CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 149

ČAS. LÉK. ČES., 148
2009, č. 4, s. 149–188
CLC EAL 148 (4)
149–188 (2009)

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

INDEXED IN:
EMBASE/Excerpta Medica
MEDLINE/Index Medicus
INIS Atomindex
CHEMICAL ABSTRACTS
Excerpováno v Biblographia
Medica Čechoslovaca, Scopus

ROČNÍK 148/2009, č. 4

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 Blahoš, 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
Švýcarsko

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 kardiovaskulární 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

Prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
Onkologická klinka 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof. PhDr. Milada Říhová, 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.
1. 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

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 150

OBSAH

Přehledové články
Arenberger P, Arenbergerová M, Vedral T. Maligní melanom: standardy a inovace v diagnostice a terapii 151
Naňka O, Grim M. Utváření cévního řečiště: přehled molekulárních mechanismů a možnosti terapeutického ovlivnění 158

Kazuistika
Paseka T, Veverková L, Diviš P, Cagaš J, Čiernik J. Mirizziho syndrom s cholecystoduodenální píštělí – vzácná komplikace cholecystolitiázy 164

Speciální sdělení
Slipac J. Bezkrevní medicína 168
Nešpor K. Léčba závislosti na kanabinoidech 176

Dějiny lékařství
Hainer V, Kunešová M, Štich V. Dvacet let od založení první Obezitologické jednotky v Československu 179
Vybrané souhrny 184

Sjezd 185

Zprávy 186
Knihy 163

Laureáti Nobelovy ceny
Čech P. Daniel Bovet 187

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých II. strana obálky

CONTENTS

(No. 4, 3rd April 2009) Journal of Czech Physicians

Review Article
Arenberger P, Arenbergerová M, Vedral T. Malignant melanoma: standards and innovation in diagnostics and therapy 151
Naňka O, Grim M. Formation of the vascular bed: a review of its molecular mechanisms and therapeutic implications 158

Case Report
Paseka T, Veverková L, Diviš P, Cagaš J, Čiernik J. Mirrizi syndrome with 164

Special Articles
Slipac J. Bloodless medicine 168
Nešpor K. Treatment of marijuana dependence 176

History of Medicine
Hainer V, Kunešová M, Štich V. The first Obesity unit in Czechoslovkia was established 20 years ago 179

Selected Abstracts 184

Congress 185

News 186
Books 163

Nobel Prize Laureates
Čech P. Daniel Bovet 187

Instruction to the Authors . . . . . .

http://www.cls.cz

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2009

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.
Příspěvky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.
Articles published in the Journal of the Czech Physicians subject to double review.
Tiskne: Tiskárna Prager – LD s.r.o., Kováků 9, 150 00 Praha 5.
Rozšiřuje: V České republice Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, do zahraničí (kromě SR) – Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O. Box 2, 142 01 Praha 4,
ve Slovenské republice Mediaprint Kapa Pressegrosso, 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 12× ročně. Předplatné na rok 1224 Kč (55,32 €), jednotlivé číslo 102 Kč (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,
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 30. 3. 2009. Zaslané příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP.
Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučné nakladatelské
právo k jejich užití. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu,
Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah
a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent.
Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování
v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopií, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 151

Přehledový článek

Maligní melanom: standardy a inovace v diagnostice a terapii

[1]Arenberger P, [1]Arenbergerová M, [2]Vedral T.
[1]Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Dermatovenerologická klinika FNKV
[2]Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Chirurgická klinika FNKV

SOUHRN

Maligní melanom kůže vzniká neoplastickou proliferací melanocytů. Tendence k časnému lymfogennímu a hematogennímu metastázování řadí melanom k vysoce zhoubným nádorům. Onemocnění se objevuje poměrně brzy, a tak je čtvrtina pacientů s melanomem mladší 40 let a průměrný věk melanomového pacienta je 54 let. Incidence tohoto tumoru konstantně stoupá, ročně zhruba o 5 %. Ve střední Evropě se v současnosti pohybuje incidence kolem 14 případů na 100 000 obyvatel za rok, v USA mezi 10–25 a nejvyšší incidence 50–60 nových případů je zaznamenávána v Austrálii.
Prognóza pacienta je významně závislá na tloušťce tumoru, proto je včasná diagnostika nezbytným předpokladem příznivého průběhu onemocnění. Zvýšení přesnosti klinické diagnózy melanomu přinesla dermatoskopie, především pak ve své digitální podobě, která zlepší školenému dermatologovi přesnost klinické diagnózy ze 70 na více než 95 %. Mortalita na maligní melanom zůstává od osmdesátých let 20. století konstantní, a proto je velký tlak na objevení nových látek, které by prodloužily přežívání pacientů v metastatickém stadiu.
Klíčová slova: maligní melanom, incidence, dermatoskopie, cirkulující buňky, sentinelová uzlina, imunoterapie, chemoterapie, dispenzarizace.

