagnózy nežádoucích účinků je před objevením se ireverzibilního poškození ledvin potřebný vysoký stupeň klinického podezření. Protože léčba exacerbace IBD a mesalazinem indukované intersticiální nefritidy je založena na kortikosteroidech, existuje určité riziko opožděného stanovení tohoto možného poškození ledvin.

### KNIHY

#### Čerbák R.: NEJČASTĚJŠÍ CHLOPENNÍ VADY

*Praha, Galén 2007, 188 s., vydání první, formát 280 × 195 mm, váz., barevné. ISBN 978-80-7262-523-9.*

Kardiologická literatura poslední doby je bohatá. Každý, kdo sleduje naši zdravotnickou literaturu (každý týden vycházejí 2 knihy!), to jistě potvrdí. Jen málokterý obor se může pochlubit takovým počtem monografií jako kardiologie. Jistě právem je většina titulů věnována ischemické chorobě srdeční a hypertenzi. Tento mimořádný zájem vyplývá i ze skutečnosti, že v České republice z každoročně kolem 55 000 obyvatel umírajících z kardiologických příčin umírá většina právě z těchto příčin. A tak ostatní témata jsou jakoby „ve stínu“ těchto dvou onemocnění.

V době, kdy jsem studoval na lékařské fakultě, se o ischemické chorobě srdeční ani mnoho nemluvilo ani nepsalo. V „*Diagnostice a terapii nemocí vnitřních*“ prof. J. Pelnáče – je akutní infarkt označen jako „onemocnění marantických starců a stařen“ a odyt na několika stranách. Zato v ní najde rozsáhlé kapitoly věnované

chlopenním vadám. A o těch byla u nás v poslední době vydána jen jedna monografie (J. Veselka, T. Honěk, J. Špatenka: *Získané vady srdce*, 2000) a od té doby již podobný titul nevyšel. A přece chlopenní vady „nevymřely“. Za to se změnila jejich incidence, postižení chlopni, typ vady a jejich léčba.

Skutečnost, že vychází monograficky zpracování dvou nejčastějších získaných chlopenních vad, je nutné jen přivítat. Úkolu se s nepochybným úspěchem ujal prof. MUDr. Roman Čerbák, CSc. z Centra kardiologického a transplantáčního chirurgie v Brně. Nemusím naše čtenáře jistě přesvědčovat, že v této problematice patří k nejpovolanějším. Za spoluautorů si vybral 12 spolupracovníků – kardiologů.

Knihu je rozdělena 10 odborných kapitol: Chlopenní vady současnosti (7 stran), Etiologie chlopenních vad (20 stran), Diagnostika chlopenních vad (52 stran), Léčba chlopenních vad (21 stran), Změna indikačních kritérií k operaci (7 stran), Novinky v operační léčbě chlopenních vad (38 stran), Perkutánní chlopenní intervence (18 stran), Proteázová endokarditida, prevence a terapie (6 stran), Transplantace srdce (8 stran), Pooperační sledování

(6 stran). Jedenáctou, poslední kapitolou, je Slovo závěrem (2 strany). Seznam zkratk a podrobný Rejstřík knihu uzavírají.

Knihu je bohatě ilustrována, barevné obrázky jsou velmi dobré kvality, přehledné tabulky a schémata usnadňují orientaci v komplikovanějších úsecích a vztazích. Literatura (domácí i zahraniční), uváděná za každou kapitolou, je vesměs moderní.

Knihu je možné pochválit. Přináší informace k aktuální problematice chlopenních vad a činí to způsobem zasvěceným, v přiměřeném rozsahu a na velmi dobré odborné úrovni. Jednotlivé kapitoly jsou přiměřených rozsahů, rozsáhlejší kapitola o chirurgické léčbě odráží současný význam tohoto způsobu terapie chlopenních vad.

**Komu knihu doporučit? Poučení v ní najdou jak kardiologové, tak odborníci internisté i praktičtí lékaři. Ti starší si opraví „fakultní“, dnes již neplatící názory, a seznámí se s aktuálními informacemi. A ti mladší zde najdou komplexně zpracovanou problematiku dnes nejčastějších chlopenních vad. Přeji, aby kniha našla hodně čtenářů.**

Jan Petrášek  
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1



## European human genetics Barcelona, 31. května až 3. června

Výroční konference ESHG (European Society of Human Genetics) se zúčastnilo cca 2000 účastníků, bylo prezentováno 1700 posterů a vedle plenárních zasedání probíhalo pět paralelních sekcí.

Konference byla zahájena sérií edukačních přednášek probíhajících v paralelních sekcích, z nichž jsem si vybral přednášku J. Witta o genetické epidemiologii. Byl téměř náhodný, ukázal se výběr přednášky jako šťastný, neboť jako by reagoval na naše domácí poněkud rozjité poměry. Autor přednášky se mimo jiné věnoval současným tendencím nabízet komerční prediktivní genetická vyšetření (např. 23andMe, deCODEone, Navigenics), která se objevila i u nás (např. GHC). Aby se mohl opírat o vlastní zkušenosti, nechal se sám vyšetřit a na získaných výsledcích ukazoval na jejich problematičnost. Dozvěděl se například, že jeho riziko vzniku nádoru prostaty je zvýšeno na 0,26 (přičemž populační průměr je 0,22) a jako genetik ví, že uvedený výsledek je z klinického hlediska prakticky bezcenný.

Následující plenární zasedání bylo věnováno přednáškám autorů vybraných plakátových sdělení, mezi kterými byl i jeden původem Čechoslovák pocházející z bratislavské líhně kolegy Feráka, pravděpodobně již trvale usazený v Austrálii. Věnoval se genetickému podkladu zvláštního typu epilepsie postihující výhradně ženy. Z této skupiny přednášek mne ještě zaujala přednáška ze současně vzedmutého zájmu o výskyt variability v podobě tzv. CNV (Copy Number Variability), dávno známého typu, leč v posledních letech jakoby znovu objeveného. Zatím bylo identifikováno víc jak 15 000 těchto CNV, přičemž stejně jako u ostatních typů variability našeho genomu i zde existují značné mezipopulační rozdíly.

Zajímavá přednáška pevně zakotvená v programu sobotního odpoledne přinesla neotřelý pohled na lidský organismus, k němuž přiřadila i symbiotické bakterie.

Ostatně i původ našich mitochondrií má podle naší víry podobný původ, byť se uskutečnil v dávnověku vzniku buňky. Z tohoto hlediska jsou symbiotické bakterie součástí tzv. superorganismu – vedle karyomu a chondriomu v podobě tzv. mikrobiomu. Jeho vztah k hostitelskému genotypu je nasnadě. Experimentálně bylo u laboratorních potkanů prokázáno, že lze identifikovat několik různých metabolických typů, které kosegregují se základními genotypy pokusných zvířat.

Mezi plenárními zasedáními probíhaly přednášky v pěti sekcích, a i když časové limity byly celkem dodržovány, bylo nesnadné přecházet z jedné sekce do druhé, už s ohledem na rušení ostatních posluchačů. Zájem účastníků byl nerovnoměrný a vedle sekcí s malým zájmem, byly jiné přeplněné. Sekcí, o kterou byl snad největší zájem, byla sekce věnovaná komplexním chorobám, což se dalo vytušit, neboť řešení této problematiky začalo být v poslední době dostupným díky novým technologiím molekulární genetiky.

A k mému překvapení byl velký zájem i o sekci věnova-

nou lidskému původu a procesům probíhajícím v populacích a souvisejících s biologickým vývojem lidského druhu.

Genetická terapie měla vlastní paralelní sekci a na experimentální úrovni předvedla řadu různých způsobů ovlivnění patogenní situace. Ať už to bylo přeskokování mutovaných exonů u dystrofinového genu, oprava špatného sestřihu u neurofibrominu pomocí upravených antisense RNA (morpholin). Podobně se v pokusu dařilo pomocí antisense RNA blokovat akceptorové místo u metylmalonové acidurie vyvolané intronovou mutací. Účinek patogenních mutací (nonsense), které předčasně zařazují stop kodon, byl úspěšně potlačen antibiotiky (gentamycin, paromomycin), kdy docházelo k jeho přeskočení.