SUMMARY

Arenberger P, Arenbergerová M, Vedral T. Malignant melanoma: standards and innovation in diagnostics and therapy

Cutaneous malignant melanoma originates from neoplastic proliferation of melanocytes. Due to its early lymphogenic and haematogenic metastazing, melanoma belongs to the most malignant tumours. The disease occurs quite early; one quarter of patients with melanoma is younger than 40 years and the mean age of a melanoma patient is 54 years. The incidence of this tumour is growing constantly, about 4% per year. In the central Europe the current incidence is approximately 14 cases per 100.000 inhabitants per year, in the USA it represents 10 to 25 cases and the highest incidence of 50–60 new cases is reported from Australia.
The patient's prognosis depends on the tumour thickness and the early diagnostics is therefore essential for the favourable disease outcome. The accuracy of the melanoma clinical diagnostics has been enhanced by introduction of dermoscopy, particularly by its digital form. For the trained dermatologist it improves the accuracy of the clinical decision from usual 70 to more than 95%. The malignant melanoma mortality rate remains constant since the eighties of the 20th century. Exploration of new substances which should be able to prolong the patient's survival in metastatic stage is therefore in progress.
Key words: malignant melanoma, incidence, dermoscopy, circulating cells, sentinel lymph node, immunotherapy, chemotherapy, follow up. *Ar.*

Čas Lék čes 2009; 148: 151–157.

ÚVOD

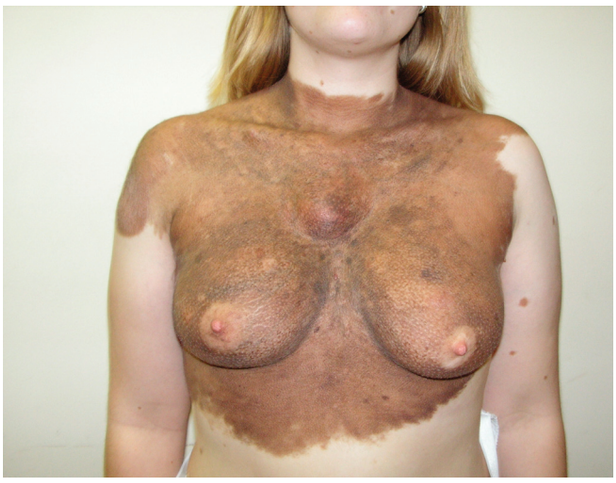
Melanom je odpovědný za 90 % úmrtí na kožní nádory. Jeho incidence stoupá převážně u populace s nízkým fototypem vystavené intenzIvní sluneční expozici. U silně pigmentovaných ras, jako jsou Afričané nebo Asiati se melanom vyskytuje zřídka, a to zejména na dlaních a ploskách nebo na sliznicích.

Ohroženi tímto nádorem jsou zejména jedinci s vysokým počtem pigmentových névů, lidé s velkým kongenitálním névem (obr. 1) nebo mnohočetnými atypickými (dysplastickými) névy. Přítomnost 50–90 běžných pigmentových névů zvyšuje riziko vzniku melanomu 2×, přítomnost 10 a více dysplastických névů zvyšuje riziko až 12×. Polygenní dědičnost je odpovědná za častý rodinný výskyt, a tak se nachází 5–10 % melanomů v rodinách s pozitivní anamnézou (1).

Kromě těchto konstitučních faktorů hraje významnou roli i UV záření, a to zejména jeho UVB složka. UVB záření indukuje v kůži řadu patologických procesů, jako je imunosupre-

Adresa pro korespondenci:
prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA
Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
e-mail: arenberger@fnkv.cz, e-mail: dermasec@fnkv.cz

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 152



Obr. 1. Velké kongenitální névy představují zvýšené riziko vzniku melanomu

Obr. 2. Superficiálně se šířící melanom s vertikálním růstem na boltci

sivní účinek, vznik volných kyslíkových radikálů a postižení DNA melanocytů vznikem pyrimidinových dimerů (2). Názory na vliv toxických, lékových nebo endokrinních (gravidita, hormonální léčba) faktorů na vznik tohoto tumoru jsou rozporuplné. Častá spontánní remise a agresivní průběh onemocnění u imunosuprimovaných svědčí pro významnou roli imunitního systému u této neoplazie (3).

Klinicky a histologicky rozlišujeme **4 typy maligního melanomu**. Některé melanomy se obtížně klasifikují, někdy se vyskytují smíšené varianty. Mezi klinicky atypické formy patří amelanotické melanomy, slizniční nebo jiné extrakutánní formy, které dohromady tvoří 5 % všech melanomů.

Povrchově se šířící melanom (SSM)

SSM reprezentuje až 70 % všech maligních melanomů. U mužů jej obvykle najdeme v horních partiích trupu a u žen na bércích nebo stehnech. Je charakterizován horizontální fází, která klinicky imponuje jako makula. V pozdější fázi se elevuje, dochází k heterogenitě barev, regresi nebo k sekundárnímu vývoji papuly nebo tuberu (obr. 2).

Nodulární melanom (NM)

NM tvoří až 20 % všech melanomů, a řadí se tak na druhé místo v četnosti tohoto nádoru. Primárně se vyskytuje jako exofyticky rostoucí hrbol. Barva je převážně hnědočerná, často s erodovaným krvácejícím povrchem. Vzhledem k iniciálně horizontální fázi je časná diagnóza obtížná.

Lentigo maligna melanom (LMM)

LMM se vytváří často až po několika letech na podkladě lentigo maligna. Vyskytuje se obvykle na obličeji starších osob. Projev může dosahovat v průměru až 10 cm a k vertikálnímu růstu dochází až po mnoha letech.

Akrolentiginózní melanom (ALM)

ALM je lokalizován převážně palmoplantárně, ale i subnebo periunguálně. V intraepidermální časné fázi imponuje jako neostře ohraničená makula, elevace signalizuje invazivní růst projevu. Prognosticky je tento typ nejrizikovější vzhledem k pokročilému stadiu, ve kterém se pacienti dostavují poprvé k lékaři.

Ve velkých retrospektivních studiích se ukázalo, že pouze 1/3 melanomů vzniká na podkladě pigmentového névu. V 54 % se melanom vyvinul z névu dysplastického (atypického), ve 36 % z velkého kongenitálního névu a v 10 % z běžného melanocytárního névu. Ve 2/3 případů vznikne melanom *de novo*, tedy na zdravé kůži (4).

Prognostické faktory u primárního maligního melanomu (bez vzdálených metastáz) jsou:

- vertikální tloušťka tumoru (histologické měření maximální tloušťky nádoru podle Breslowa udávané v mm),
- přítomnost ulcerace primárního tumoru (histologicky verifikovaná),
- invaze tumoru do kůže podle Clarka (zejména rozlišení Clark level II/III a IV/V u tenkých melanomů),
- pohlaví (horší prognóza u mužů),
- lokalizace tumoru (méně příznivá prognóza u melanomů na hlavě a krku, trupu).

Maligní melanom může metastázovat primárně lymfogenně, ale i hematogenně. Zhruba 2/3 primárních metastáz je omezeno na regionální lymfatickou oblast. Manifestuje se potom jako:

- satelitní metastáza (do 2 cm od primárního tumoru) nebo lokálními recidivami při neprovedení radikálního zákroku,
- in-transitní metastáza (postihuje kůži nebo podkoží dále než 2 cm od primárního tumoru, ale ne až za regionálními lymfatickými uzlinami),
- mikro- nebo makrometastáza do regionálních lymfatických uzlin.