Hlavním problémem genetické léčby však zůstává otázka jak zajistit těmto terapeutickým přístupům cílené působení. Zřetelným pokrokem je poznatek, že cest k ovlivnění funkce genomu je celá řada, a pro každou individuální patogenní odchylku je třeba hledat adekvátní přístup.

Značná část přednášek vycházela z výsledků mnohočetných kolektivů, které někdy čítaly i několik desítek spolupracovníků na mezioborové úrovni, kdy kooperovaly nejrůznější instituce často i v globálním měřítku. Zřejmě se brzy dočkáme toho, co dnes vidáme na závěr filmů, kdy promítání seznamu pracovníků, kteří se podíleli na jeho tvorbě, může trvat i déle než film sám. Výsledky menších pracovních skupin, případně jednotlivců, bylo možné najít převážně mezi plakátovými sděleními. Jejich značný počet ukázal, že v budoucnu, pokud nechceme prodlužovat trvání konference při zachování doby, která musí být účastníkům k dispozici na jejich prohlížení, bude asi nutné jejich počet nějakým způsobem omezit.

A na závěr již jen střípky postřehů, které mohou mít smysl i pro domácí publikum. Jednou ze základních otázek genetické epidemiologie je, zda testované SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) jsou v populaci informativní a zda jde o varianty s velkým účinkem, kterých je málo, anebo s malým účinkem, kterých je mnoho. Zvláštní zřetel je třeba věnovat kontrolní skupině, která by měla být úměrná nejen svým počtem (což neznamená stejně velká, ale naopak, čím méně „pacientů“ tím více „zdravých“ kontrol), ale i ostatním parametřům včetně vlivů prostředí.

Transkripční aktivita genomu je daleko větší, než odpovídá počtu proteinotvorných genů, a to nejen proto, že existuje alternativní sestřih, kdy jeden gen produkuje více různých transkriptů, ale i vzhledem k transkripční aktivitě nekódujících oblastí. Názorů na jejich důležitost stále přibývá, což je v protikladu ke kdysi ražené představě o jakémsi genetickém smeti.

Geny také disponují velkým počtem promotorů, které buňky používají cíleně a vznikají mimo běžné transkripty i transkripty „vzácné“, jichž význam zatím není doceněn.

Z přednášek věnovaných kvalitě genetického testování vyplývá, že nejvýhodnější je systematická účast v externí kontrole kvality (EQA/PT). Mnohem více chyb se vyskytuje v interpretační části výsledků než v určování genotypů. Překvapující je, že chybovost patrně nesouvisí s počtem prováděných analýz.

V závěrečném hodnocení si nemohu odpustit připomenout stálou bolest některých prezentací, zaviněnou indolencí jejich autorů, kteří si neuvědomují, že to, co se jim zdá čitelné na monitoru jejich počítače, nemusí být čitelné při promítnutí, a tak kombinují nevhodné barvy pozadí a písma – zřejmě lákavou je tmavočervená, která v případě kombinace s černou ztrácí kontrast nezbytný pro odlišení písmen. Stejně

jsou nevhodné světlé barvy, modrá, zelená a žlutá, zvláště kombinujeme-li je navzájem. Vůbec nejotřesnější jsou tabulky. Obsahují-li mnoho údajů, a proto mohou použít jen malá písmena, stávají se tak zcela nečitelnými. Je s podivem, že i „zkušební“ přednášeči se takových primitivních chyb někdy nedokážou vyvarovat.

*prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.  
Ústav hematologie a krevní transfuze  
U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2  
e-mail: rbrdicka@uhkt.cz*

## VI. kongres slovenských a českých dermatovenerologů s mezinárodní účastí Bratislava, 5.–7. června 2008

Jako český Pražák nerad přiznávám, ale byl to opravdu podařený kongres. Měl sice spoustu sponzorů, hlavním byla Bioderma a ta, stejně jako všichni ostatní, se velice vyznamenala. O úspěchu kongresu svědčí stále zaplněné sály, které byly dva: sál A a sál B. Rozdělení bylo velice sofistikované, aby nikdo nic nezmeškal. Prezident organizačního výboru doktor Dušan Buchvald se opravdu ukázal v nejlepším světle. Celkem se podařilo zařadit přes 80 přednášek a posterů, které vesměs ukázaly současnou dermatovenerologii jako skutečně moderní vědecký obor, který je spojen s každodenní praxí.

V sále B byla první přednáška z rodiny brněnských Vašků a osvětlila molekulárně biologickou základnu psoriázy; zkoumání psoriázy se v české současnosti soustřeďuje trochu jednostranně na různé typy velice drahých léků a teorie choroby je poněkud opomíjena. Také důraz na protizánětlivou složku terapie ukázal na správnou orientaci autorů. To bylo zdůrazněno i v ostatních přednáškách tohoto bloku včetně jihlavské kolegyně Nevoralové, která pro tentokrát nahradila podrobnosti studie, jako jsou stáje, dvory aj., zdařilým popisem své zkušenosti s cyklosporinem. Též Abbotovo sympozium se zabývalo léčením psoriázy v podání profesorů Péče a Arenbergera. Infekční část, řízená emeritními profesory Jozefem Buchvaldem a V. Reslem, podchytila vše současné od papilomavirů až po neurosyfilis – kolegyně Rasochové a spol. V imunitním oddíle dominovala profesionální alergie pod taktovkou primáře Urbančeka a kolegyně Vocilkové. Byly probrány všechny trapičské kontaktní alergie, včetně návodů, co s nimi. V sále B

mezitím probíhalo snídaňové sympozium o neutuchajícím Roaccutanu a UCB sympozium o urtikáriích.

Pozvaní hosté se vyplatili – mnichovský profesor Růžička se zabýval *Handekzémem* – řečeno česky a doporučil v závěru účinné léčení alitretinoinem. Stockholmský profesor Nordlind se zaměřil na serotonin a jeho receptory a dal opět naději na sérotonergický lék, o jehož přípravě je v literatuře řeč již několik let.

Pak přišla spousta referátů z různých luhů a hájů dermatologických, všechny excelentně dokumentované. Velmi aktuální téma onkodermatologie připadlo na sobotní dopoledne. Autor této zprávy popsal biologickou cestu od stresu přes selhávající imunitní reakci k zásahu virové infekce, která mutací „zmalignizovala“ keratinocyt nebo melanocyt až ke vzniku maligního nádoru. Bylo zvláště poukázáno na aktuální význam mikroRNA při nasměrování nepříznivého vývoje. Také možná akce nepatogenních virů byla zdůrazněna. Jako vždy na velkých kongresech – a toto byl opravdu veliký kongres, navíc organizovaný v právě dostavěném kongresovém centru BONBON – zakončení představilo „Čo je nové v dermatológii.“

Pro slovenské kolegy kongres přinesl 14 kreditů, pro české dermatovenerology poučení, jak uspořádat mezinárodní setkání. Pokud se oba bratrské národy začnou předhánět, začnou si konkurovat, přinese to velký profit našim pacientům. A o to přece jde.

*prof. MUDr. Pavel Barták, CSc.  
186 00 Praha 8, Jirsíkova 4  
tel./fax: +420 224 818 700, e-mail: pbartak@volny.cz*

## OSOBNÍ ZPRÁVY

VLADIMÍR WAGNER –  
JEDEŇ Z PRVNÍCH ČESKÝCH  
MIKROBIOLOGŮ  
A IMUNOLOGŮ

Na jaře letošního roku zemřel ve věku nedožitých 97 let jeden z prvních českých lékařských mikrobiologů a imunologů prof. MUDr. Vladimír Wagner, CSc., který se výrazně zapsal do historie obou oborů svými pracemi, přednáškami, ohnivými diskuzemi a neúnavnou snahou uplatňovat poznatky v praxi. Protože dnes už žije jen málo jeho vrstevníků, kteří byli svědky jeho prací, objevů a bojů, a povědomí o této významné osobnosti se tak poněkud ztrácí, je na místě vzpomenout na běh života tohoto lékaře a vědce, který přes nepřízeň osudu vytrval ve snaze odborně pracovat a nevzdávat se. Vzpomínka je také tak trochu zasvěceným pohledem do historie obou oborů u nás.

Vladimír Wagner se narodil 10. května 1911 a po středoškolských studiích vstoupil na lékařskou fakultu Karlovy univerzity v Praze, kde v roce 1936 promoval. Ještě předtím, v roce 1934 absolvoval letní jazykový kurz Oxford University. V průběhu svých univerzitních studií se vydatně věnoval práci na klinických pracovištích, mezi jinými s velkým zájmem „fiskusoval“ na interních klinikách prof. J. Pelnáře a prof. K. Hynka, obdivoval přednášky prof. A. Jiráska na chirurgické klinice a dva podzimní měsíce v roce 1934 praktikoval ve Státním zdravotním ústavu (SZÚ) v Praze, kde se poprvé seznámil s mikrobiologií. V SZÚ se také spřátelil s dr. Liškou a dr. Mlčochovou. Po promoci začal pracovat v patologicko-anatomickém ústavu, i když největší afinitu cítil k mikrobiologii a imunologii, tehdy ještě nekonstituovanou. Na vojně byl určen k vojenské bakteriologii, která sídlila v prostorách univerzitního Bakteriologického a sérologického ústavu, který vedl tehdy čerstvě habilitovaný doc. F. Patočka. Na tomto pracovišti se také seznámil s mladými pracovníky dr. K. Raškou a dr. I. Málkem, s nimiž měl později řadu kontaktů, a s dr. D. Blaškovičem. Také přičichl k epidemiologii infekčních chorob, kdy s dr. Raškou vyšetřoval v polní laboratoři velkou epidemii u letectvého pluku, vyvolanou *Shigella sonnei*, což byl u nás první popis tohoto mikroba, a epidemii záškrtu v jižních Čechách, kterou se podařilo následným očkováním zcela ukončit. Na podzim roku 1938 zastihla Wagnera mobilizace a po demobilizaci nastoupil mladý Wagner na uvolněné místo v Mikrobiologickém ústavu Karlovy uni-

verzity. Už se rozhodl, že mikrobiologie je pro něho to pravé.

Po uzavření českých vysokých škol nacisty pracoval po řadu měsíců v bakteriologickém oddělení nemocnice v Uheriském Hradišti a poté byl přidělen k Raškovi do SZÚ v Praze. Za německé okupace se Wagner zapojil do ilegální práce (kromě jiného vyráběl pro oddíl SS a německou armádu úmyslně defektní diagnostické sady pro určování krevních skupin a s Málkem se pokusil o bakteriologický atentát na kolaborantské novináře), a protože zastával už od dob studií levicové názory, byl přijat do ilegální komunistické strany. Ve SZÚ se seznámil se svým pozdějším dlouholetým přítelem V. Rejholcem, s K. Žáčkem a s V. Burianem, který byl ve zvláštní pozici, neboť byl dostudovaný lékař, ale bez promoce – zavření vysokých škol nacisty jej zastihlo den před promoci. Burian po skončení protektorátu zůstal pracovat s Raškou v jeho ústavu. Wagner se v SZÚ věnoval kromě jiných svých úkolů podstatněji streptokokům a výrobě autovakcín a pochopitelně mikrobiologické diagnostice. Květnové revoluce v Praze se Wagner aktivně zúčastnil, byl v ohnisku bojů jako velitel ozbrojené jednotky SZÚ a byl vyznamenán Oceněním za zásluhy o svobodu naší vlasti a Pamětní medailí. V červnu 1945 nastoupil Wagner do Patočkovy vedeného a přejmenovaného Ústavu lékařské mikrobiologie a imunologie LF UK, který se přestěhoval do nových prostor z již nevyhovujících místností v Hlavově patologicko-anatomickém ústavu.

V roce 1946 obhájil Wagner habilitační práci z oboru mikrobiologie, byl mu udělen titul docenta a od té doby se začala odvíjet jeho vědecká a lidská dráha, kterou jsme už byli schopni osobně sledovat. Vzpomínám na první setkání s jeho jménem, které jsem zažil, když jsem si po svém nástupu na univerzitu v roce 1947 opatřil tenký sešit prvních skriptů o imunologii, jejichž autorem byl právě Wagner a která mně tenkrát poskytla první, byť i velmi kusou informaci o oboru. U nás to bylo po Kabelíkové Seroologii první uvedení mladých studentů do oboru imunologie, která se v dalších desetiletích stala jedním z nejprogressivnějších oborů biomedicínské sféry. V prvních letech po skončení druhé světové války se Wagner přestal ztotožňovat s politikou, činností a metodami komunistické strany, do níž za války vstoupil, a ještě před únorem 1948 z KSČ vystoupil. Byl to důsledek jeho zásadového postoje, který mu v budoucích letech přinášel nejen úctu, ale

hlavně životní komplikace a nutnost často měnit zaměstnání.

Zájem doc. Wagnera se začal ubírat z mikrobiologie více do oblastí imunologie a do její aplikace v medicíně. Pozornost věnoval Wagner spolu s Rejholcem v 50. letech minulého století především oblasti tehdy rozporuplných otázek týkajících se sebe poškozujících procesů v imunitních dějích, autoimunitě a vyhledávání jedinců, kteří by měli mít ke vzniku těchto nežádoucích chorobných stavů zvláštní dispozici. Týkalo se to především revmatické horečky – autoři razili tehdy pro tyto pochody termín imunotoxicita. Jejich práce se řadily mezi první, které se otázkami autoimunity ve světové literatuře zabývaly. Na jaře 1949 se objevily první potíže: Wagner byl přeložen do Plzně, kde se stal zakladatelem a až do roku 1954 přednostou Ústavu mikrobiologie a imunologie plzeňské LF UK. Do Plzně také přijel z Prahy Raška, aby založil pobočku SZÚ, jejímž vedením byl pověřen rovněž Wagner. V Plzni se stali Wagnerovými žáky J. Zahradnický, V. Zavázal a A. Tomšíková. SZÚ byla později přeměněna na Krajskou hygienicko-epidemiologickou stanicí (KHES).

V Praze zároveň studoval doc. Wagner s hematologem L. Donnerem imunologickými metodami povrchové antigeny leukocytů a v roce 1954 publikovali práci, kterou ocenil v Paříži prof. J. Dausset (několikrát ji citoval), u nás P. Iványi, úzký Daussetův spolupracovník, ji využíval na problémech antigenů HLA, za něž později dostal Dausset Nobelovu cenu. V roce 1954 nebyl v Plzni z politicky podložených důvodů schválen návrh na Wagnerovu profesuru, a tak se jeho postavení stalo postupně neúnosným. Proto odešel zpět do Prahy na místo primáře bakteriologického a sérologického oddělení nemocnice na Bulovce, kde pracoval až do roku 1962. Těžce nesl zákaz pedagogické činnosti. Po obhájení dizertační práce byl doc. Wagnerovi udělen v roce 1958 titul CSc. V následujícím roce podal žádost o udělení hodnosti doktora věd, ta však nebyla nikdy projednána. Nedostal ani místo vedoucího katedry lékařské mikrobiologie v tehdejší Ústavu pro doškolování lékařů a farmaceutů. Rovněž žádost o místo profesora ani na pediatrické fakultě v Praze ani na lékařské fakultě v Brně nedopadla dobře. Na jakoukoliv cestu na kongres do zahraničí nebyl nikdy vybrán. Všechny tyto pohry byly důsledkem toho, že nespoupracoval s režimem a že se odmítl stát agentem StB. Jediná věc se mu podařila, a to vydání stručné učebnice imunologie

v roce 1959. Roku 1962 byl zatčen a po vynucených přiznáních a po vykonstruovaném procesu strávil Wagner rok 1963 ve vězení v Ilavě. Po propuštění pracoval jako stavební dělník a až do roku 1967 jako lékař-začátečník (!) v KHES Středočeského kraje. Následovalo střídání různých zaměstnání: vědecký pracovník v ÚPMD v Praze – Podolí (1968–1971), vědecký pracovník ORL laboratoře ČSAV (1971–1972), lékař Ústavu hygieny práce ZÚNZ Uranového průmyslu v Příbrami (1973) a nakonec lékař KHS Středočeského kraje (1973–1988). Tam se stal členem týmu, který začal věnovat svou pozornost účinku různých faktorů znečištěného prostředí na zdraví dětí, takže se doc. Wagner stal specialistou, který vydal první české monografie o ovlivnění imunitního stavu těmito faktory, např. vynikající „Ekoimunologie“ (Avicenum 1988). Třebaže musel

v roce 1972 odejít do důchodu, neustával ve vědecké a odborné práci a nadále se své imunologii věnoval.