Pro maligní melanom byla světově akceptována klasifikace American Joint Commission on Cancer AJCC 2003 (tab. 1) (5). Nová TNM klasifikace je současnosti v rozpracování.

Prognóza pacientů se zhoršuje s pokročilostí stadia, a tak se desetileté přežití u melanomů s tloušťkou do 1 mm pohybuje kolem 90 % a klesá na 47 % u melanomů nad 4 mm. Přežívání 1 rok v metastatickém stadiu IV je 8–10 %. Desetileté přežívání celého kolektivu pacientů se pohybuje od 75 do 80 % (6).

DIAGNOSTIKA

V diferenciální diagnostice pigmentových projevů má velký význam **dermatoskopie**. Podle proběhlých studií vzrůstá počet správně diagnostikovaných melanomů za pomoci dermatoskopu, a to zejména v jeho digitální podobě až o 25 % oproti vyšetření pouhým okem (7).

Tato metoda využívá zvláštním způsobem upravenou osvětlenou lupu, na jejíž spodní části je ještě jedno průhledné sklo, které se přímo dotýká kůže při vyšetření. Navíc, štěrbina mezi kůží a tímto sklem je vyplněna olejem, gelem nebo tekutinou. Toto vlhké prostředí vyplní veškeré kožní nerovnosti pod sklem, čímž se zruší běžný lom světla z kožního povrchu, a to

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 153

Tab. 1A. Klasifikace American Joint Commission on Cancer (AJCC 2003) (Nová TNM klasifikace je současnosti v rozpracování.)

TNM klasifikace u maligního melanomu dle AJCC 2003		
T klasifikace	**tloušťka tumoru**	**ulcerace**
T1	≤ 1,0 mm	a: bez ulcerace n. Clark level II/III b: s ulcerací nebo Clark level IV/V
T2	1,01–2,0 mm	a: bez ulcerace, b: s ulcerací
T3	2,01–4,0 mm	a: bez ulcerace, b: s ulcerací
T4	> 4,0 mm	a: bez ulcerace, b: s ulcerací
N klasifikace	**počet meta lymfatických uzlin**	**rozsah metastáz do lymfatických uzlin**
N1	1 uzlina	a: mikrometastáza* b: makrometastáza**
N2	2–3 uzliny	a: mikrometastázy* b: makrometastázy**
N3	4 a více uzlin či zpečené uzliny nebo in-transitní nebo satelitní metastáza(y) s meta do lymf. uzlin	c: in-transitní nebo satelitní metastáza(y) bez meta uzlin
M klasifikace	**lokalizace a druh vzdál. metastáz**	**sérová laktát dehydrogenáza**
M1a	vzdálené metastázy kožní, subkutánní či uzlinové	normální
M1b	meta do plic	normální
M1c	meta v ostatních viscerálních orgánech, vzdálené metastázy kdekoliv	normální

*mikrometastázy – detekovány na základě elektivní či sentinelové biopsie lymfatických uzlin
**makrometastázy – zjištěny klinicky/potvrzeny sonograficky a verifikovány histologicky po lymfadenektomii nebo metastázy do lymfatických uzlin s velkým extrakapsulárním šířením

Tab. 1B. Rozdělení do stadií

0	Tis N0 M0
IA:	T1a N0 M0
IB:	T1b N0 M0 T2a N0 M0
IIA:	T2b N0 M0 T3a N0 M0
IIB:	T3b N0 M0 T4a N0 M0
IIC:	T4b N0 M0
IIIA:	T1-4a N1a M0 T1-4a N2a M0
IIIB:	T1-4b N1a M0 T1-4b N2a M0 T1-4a N1b M0 T1-4a N2b M0 T1-4a/b N2c M0
IIIC:	T1-4b N1b M0 T1-4b N2b M0 každé T N3 M0
IV:	každé T každé N M 1