Revoluce v roce 1989 přinesla i jemu konečné uvolnění z dosavadních životních strastí, kterých si užil v nacistických a komunistických totalitních režimech víc než dost. Byl jsem velice rád, že jsem mohl ve funkci ředitele Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví podpořit jeho profesuru, kterou si bohatě zasloužil a která mu byla udělena s účinností od 1. 12. 2003. Prof. Wagner byl nositelem Ceny společnosti pro alergologii a klinickou imunologii (1976), Ceny ČLS J. E. Purkyně (1989) a Historické medaile univerzity Karlovy (1990). Jeho odborná publikační činnost byla bohatá – celkem 5 knih a 302 vědeckých prací z oborů mikrobiologie a imunologie, z toho 108 v angličtině, francouzštině, němčině a italštině. V roce 2003 vyšla

jeho životopisná kniha „Symptomy bezmoci“, která sugestivním a čtivým způsobem podává svědectví o jeho životě. Zároveň však podává jistě subjektivní, ale zároveň vysoce objektivní popis událostí v oborech, jichž byl svědkem a které mnozí z nás ještě pamatují. Měl jsem možnost se několikrát s prof. Wagnerem v různých dobách setkat a pohovořit o některých vědeckých problémech a byl jsem mnohokrát svědkem jeho znamenitých diskuzních vystoupení. Vždy mohl být příkladem, jak se dovedl perfektně na diskuze připravit. Byl zdvořilý, ale trval na svém, někdy až urputně, ale diskutovat s ním byl dobrý zážitek a ceněná škola. Ve svém zaujetí prací, vytrvalosti, vědomostech a pevném charakteru nám může být tato osobnost stále vzorem.

*prof. MUDr. Ivo Hána, DrSc.*



## POMOZTE I VY V BOJI PROTI RAKOVINĚ

### ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ

Cílem tohoto projektu je pomoc v boji proti rakovině a podpora výzkumu její léčby.  
Sbírku zajišťuje Fórum dárců.  
Dárcovskou SMS zašlete ve tvaru: DMS BEHPROZIVOT na číslo: 87777

**Cena je 30 Kč, příjemce obdrží 27 Kč.**

## ZPRÁVY

### CENA J. E. PURKYNĚ BYLA UDĚLENA PROF. MUDr. TEREZII FUČÍKOVÉ, DrSc.

Předsednictvo ČLS JEP udělilo letošní Cenu J. E. Purkyně paní prof. MUDr. Terezii Fučíkové, DrSc. Významné ocenění jí bylo předáno na slavnostním shromáždění



Prof. Terezie Fučíková s cenou  
J. E. Purkyně

ve středu 18. června 2008 v Saturnově sále libochoveckého zámku v rámci 50. Purkyňova dne.



Prof. MUDr. Terezii Fučíkové, DrSc. gratuluje předseda ČLS JEP  
prof. MUDr. Jaroslav Blažo, DrSc.

Prof. Terezie Fučíková od 70. let minulého století formovala náplň klinické imunologie jako interdisciplinárního oboru mezi jednotlivými lékařskými specializacemi. Zaměřila se na imunopatologické procesy vedoucí ke klinickým projevům imunodeficiency a autoimunity. Vychovala několik generací imunologů a alergologů, publikovala jako autor nebo spoluautor 190 vědecko-výzkumných prací v domácím i zahraničním tisku, přednesla více než 300 odborných a školících přednášek. Publikovala pět monografií a je spolu-

autorkou čtyř skript pro mediky a osmi učebnic z oborů vnitřního lékařství, laboratorní imunologie a klinické imunologie.

V roce 1996 byla prof. Fučíková udělena cena J. Lišky za monografii Klinická imunologie v praxi, v roce 2001 pak cena za nejlepší publikaci v oboru za rok 2000. Prof. Fučíková působí rovněž jako předsedkyně habilitační komise pro udělování hodností docent nebo profesor v oboru imunologie.

(ktl)

### ZALOŽENÍ EURAPAG – EVROPSKÉ ASOCIACE GYNEKOLOGIE DĚTÍ A DOSPÍVAJÍCÍCH

Evropa zvolna ztrácela své vedoucí postavení v oboru gynekologie dětí a dospívajících. Je to hlavně tím, že evropské organizace spolu nespoupracují, tak jako např. národní společnosti gynekologie dětí a dospívajících zemí Latinské Ameriky (ALOGIA). Proto jsme iniciovali schůzku kolegů z evropských zemí na XI. světovém kongresu gynekologie dětí a dospívajících v São Paulo.

Podle zápisu z této informační schůzky 20 reprezentantů 14 národních společností gynekologie dětí a dospívajících dne 8. května 2007 bylo určeno, aby vznikla Asociace EURAPAG (EUropean Association of Paediatric and Adolescent Gynaecology) a byla registrována v městě zrodu oboru dětské gynekologie, tj. v Praze, a prof. J. Hořejší byl pověřen, aby začal podnikat příslušné kroky k tomu.

Nejprve bylo nutno připravit Stanovy. K tomu byla na zmíněné schůzce určena

skupina: Tamás Csermely (H), Efthimios Deligeorglou (GR), Marlene Heinz (D), Jan Hořejší (CZ) a Gabriele Tridenti (I). Později byla ještě koptována Zuzana Nižňanská ze Slovenska. Po bohaté e-mailové diskuzi se tato skupina 28. března 2008 sešla v Praze a toto datum bylo datem založení EURAPAG. Bylo zvoleno i pracovní předsednictvo (předseda: Jan Hořejší, místopředseda: Tamás Csermely a pokladník: Zuzana Nižňanská.

Výsledkem jedenáctihodinové pracovní schůzky byla anglická verze návrhu Stanov EURAPAG. Ta pak byla vyvěšena na internetové stránce s adresou <http://www.eurapag.com> a rozeslána i písemně po všech

evropských státech ke všeobecné diskuzi tak, aby definitivní návrh mohl být předložen Ustavujícímu valnému shromáždění ke schválení.

Po přeložení Stanov do češtiny jsme pak požádali Ministerstvo vnitra ČR o registraci a Asociace EURAPAG byla zaregistrována jako občanské sdružení dnem 15. dubna 2008 pod čj. VS/1-1/71250/08 – a dostala IČO 22675710.

Jako mezinárodní organizace byla EURAPAG ustanovena definitivně Ustavujícím shromážděním delegátů EURAPAG, které se konalo dne 12. června 2008 při XI. evropském kongresu gynekologie dětí a dospívajících v Rusku v Petrohradě. Za členy EURAPAG se přihlásili Společnosti anebo individuální členové zatím z 18 států. Byly přijaty a odsouhlaseny Stanovy a byl zvolen nový devítičlenný mezinárodní výbor ve složení:

- prezident: prof. dr. Jan Hořejší, DrSc. (ČR)
- vice-prezident: doc. dr. Efthimios Deligeorglou (Řecko)
- prezident-elect: doc. dr. Tamás Csermely, PhD, IFEPAG (Maďasko) <sup>+)</sup>

- generální sekretář: prof. dr. Milko Sirakov (Bulharsko)
- pokladník: dr. Zuzana Nižňanská, PhD., IFEPAG (Slovensko)
- dr. Gabriele Tridenti, PhD, IFEPAG, Itálie byl pověřen koordinovat vědecké a odborné aktivity
- dr. Marlene Heinz (Berlin)
- dr. Zana Bumbuliene (Litva)
- dr. Elena Uvarova (Moskva).

<sup>\*)</sup> Doc. Csermely jako „president-elect“ se v roce 2011 bez volby ujme úřadu prezidenta. To jsme „okopírovali“ ze Stanov

FIGO a má to zaručit kontinuitu práce výboru.

Dále bylo vyhověno žádosti profesora Sirakova, aby se příští, tedy XII. evropský kongres gynekologie dětí a dospívajících konal v Bulharsku v Sofii.

Na ustavující schůzi bylo také rozhodnuto, že EURAPAG zřídí oddělení pro mladé lékaře, kteří se vzdělávají v gynekologii dětí a dospívajících a vedením tohoto oddělení byl pověřen dr. Panagiotis Christopoulos z Řecka, který je v současné době generálním sekretářem ENTOG.