umožní posuzovat kožní struktury (obvykle pigmentové) v hlubších partiích kůže. Digitalizace tohoto obrazu, která probíhá buď tak, že analyzujeme obraz z připojeného digitálního fotoaparátu, nebo se přímo jedná o online vyhodnocení obrazu z dermatoskopického zařízení tvořeného výše popsanou optikou a videokamerou, umožňuje expertní analýzu. Speciální software posuzuje pigmentovou změnu podle ABCD kritérií (asymmetry – asymetrie, border –ohraničení, colour – barva, diameter – rozměr) (8). Data zpracuje, zhodnotí a zároveň porovnává strukturu obrazu s několika tisíci fotografiemi, které má uloženy v paměti, a propočítá riziko. Výhodami tedy jsou: zvětšení projevu až 50×, archivace snímku a posouzení vývoje změn v různých časových odstupech, expertní analýza přístroje nebo možnost přeposlání snímku elektronicky pacientovi. Tato analýza tak pomáhá odborníkovi zjednodušit otázku, zda pigmentovou změnu ponechat a sledovat, či odstranit.

Histopatologické určení primárního nádoru se stanovením hlavních rizikových prognostických faktorů (Breslow index, přítomnost ulcerace), ale i ostatní rizikové prognostické faktory (přítomnost regrese, mikrosatelitů, angioinvaze, lymfangioinvaze, vysoká mitotická aktivita).

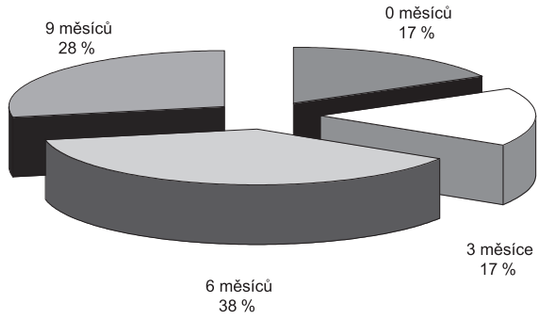
Biopsie sentinelové uzliny u melanomů s Breslowem ≥ 1 mm, u tenčích melanomů v případě, kdy je hodnota Clarka IV/V nebo s přítomností ulcerace.

Stanovení TNM stadia (platná AJCC klasifikace).

Vyšetření krve: krevní obraz, jaterní testy, CRP, ALP, a dle možnosti i S100 u melanomů s Breslowem ≥ 1 mm. Relevance hladiny LDH jako prognostického faktoru v metastatickém stadiu, je parametrem, který bere v úvahu klasifikace AJCC.

Klinické vyšetření integumenta k odhalení kožních či podkožních metastáz, duplicity melanomu nebo definování rizikových projevů. Palpace spádových lymfatických uzlin může odhalit lokoregionální metastázy.

Detekce melanomových buněk z periferní krve je další slibnou zatím pouze experimentální metodou k monitoringu diseminace nádorových buněk krevní cestou, a tedy k včasnému rozpoznání metastáz. Za specifickou se popisuje multimarkerová real-time RT-PCR, kdy bylo kvantitativně z periferní krve stanoveno 5 markerů melanomových buněk: Melan-A/MART-1, gp 100, MAGE-3, MIA a tyrozináza. V této prospektivní studii byl proveden screening 65 pacientů po



Obr. 3. Pomocí multimarkerové real-time RT-PCR lze zaznamenat elevaci markerů melanomových buněk u části pacientů již 9 měsíců před progresí onemocnění

resekci rizikového kožního melanomu (9). Krevní odběry od pacientů k průkazu cirkulujících buněk a stagingová vyšetření byla prováděna každé 3 měsíce po dobu 15 měsíců. Během studie došlo k progresi u 18 pacientů. U všech těchto pacientů byla zaznamenána statisticky signifikantní elevace

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 154

nádorových markerů v období od 0 do 9 měsíců od progrese onemocnění (obr. 3). Tato metoda se v budoucnu může uplatnit při screeningu rizikových pacientů a k monitoringu úspěšnosti terapie.

Provedení **zobrazovacích vyšetření** v rámci vstupního stagingového vyšetření u pacientů s melanomem hodnoty Breslow ≥ 1mm (sonografické vyšetření regionálních lymfatických uzlin, sonografické vyšetření břicha včetně abdominálních lymfatických uzlin a RTG plic). Vstupní stagingové vyšetření má význam zejména pro pozdější srovnávání nálezů. U pacientů ve stadiu III by měla být tato vyšetření doplněna o CT či magnetickou rezonanci mozku, případně scintigrafii skeletu. U rizikových pacientů je ke zvážení indikace PET-CT vyšetření.