EURAPAG je tedy již mezinárodní – evropskou – organizací, ale její adresa je v Praze (Praha 5, V Úvalu 84). Stále se bude řídit civilním právem ČR, zůstává zaregistrována Ministerstvem vnitra ČR a její finance bude spravovat Komerční banka. EURAPAG bude na svých materiálech používat výtvarně hezké logo, které věnovala italská Společnost gynekologie dětí a dospívajících v roce 2011 v Sofii v Bulharsku.

Jan Hořejší

### PROFESOR JAROSLAV BLAHOŠ – DŮSTOJNÍK ŘÁDU ČESTNÉ LEGIE

Dne 23. června 2008 převzal prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. z rukou velvyslance Francie J. E. Ch. Friese diplom prezidenta Francie a insignie nejvyššího francouzského vyznamenání Řádu Čestné legie.

Slavnostní ceremoniál se uskutečnil za přítomnosti četných hostů v sídle velvyslanectví Francie v České republice Buquoysovém paláci v Praze.

Blahopřejeme.

*předsednictvo a sekretariát ČLS JEP*

### PROSLOV VELVYSLANCE FRANCIE J. E. CH. FRIESE

Dámy a pánové,

jsem velmi rád, že vás mohu dnes večer přivítat v Buquoysovém paláci na slavnosti, jež se koná na počest výjimečného lékaře, ale také velkého přítele Francie.

Dovolu mi, vážený pane profesore Blahoši, abych se zde pokusil stručně přiblížit Vaši osobnost, připomenout hlavní etapy Vaší obdivuhodné kariéry a vyzdvihnout úzké vazby, které Vás pojí s naší zemí.

Vystudoval jste Lékařskou fakultu Univerzity Karlovy v Plzni. Od roku 1958 jste pracoval ve Výzkumném ústavu endokrinologickém v Praze. Od roku 1969 jste pracoval na interní klinice fakultní nemocnice Pod Petřínem v Praze, kde jste postupně zastával stále vyšší funkce a získal jste i titul profesora. Od roku 1989 jste byl jejím přednostou. Od roku 1993 jste byl přednostou interní kliniky Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně, jež je součástí Ústřední vojenské nemocnice v Praze. Od roku 1997 jste vedoucím endokrinologického a osteologického centra v této nemocnici.

Během své profesionální dráhy jste



působil i v zahraničí. Měl jste možnost řídit interní ambulanci Hararské nemocnice v Etiopii. Vykonával jste lékařskou praxi v Nemocnici Beaujon Clichy. Využil jste svého pobytu ve Francii a získal jste diplom Médecin résident étranger.

Své zcela mimořádné lékařské a badatelské schopnosti jste zúročil ve více než 350 publikacích, které Vám přinesly mezinárodní věhlas. Způsobily, že jste začal přednášet ve světě, ale také zastávat vysoké funkce v mezinárodních organizacích a vědeckých společnostech.

V této souvislosti bych rád připomněl, že jste v letech 1999 až 2001 předsedal Světové lékařské asociaci, jejímž jste v současnosti čestným členem. Jste také členem a zahraničním korespondujícím členem řady lékařských akademií, jako např. ve Velké Británii, v Rusku a pochopitelně také ve Francii. Jako delegát České lékařské společnosti jste se aktivně podílel na činnosti výboru UNESCO pro bio-etiku. Byl jste také zahraničním členem Národní etické poradní rady ve Francii. Jste předsedou České lékařské společnosti J. E. Purkyně.

Za svou činnost jste obdržel řadu národních i zahraničních vyznamenání, jež symbolizují uznání Vašich kolegů, vědeckých společenství a společnosti všeobecně. V roce 2005 jste obdržel Medaili Josefa Hlávky, určenou osobnostem české vědy. V roce 2002 jste se stal čestným občanem rodných Horaždovic.

Francie nezůstala pozadu. V roce 2002 ocenila Vaše zásluhy a schopnosti a jmenovala Vás rytířem Čestné legie.

To je příležitost, abych se zmínil o tom, co Vás spojuje s naší zemí a její kulturou. (Mám na mysli zejména Vaši lásku k francouzské poezii, jakož i fakt, že jste zkušeným odborníkem v oboru vinařství, zejména pak na francouzská vína).

Jako frankofil, který dokonale ovládal oba jazyky, jste koncem 60. let minulého století vykonával dva roky lékařskou praxi ve Francii. Jste zahraničním korespondujícím členem Académie nationale de médecine, ale také lékařských fakult v Lyonu a Montpellier. Zastupoval jste Českou lékařskou společnost ve Výboru francouzských dnů klinické endokrinologie.

Jako horlivý zastánce posilování styků mezi našimi zeměmi jste se v roce 1992 podílel na vzniku Společnosti českých a slovenských frankofonních lékařů, které jste předsedal do té doby, než jste se na osm let stal předsedou Společnosti českých frankofonních lékařů. Ta má k dnešnímu dni již více než 120 členů a je pilířem vzájemných styků. Víím, že jste stále jedním z jejich nejaktivnějších členů.

Chtěl bych také vyzdvihnout, že jste byl v České republice jedním z významných představitelů společnosti „Le Pont Neuf“, které předsedá paní Chiraková. Tato společnost se snaží sbližovat Francii se zeměmi střední Evropy, zejména v oblasti lékařství.

Po Vašem vstupu do Řádu Čestné legie jste se podílel na vytvoření české sekce Svěpomocné společnosti členů Čestné legie, jíž předsedáte. Několik jejích členů je dnes večer zde s námi. Z tohoto titulu jistě v České republice obranu a věhlas předního francouzského národního řádu.

Každoročně se účastníte řádného valného shromáždění této společnosti v Paříži.

Patříte mezi její zahraniční členy, kterým se nejvíce naslouchá. Dovoluji si připomenout, že před rokem jsem spolu s Vámi v tomto paláci přijal generála François Gérin-Roze, předsedu této Svěpomocné společnosti.

Vážený pane profesore Blahoši, drahý příteli, za Vaši příkladnou cestu, kterou jste urazil ve službách lékařství, za Váš

přínos obecnému blahu, za Vaši činnost ve prospěch francouzsko-českého přátelství, si Francouzská republika přála vyjádřit Vám slavnostně svoji úctu, obdiv a uznání.

Jaroslave Blahoši, jménem prezidenta republiky a z moci svého úřadu, Vás jmenuji důstojníkem Čestné legie.

## ŠKOLA A ZDRAVÍ 21

Ve dnech 25.–27. srpna 2008 se v Brně uskuteční 4. konference Škola a zdraví 21. Na konferenci lze dobře uplatnit sdě-

lení z aplikovaného výzkumu, při dostatečném zájmu vytvoří organizátoři samostatnou psychosomatickou sekci. Konferenční poplatek je 600 Kč (300 Kč pro studenty a seniory), příspěvky budou

publikovány v plném rozsahu ve sborníku.

Bližší informace lze získat na adrese: rehulka@ped.muni.cz

(red)

## CYTOGENETICKÁ KONFERENCE S MEZINÁRODNÍ ÚČASTÍ

Společnost lékařské genetiky České lékařské společnosti J. E. Purkyně a Cytogenetická sekce Československé biologické společnosti pořádají ve dnech 11. a 12. září 2008 41. cytogenetickou konferenci s mezinárodní účastí.

Témata:

Nové technologie v klinické a cytogenetické praxi

- Cytogenetika rostlin a zvířat
- Prenatální a postnatální cytogenetika
- Cytogenetika solidních nádorů
- Cytogenetika hematologických malignit
- Varia

Akce se koná v prostorách Konviktu-  
Umělecké centrum UP v Universitní ulici 3  
v Olomouci.

Konferenci pořádá Cytogenetická a molekulárně genetická laboratoř Hemato-onkologické kliniky FN Olomouc, koordinátorem akce je prof. RNDr. Mgr. Marie Jarošová, CSc.

Podrobnosti najdete na webových stránkách Společnosti lékařské genetiky [www.slg.cz](http://www.slg.cz)

za výbor Společnosti lékařské genetiky  
Alexandra Oltová, vědecký tajemník

## CELOSTÁTNÍ KONFERENCE DNA DIAGNOSTIKY

Společnost lékařské genetiky České lékařské společnosti J. E. Purkyně pořádá ve dnech 27. a 28. listopadu 2008 tradiční Celostátní konferenci DNA diagnostiky.

Garantem a koordinátorem letošní konference bude Oddělení lékařské genetiky FN Brno. Konference se bude konat v prostorách Kanceláře veřejného ochránce práv v Brně, v Údolní ulici 39 a zúčastní se jí

jako každoročně genetici pracující v problematice molekulární diagnostiky z celé České republiky i Slovenské republiky.

Témata:

- Molekulární podstata a diagnostika chorob
- Genetika v onkologii
- Farmakogenetika
- Forenzní genetiky
- Etické, sociální a právní problémy DNA vyšetření

- Výsledky mezinárodního porovnávání genetických zkoušek za rok 2008

Prezentace příspěvků bude probíhat formou přednášek a posterů. V rámci této akce budou probíhat i reklamní prezentace firem dodávající produkty pro molekulárně genetickou diagnostiku.

Aktuální informace: [www.dnakonference.cz](http://www.dnakonference.cz)

za výbor Společnosti lékařské genetiky  
Alexandra Oltová, vědecký tajemník

## POZVÁNKA NA XVIII. KONGRES ČLS JEP

Dne 22. října 2008 bude ČLS JEP v rámci mezinárodní výstavy Medical Fair v Brně pořádat svůj 18. kongres. Odborným garantem kongresu je Společnost infekčního lékařství ČLS JEP. Kongresu se účastní i slovenští kolegové, členové Slovenské lékařské společnosti.

Tematika je rozdělena do dvou částí.

V první části bude jednáno o zdravotních rizicích při cestách do ciziny a přenosu vysoce nebezpečných nákaz (malárie, protozoární nákazy, nákazy červy, hemoragické horečky) i o opatřeních preventivních a léčebných.

Ve druhé části bude hlavním tématem chřipka (včetně ptačí chřipky), prevence a léčba i připravenost na pandemii.

Jde o vysoce aktuální problematiku, o níž bude jistě mimořádný zájem.

Autoři přednášek jsou renomovaní odborníci z oboru cestovní medicíny a infektologie.

Věříme, že vás téma letošního kongresu zaujme a těšíme se na setkání v Brně.

*prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., předseda ČLS JEP, prezident kongresu*



# Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

## UPOZORNĚNÍ PRO AUTORY

Níže uvedené Pokyny pro autory se v některých bodech liší od pokynů dříve uveřejňovaných, zejména upozorňujeme na nutnost přiložit k článkům typu původní práce a vyšetřovací metody anglický překlad. Žádáme autory, aby pokynům a přípravě rukopisů věnovali zvýšenou pozornost.

### Pokyny pro autory

Časopis lékařů českých zpoplatňuje publikaci článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč včetně DPH a potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

Pokud si přeje autor článku uveřejnit dedikaci grantu, výzkumnému záměru apod., zašle redakci spolu s rukopisem vyplněný formulář objednávky k publikaci práce. Formulář lze nalézt na domácí stránce ČLČ (www.clsjep.cz). Na objednávku je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnické nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. Příslušná částka bude fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku. Rukopisy s dedikací bez přiložené objednávky nebudou redakcí posuzovány a autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávky publikace. Pokud ani pak redakce objednávku neobdrží, bude rukopis autorovi vrácen.

Bližší informace Vám poskytne Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,

tel.: 224 266 258 (Marcela Havlíková), fax: 224 266 226,

e-mail: havlikova@cls.cz.

## ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Časopis lékařů českých je vydáván Českou lékařskou společností J. Ev. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním. Tím se liší od úzce oborově profilovaných časopisů odborných společností. Je časopisem vědeckým, publikujícím přehledové články a původní vědecké práce ze všech oborů medicíny. Přináší rovněž informace z jednání, sjezdů, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy, kazuistiky, články o pre- i postgraduálním vzdělávání lékařů, odpovědi na odborné dotazy čtenářů aj.

Tyto Pokyny pro autory jsou v souladu s „Jednotnými požadavky na úpravu rukopisů určených k publikaci v lékařských a biologických časopisech“ (3. revize, 1988, „Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals“ publikovanými v plném překladu v Čas. Léč. čes., 2000, 139, s. 31.

## OBECNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

K publikaci v Časopisu lékařů českých může být přijat pouze rukopis, který nebyl a nebude publikován v jiném časopisu. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí.

Rukopisy zasílejte v originálu a jedné kopii formátu A4. **Přiložte tabulky, obrázky, fotografie i seznam použité literatury a celý text včetně příloh na CD nebo disketě 3,5“ (Word 6.0/95 a vyšší verze, typ písma Times New Roman, velikost 12, řádkování 1,5). Text, který má být zvýrazněn, podtrhněte souvislou čarou, text, který má být kurzívou, podtrhněte vlnovkou. Text v elektronické podobě graficky neupravujte!**

Redakce netrvá na „Imprimatur“ vedoucího pracoviště; jeho udělení ponechává na zvyklostech pracoviště. **K originálu rukopisu přiložte prohlášení podepsané všemi uvedenými autory, že splňují požadavky autorství a že souhlasí s jeho uveřejněním v předkládaném znění, a dále prohlášení, že autoři souhlasí s bezplatným a časově neomezeným zveřejněním jejich článku na internetu.**

Práce musí být formulovány s konečnou platností.

Při autorské korektuře není dovoleno měnit, eventuálně doplňovat text. Korekturu je nutné provést podle platných korektorských značek (ČSN 88 0410), a to nejlépe výraznou (barevnou) tužkou. **Korektury vracejte obratem, nejpozději však do 8 dnů od data odeslání z redakce.** Na pozdější autorské korektury nemůže být z časových důvodů brán zřetel.

Pro urychlení komunikace uvádějte prosím svoji e-mailovou adresu a telefonní číslo.

## MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

Výsledky chemických, fyzikálních i klinických vyšetření se uvádějí v jednotkách SI normy (Système international d'Unités). Hodnoty pulzu, teploty a krevního tlaku je možné uvádět v konvenčních jednotkách.

## NÁZVY LÉČIV

U léčivých specialit je nutné vedle výrobního názvu uvést i generický název.

## ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. **V nadpisu a souhrnu zkratky nepoužívejte.** Seznam zkratek v abecedním pořádku s vysvětlením přikláděte na zvláštním listu.

## TABULKY

Rozsáhlé tabulky přeplněné daty nebudou přijaty. Každá tabulka musí být na zvláštním listu, číslována arabskými číslicemi, s popisem, vysvětlivkami a symboly statistického hodnocení. **Číslo tabulky musí být uvedeno na příslušném místě v textu.**

## OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

Obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. **Pérovky, fotografie a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, eps a jpg, grafy v programu Excel zpracované pro jednobarevný tisk. Fotografie, obrázky, grafy a schémata dodejte na disketě 3,5“, CD, zip nebo jaz, ale veškerá dokumentace musí být zaslána i v papírové podobě.** Pokud jsou obrázky ve formátu jpg, je třeba užít velkého rozlišení (nejlépe kompresní poměr 10–12) z důvodů kvality. Názvy obrázkových souborů musí vycházet ze jména autora a čísla obrázku (např. MACEK1.tif).

U mikrofotografií musí být uveden způsob barvení a zvětšení. Každou ilustraci označte na rubu jménem autora a počátkem názvu práce a označte horní okraj obrázku. Jménem autora a názvem práce označte i médium (disketu, CD...). **Autor je povinen zbavit dokumentaci osobních iniciál pacienta.**

Možnosti **barevné reprodukce** jsou v časopisu omezeny. Časopis přešel na systém úhrady barevných reprodukcí. V rukopisech předkládaných k publikaci je nutné přesně vyznačit, **kteří obrázky mají být barevné, a připojit písemný souhlas s platbou.** Je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnické nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. **Barevné strany** bez ohledu na to, kolik obsahují barevných obrázků, **si hradí autoři sami.** Obrazová dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle.

## KLÍČOVÁ SLOVA

Tři až deset klíčových slov uveďte pod souhrnem/abstraktem. Užívejte termínů/hesel z Index Medicus (tezaurus MeSH).

## LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. **Citace jsou sestaveny v pořadí, v jakém se vyskytují v textu, nikoliv řazeny abecedně.** V textu citace vyznačte číslem v závorce, např. (1).