LÉČBA

Chirurgická léčba primárního tumoru

• Zásadní význam pro pacienta s melanomem má včasná chirurgická excize nádoru.

• Suspektní pigmentové projevy by měly být odstraňovány *in toto*, aby bylo možné provést co nejpřesnější histopatologické vyšetření celého projevu.

• Probatorní excizi lze provést při podezření na lentigo maligna melanom v obličeji, výjimečně při podezření na akrolentiginózní melanom palmoplantárně a ze slizničních projevů. Nevýhodou tohoto postupu je obtížnější nebo dokonce méně přesné histopatologické vyhodnocení. Bylo prokázáno, že probatorní excize z projevu nezhoršuje prognózu pacientů ve srovnání s pacienty s primárně *in toto* excizemi (10).

• Rozsah excize by měl být v souladu se stávajícím doporučením pro bezpečnostní okraj okolo nádoru uvedený v tabulce 2.

Tab. 2. Současná doporučení pro dodržení ochranného bezpečnostního lemu při excizi kožního melanomu

Breslow index melanomu	bezpečnostní lem
in situ	0,5 cm
< 2 mm	1 cm
> 2 mm	2 cm

• Pokud nádor nebyl excidován *in toto* nebo nebyl dodržen dostatečný bezpečnostní lem, provádí se v druhé etapě reexcize jizvy v takovém rozsahu, aby byl dosažen doporučený bezpečnostní okraj. Reexcize by měla proběhnout do 4 týdnů od primární excize.

Biopsie sentinelové uzliny

• U melanomů s Breslowem ≥ 1mm nebo u nádorů s tloušťkou pod 1 mm při Clark IV/V nebo za přítomnosti ulcerace se odstraňuje tzv. sentinelová uzlina (první spádová uzlina pro oblast tumoru).

• Biopsie sentinelové uzliny se provádí:

1. současně s excizí primárního tumoru (optimální případ),
2. ve druhé etapě s časovým odstupem; jako ještě přípustná se uvádí doba do jednoho měsíce po operaci nádoru. Výkon ve dvou dobách není ideální, protože při radikální primární excizi nádoru může dojít k narušení lymfatických poměrů v místě tumoru, a tím ke ztížení nebo znemožnění identifikace správné lymfatické uzliny.

• Značení sentinelové uzliny se provádí duplicitně: patentní modří a koloidem značeným radionuklidem Tc^{99m}.

• Sentinelová uzlina (SLN) se vyšetřuje histopatologicky barvením hematoxylinem-eosinem doplněným o imunohistochemické vyšetření. Nutné je uzlinu vyšetřit v celém rozsahu dle protokolu pro vyšetřování SLN.

• Pokud je sentinelová uzlina negativní, předpokládá se, že i ostatní regionální lymfatické uzliny nejsou postiženy nádorovým procesem. Pokud je pozitivní, je pacient indikován k provedení radikální lymfadenektomie postižené oblasti.

• Biopsie sentinelové uzliny dle studie Multicenter sentinel lymphadenectomy trial (MSLT-1) nemá vliv na celkové přežívání pacientů a zatím nebyl prokázán její terapeutický význam. Jedná se o miniinvazivní stagingové vyšetření, které prodlužuje bezpříznakové období pacienta a umožňuje definovat vhodné pacienty – kandidáty pro adjuvantní imunoterapii (11).

Chirurgická léčba metastáz melanomu

U solitárních nebo ojedinělých satelitních/intranzitních metastáz se za nejbezpečnější a nejúčinnější metodu považuje chirurgické řešení. Excize by se měla provádět s 0,5–1 cm bezpečnostním lemem. Při průkazu metastáz v regionálních lymfatických uzlinách se rovněž za základní léčebnou metodu považuje radikální lymfadenektomie. Nedoporučuje se extirpace pouze postižené lymfatické uzliny, protože hrozí riziko, že se ponechají uzliny, které nejsou makroskopicky postižené, ale obsahují mikrometastázu. I operabilní orgánová metastáza ve stadiu IV je indikována k operaci. Jedná se například o solitární metastázu v plicích či játrech. Tento postup je však nutno vždy zvážit interdisciplinárně.