Vyhýbejte se odkazům na abstrakta; tzv. „nepublikovaná pozorování“, „ústní sdělení“ a „osobní informace“. Správnost odkazu (citace) by měla být ověřena. Při citacích **upřednostňujte domácí autory a publikace před zahraničními.**

**Příklady citací monografické publikace (1), příspěvku v monografické publikaci (2), ve sborníku (3), článku v časopisu (4):**

1. **Haškovcová, H.:** Informovaný souhlas. Praha, Galén, 2007, 104 s.

2. **Máček, M.:** Stárnutí a tělesná aktivita. In: Kalvach, Z., Zadák, Z., Jiráček, R. et al.: Geriatrie a gerontologie. 1. vyd. Praha, Grada Publishing, 2004, s. 153–164.

3. **Dunovský, J.:** Umluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech, České Budějovice, Zdravotně sociální fakulta JU, 2003, s. 5–15.

4. **Gürlich, R., Novotný, J., Stříž, I. et al.:** Riziko vzniku malignity po orgánové transplantaci. Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 597–600.

#### POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

Materiály (schémata, obrázky, grafy aj.) převzaté z jiných pramenů/publikací mohou být publikovány pouze s písemným souhlasem osoby/nakladatelství, které mají příslušné autorské/nakladatelské právo (copyright ©). Vyžádejte si svolení i od autorů prací v tisku, nepublikovaných dat, příp. osobního sdělení. Písemné potvrzení o svolení přiložte k rukopisu.

#### ETICKÉ ASPEKTY

Je-li referováno o pokusech na lidech, přiložte čestné prohlášení, že studie byla před zahájením schválena místní etickou komisí. **Zásadně neuvádějte na ilustrujícím materiálu jména nebo iniciály nemocných nebo nemocniční či protokolová čísla.** U pokusů na zvířatech uveďte, zda byly dodrženy ústavní nebo národní předpisy a směrnice pro chov a experimentální používání zvířat, nebo přiložte čestné prohlášení o souhlasu místní etické komise.

#### KONFLIKT ZÁJMŮ

Autor má povinnost oznámit redakci podporu firmy, jejíž produkt v práci použil.

Předpokládá se, že autoři přehledových farmakoterapeutických článků nejsou finančně zainteresováni (nebo konkurenti) ve společnosti/firmě, o jejímž výrobku v článku referují.

Všechny informace tohoto druhu, které budou redakci svěřeny, budou drženy v tajnosti.

#### FORMY PUBLIKACÍ A JEJICH ROZSAH

##### Přehledový článek

Maximální rozsah 10 stran textu, tj. 2500 slov, 40 citací, 4 kusy libovolných ilustrací, pokud redakce nerozhodla jinak.

##### Aktuální téma, Původní práce, Speciální sdělení, Vyšetřovací metody

Maximální rozsah textu 10 stran, tj. 2500 slov, 6 tabulek, 40 citací, 4 ilustrace.

##### Farmakoterapie, Kazuistika, Lékařská etika, Dějiny lékařství, Vzdělávání

Maximální rozsah 8 stran, tj. 2000 slov, 30 citací, 4 ilustrace.

##### Komentáře

Maximální rozsah 4 strany, tj. 1000 slov, 5 citací.

##### Zprávy ze sjezdů a konferencí

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov; u světových sjezdů 3 strany, tj. 750 slov.

##### Recenze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov.

##### Dopisy redakci, Diskuze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov, 5 citací.

##### Zprávy, Osobní zprávy

Maximální rozsah 1,5 strany.

Maximální rozsah 2,5 strany + fotografie. Jubilea významných osobností (pouze 60, 70, 80, 90 let).

##### Otázky z praxe

Maximální rozsah půl strany, bez citací.

#### ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

**Aktuální téma, Přehledový článek, Farmakoterapie, Kazuistika, Speciální sdělení**

**Titulní strana:**

krátký, výstižný název práce, zkratka jména, příjmení autora/ů, úřední název pracoviště.

**Souhrn:** 2x (1x česky, 1x anglicky), maxim. rozsah 1 strana (200 slov) bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

**Vlastní text. Seznam použitých zkratk. Literatura. Poděkování.**

**Celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.**

#### Původní práce, Vyšetřovací metody

**Titulní strana:**

krátký, výstižný název práce, zkratka jména, příjmení autora/ů, úřední název pracoviště.

**Strukturovaný abstrakt:** 2x (1x česky, 1x anglicky), maxim. rozsah 1 strana (200 slov).

**Části abstraktu:**

**Východisko:** 2–4 věty charakterizující stav problému, 2–3 věty udávající cíl práce.

**Metody a výsledky:** charakteristika sledované skupiny, použité metody. Nejvýznamnější výsledky, vyjádřené numericky s udáním statistické významnosti.

**Závěry:** co z dané studie vyplývá.

**Klíčová slova:** 3–10 slov.

**Vlastní text, metody, výsledky, diskuze. Seznam použitých zkratk. Literatura.**

**Celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.**

#### DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Všechny rukopisy typu původní práce a vyšetřovací metody jsou od 1. ledna 2008 redakcí přijímány pouze s anglickým překladem, který dodá autor. Článek v angličtině podléhá stejným požadavkům recenzentů jako článek v češtině a po proběhlém recenzním řízení a příp. úpravách bude uveřejněn v anglické mutaci časopisu na internetu. Redakce překlady nezajišťuje, vyhrazuje si však právo nekvalitní překlad vrátit autorovi k přepracování.

**Zprávy ze sjezdů, Dějiny lékařství, Dopisy redakci, Diskuze**

**Titulní strana:**

krátký, výstižný název práce, zkratka jména, příjmení autora/ů, úřední název pracoviště.

**Vlastní text, celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.**

#### U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

Pod seznam použité literatury se uvádí informace o případné podpoře grantem (plný název agentury a číslo grantu), dále přesná adresa pracoviště i bydliště a rodné číslo prvního autora.

**Každý rukopis je hodnocen redakcí a prochází zdvojeným recenzním řízením. Nepřijatá práce jsou na vyžádání vráceny zpravidla do 3 měsíců.**

#### Redakce nepřijme práce:

kteřé neodpovídají uvedeným požadavkům, které byly nepříznivě posouzeny recenzenty, jestliže redakce v poslední době práci stejného tématu přijala nebo již publikovala,

není-li v záměru redakce a posláni časopisu danou problematiku publikovat,

pokud k článku charakteru původní práce či vyšetřovacích metod není přiložen anglický překlad.

**Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu:**

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

e-mail: horak@fnkv.cz

## LAUREÁTI NOBELOVY CENY

V roce 1950 získal Nobelovu cenu Edward Calvin Kendall za objevení, popsání stavby a klinické využití kortikoidů, hormonů kůry nadledvin. Tuto cenu obdržel společně s Philipem S. Henchem a Tadeusem Reichsteinem.

**EDWARD CALVIN KENDALL**

(1886–1972)

Edward Calvin Kendall se narodil 8. března 1886 v South Norwalk jako třetí z osmi dětí v rodině zubního lékaře. Už na střední škole se zajímal o chemii. Univerzitní vzdělání získal na Columbia University, kde studoval přírodní vědy a pak se specializoval na chemii.

Po studiích byl krátký čas (1910–1911) zaměstnán u farmaceutické společnosti Parke-Davis Company v Detroitu ve státě Michigan. V letech 1911–1914 působil v nemocnici sv. Lukáše ve státě New York, kde se zabýval výzkumem štítné žlázy. V roce 1914 se mu podařilo izolovat v čisté formě hormon tyroxin. Tento objev byl publikován v Journal of the American Medical Association roku 1915.

Od roku 1914 působil na Mayo Clinic v Rochesteru ve státě Minnesota. Zde se soustředil na výzkum nadledvinek, zejména jejich kůry, která vylučuje řadu hormonů. Této práci zasvětil více než 20 let.

Kendall vycházel z poznatků britského lékaře Thomase Addisona, který na základě svého klinického pozorování pacientů (svalová ochablost, nutkání ke zvracení, tmavnutí pokožky, chronická slabost, průjmy, depresivní stavy) popsal chorobu, jejíž podstatou je selhání nadledvinek v důsledku produkce hormonů a končí zpravidla smrtí. V prosinci 1933 Kendall oznámil, že se mu podařilo izolovat krystalickou organickou substanci z kůry nadledvin. Tuto krystalickou substanci podával injekčně umírajícím psům, kterým byly odebrány nadledviny. U některých jedinců pozoroval rapidní zlepšení zdravotního stavu, někteří testovaní psi byli dokonce schopni života bez nadledvin právě díky této látce. Po hlubších analýzách se ukázalo, že extrakt z kůry nadledvin obsahuje několik sobě podobných sloučenin.

Kendall nejprve označil izolované látky podle písmen abecedy A, B, E a F. Kendallova sloučenina A byl 11-dehydrokortikosteron, sloučenina B kortikosteron, sloučenina E 17-hydroxy-11-dehydrokortikosteron (kortizon) a sloučenina F 17-hydroxykortikosteron (kortizol).

V té době si byl jistý, že hormony kůry nadledvin zajišťují regulaci hospodaření s minerálními látkami.

Během druhé světové války se svým dlouholetým spolupracovníkem Philipem S. Henchem pokračoval ve výzkumu využití hormonů kůry nadledvin, zjistil protizánětlivé vlastnosti kortikoidů, které nacházejí celou škálu uplatnění, a díky tomu získal na výzkum dokonce podporu od americké armády.

V září 1948 byl podáván kortizon pacientce, která trpěla revmatickou artritidou a posledních pět let byla pro velké bolesti upoutaná na lůžko. Do týdne po aplikaci kortizonu začala tato pacientka chodit, dokonce absolvovala krátké procházky mimo areál nemocnice. Během následujících sedmi měsíců byl podán kortizon více než 30 pacientům. O výsledku tohoto výzkumu byla už 20. dubna 1949 podána zpráva a již začátkem roku 1950 se slovo kortizon dostalo do slovníku.

Edward Kendall převzal Nobelovu cenu v prosinci 1950. Od roku 1951 působil jako hostující profesor na biochemickém oddělení Princeton University. Za své vědecké úsilí obdržel kromě řady jiných cen také Lasker Award of the American Public Health Service a Passano Award of the Passano Foundation in San Francisco.

Edward Calvin Kendall zemřel 4. května 1972 v Princetonu.

**PHILIP SHOWALTER HENCH**

(1896–1965)

Philip Showalter Hench se narodil 28. února 1896 v Pensylvánii (Pittsburgh). V roce 1920 obdržel doktorát medicíny na univerzitě v Pittsburghu. Jeho působení na Mayo Clinic, začíná v roce 1923, kdy se stává prvním asistentem na oddělení revmatologických chorob a o málo let později toto oddělení řídí.

Ve svém profesním životě se zaměřil na artritická onemocnění. V dubnu 1929 zjistil, že u 65letého pacienta trpícím artritidou došlo ke zlepšení jeho stavu den po té, co onemocněl žloutenkou. Žloutenka pominula za 4 týdny, avšak zlepšení stavu pacienta trvalo 7 měsíců. V roce 1933 popsal případy sedmi pacientů trpících chronickou infekční artritidou, u kterých se rapidně zlepšil stav během a určitou dobu po proděláním žloutenky různého původu, buď jako obstrukční ikterus (žloutenka způsobená ucpaním žlučových cest nádorem, cystou či žlučovým kamínkem) nebo infekční

hepatitida. V roce 1938 se mu podařilo shromáždit dalších 31 případů dočasněho zlepšení artritických příznaků během žloutenky. Zjistil, že tento efekt se dostavuje také během těhotenství, infekce a pooperačního stavu. Na základě těchto pozorování došel postupně k závěru, že se v těle musí při určitých stavech vyplavovat látka, která zmírňuje příznaky určitých chorob. Tuto látku označil písmenem X.

Na Mayo Clinic se seznámil a začal spolupracovat s doktorem E. C. Kendallem. Hench jako revmatolog měl bohaté klinické zkušenosti ze své praxe a vycházel z předpokladu, že právě nadledviny by mohly být zdrojem té látky, kterou označil jako X. A byl to on, kdo vybral 29letou na lůžko upoutanou pacientku s revmatickou artritidou, které byl v září roku 1948 poprvé aplikován kortizon.

Dr. Hench publikoval mnoho studií z oblastí revmatologických chorob, byl zakládajícím členem Americké revmatologické společnosti, které v letech 1940–1941 předsedal. Kromě Nobelovy ceny (1950) obdržel mnoho dalších významných cen a uznání, mezi které patří Lasker Award (1949), Criss Award (1951) a čestný doktorát na Lafayette College a Jefferson College. Zemřel 30. března 1965 v Ocho Rios (Jamajka).

**TADEUS REICHSTEIN**

(1897–1996)

Tadeus Reichstein, Švýcar polského původu, se narodil 20. června 1897 ve Włocławku v židovské rodině. Svě rané dětství prožil v Kyjevě, kam odešel jeho otec za prací. Po absolvování internátní školy v Jeně se s rodinou přestěhoval do Švýcarska, kde získal švýcarské občanství. Po maturitě studoval v Curychu chemii na Eidgenössische Technische Hochschule. V roce 1922 obdržel doktorát z organické chemie.

Po absolvování doktorského studia se začal věnovat výzkumu složení aromatické látky, která je obsažená v pražené kávě a v cikorce. Tomuto výzkumu, který byl financován jistou průmyslovou firmou, zasvětil skoro deset let a napsal o něm celou řadu studií. V roce 1929 začal přednášet organickou chemii na technické univerzitě v Curychu (E. T. H.) a o dva roky později se stal asistentem profesora Leopolda Růžičky (1887–1976), držitele Nobelovy ceny za chemii z roku 1939, a věnoval se výhradně vědeckému výzkumu

mu. Ve svém výzkumu, již jako profesor organické chemie, pokračoval na univerzitě v Basileji.

Dalším úspěchem tohoto již známého a uznávaného vědce byla v roce 1933 syntéza vitamínu C (kyseliny askorbové), který se posléze na základě jeho iniciativy začal vyrábět synteticky. Nermalou zásluhu má také na výzkumu rostlinných glykosidů, zejména digitalinu (nachází se v květu náprstníku a ovlivňuje činnost srdce) a strofantinu (také kardiotonikum obsažené v tropických liánách).

Ve stejných letech jako E. C. Kendall a P. S. Hench vedl se svojí skupinou podobný výzkum kůry nadledvin a jejich produktů. Zaměřil se na chemické složení a strukturu těchto látek, u kterých prokázal užitečnost v léčbě Addisonovy choroby. Hormony, které izoloval, označil odlišným názvoslovím než američtí vědci. Například sloučenina

označená Reichsteinem písmeny Fa, je sloučenina, kterou Kendallova skupina označila jako E (kortizon). Za tento přínos ve vědě získal společně se svými americkými kolegy v roce 1950 Nobelovu cenu. Kromě této velké pocty je ověnčen čestným doktorátem na Sorboně, stal se zahraničním členem Royal Society London a členem National Academy of Sciences in Washington. Zemřel 1. srpna 1996 v Basileji.

#### Prameny

1. **Lantz, J. C.:** The 1950 Nobel Prize in Physiology or Medicine. Mayo Clinic Proceedings, 2000.
2. **Shampo, M. A., Kyle, R. A.:** Edward C. Kendall-Nobel Laureate. Mayo Clinic Proceedings, 2001.
3. **Ingle, D. C.:** Memoir of Edward C. Kendall. National Academy of Science Washington D. C., 1975.
4. **Kendall, C. E.:** Hormones of the Adrenal Cortex in Health and Disease. Proceedings of the American Philosophical Society, 1953.
5. **Lloyd, M.:** Philip Showalter Hench, 1896–1965. Rheumatology: Oxford Journals, 2002.
6. **Shampo, M. A., Kyle, R. A.:** Philip S. Hench – 1950 Nobel Laureate. Mayo Clinic Proceedings, 2001.
7. **Hilchey, T.:** Tadeus Reichstein, 99, Dies; Won Nobel for Cortisone Work. The New York Times, 1996.

*Mgr. Alexandra Surá  
Ústav dějin lékařství  
a cizích jazyků I. LF UK  
Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha  
e-mail: alexandrafi@seznam.cz*



*Myšlenka hýbe hmotou.*

VERGILIUS