Radikální lymfadenektomie lymfatických uzlin

Pokud se v sentinelové uzlině prokáže přítomnost mikroči makrometastáz, je pacient indikován k radikální lymfadenektomii této oblasti. Tento zákrok je indikován i v případě, pokud je klinicky či sonograficky patrná přítomnost jedné či více suspektně nádorově infiltrovaných lymfatických uzlin.

Na rozdíl od lymfadenektomie, například u karcinomu mammy, kde se jedná o lymfadenektomii diagnostickou, která určuje především další terapeutickou taktiku, je radikální odstranění spádových lymfatických uzlin u maligního melanomu výkonem kurativním. V souvislosti s tímto faktem je požadavek, aby byl chirurgický výkon co nejvíce radikální. Týká se podle lokalizace primárního nádoru především oblasti lymfatických skupin axily a třísla.

S ohledem na anatomické uložení těchto skupin lymfatik především v blízkosti nervově-cévních svazků a s požadavkem rozsáhlého a radikálního výkonu je potřeba, aby byl výkon prováděn v celkové anestezii a aby jej prováděl chirurg, který má zkušenosti s operacemi v této oblasti.

V oblasti axily vedeme řez podél úponu m. pectoralis major a postupně pronikáme do axilárního prostoru, kde odstraňujeme kompletně axilární tukové těleso, lymfatické uzliny z prostoru zadní axily, uložené intrapektorálně a uzliny podél cévního svazku. Osvědčuje se preparace pomocí harmonického skalpelu, která se jeví jako šetrná vůči okolním strukturám, především drobným nervovým větvím. Do rány vkládáme Redonův dren s aktivním odsáváním, který odstraňujeme podle množství odpadu většinou 3. pooperační den. Po extrakci drenu je možno pacienta propustit do domácího ošetření. Stehy většinou odstraňujeme 7.–9. pooperační den.

V oblasti třísla postupujeme obdobně. Řez je veden podélně od úrovně tříselného vazu směrem dolů k lymfatické skupině lymphonodi clocgueti uložené mediálně od cévního svazku. Opět radikálně odstraňujeme veškeré uzliny z této oblasti, které hmatem a zrakem identifikujeme. Operační prostor opět zajišťujeme Redonovým dranem. Následná pooperační péče je identická jako u exenterace axily.

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 155

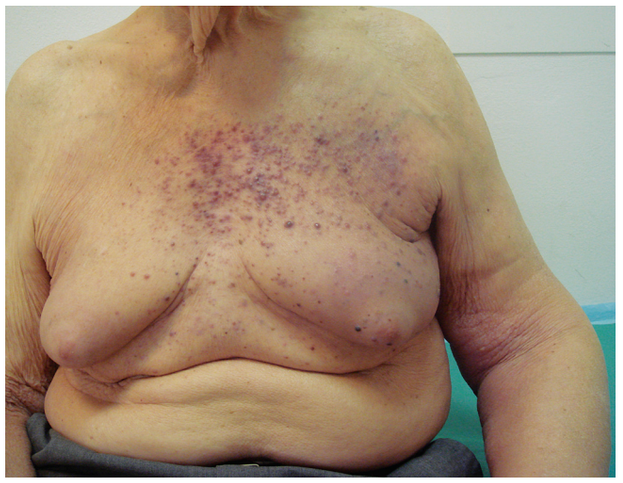
V pooperační péči je pacient zajištěn běžnými analgetiky a nevyžaduje zvláštních opatření.

Z možných operačních komplikací se můžeme setkat s krvácením při poranění cév. Dochází k němu buď při vlastní operaci, které ošetříme ligaturou nebo cévním stehem, nebo v pooperačním období, které se projeví rozsáhlejším hematomem a v krajním případě může vést až k nutnosti operační revize.

Další z možných brzkých pooperačních komplikací je výraznější lymforea, která se projeví větším odpadem do Redonova drenu a otokem axily či třísla v pooperačním období. Většinou se vyřeší jednorázovou punkcí a v brzké době ustává.

Mezi pozdní pooperační komplikace patří lymfedém příslušné končetiny, se kterým se setkáváme méně často než u pacientů s jinou diagnózou, kde se na jeho vzniku podílí i pooperační ozařování. Řešení tohoto problému spočívá v manuálních lymfodrenážích, užívání elastických kompresivních pomůcek či preparátů zlepšujících odtok lymfy.

Po zhojení je pacient nadále dispenzarizován ošetřujícím lékařem – dermatologem a je vhodné oblast předchozí lymfadenektomie pravidelně sledovat pomocí ultrasonografie.



Obr. 4. Hematogenní rozsev kožních a podkožních metastáz melanomu bez orgánového postižení

Adjuvantní terapie

• Jedná se o terapii, která se nasazuje co nejdříve po chirurgické excizi nádoru u pacientů bez klinicky patrných metastáz tumoru či po jejich odstranění.

• Imunologické léčebné postupy jako vakcíny nebo cytokiny interferon gama, TNF-α, IL-2, IL-12 nebo GM-CSF nepřinesly v proběhlých klinických studiích očekávaný výsledek v adjuvantní terapii.

• Interferon alfa je první látkou v adjuvantní terapii, která v prospektivních randomizovaných studiích přinesla výrazný efekt pro pacienta. Interferon alfa je využíván pro své významné imunomodulační a antitumorózní vlastnosti a s tím souvisejícím prodloužením bezpříznakového období (12, 13).

• K léčbě interferonem alfa jsou indikováni pacienti s vysoce rizikovým melanomem stadia IIB, IIC a III (dle AJCC 2003).

• Dle současných doporučení se interferon alfa v České republice dávkuje:

vysoká dávka: 9/10 MIU s.c./den 5× týdně po 4 týdny v rámci indukce, následná pokračovací léčba 9/10 MIU 3× týdně po dobu 1 roku.

V současné době lze v adjuvantní imunoterapii využívat i pegylované formy interferonu alfa, které mají prodloužený biologický poločas, a proto se aplikují pouze jedenkrát týdně. Prospektivní randomizovaná studie s pegylovaným interferonem alfa potvrdila prodloužení bezpříznakového období u pacientů s metastatickým postižením lymfatických uzlin. Z terapie profitovali zejména pacienti s mikrometastázami, u kterých se prodloužil i interval do vzniku prvních vzdálených metastáz (14).

Cytokiny, jako je interferon alfa nebo interleukin-2 lze využít i v intralezionální aplikaci při řešení recidivujících inoperabilních kožních metastáz bez přítomnosti vzdálených orgánových metastáz. Předpokládá se, že jsou schopné vyvolat nejen lokální, ale i systémovou protinádorovou imunitní odpověď.

Radioterapie

Radioterapie se v léčbě maligního melanomu používá jako primární přístup spíše výjimečně. Je to pouze v těch případech, u kterých není operační výkon možný nebo nemá význam. U makroskopicky viditelných nádorů je potřeba při ozařování vytvořit od všech okrajů nádoru bezpečnostní lem 3 cm. Ozařuje se dávkou 70 Gy při frakcionaci 5× 2 Gy týdně. U mikroskopické přítomnosti nádoru se doporučuje aplikace 60 Gy. Pro optimální rozložení dávky v oblasti nádoru a nepoškozování zdravé tkáně se doporučují rychlé elektrony.

Intranzitní metastázy, které nejsou řešitelné chirurgicky nebo u kterých nejde použít izolovanou cytostatickou perfuzi končetiny, lze použít samostatné ozáření rychlými elektrony o energii mezi 6 a 8 MeV. Při běžném ozařování se pracuje opět s dávkami mezi 50–60 Gy (obr. 4).

Při metastatickém postižení mízních uzlin, které jsou inoperabilní, se běžně indikuje lokální ozáření. Používají se jednotlivé dávky mezi 1,8 a 2 Gy s celkovou dávkou mezi 50–54 Gy. Jako časnou komplikaci aktinoterapie zde můžeme pozorovat vznik radiační dermatitidy a pozdním následkem této léčby bývá vznik fibrózy v ozařované oblasti nebo lymfedém postižené končetiny.

Kostní metastázy lze paliativně ozařovat, pozitivně zareaguje 67–85 % nemocných. Indikací tu je paliativní ozáření při bolestech, ovlivnění statiky těla nebo komprese spinálního kanálu s neurologickou symptomatologií nebo bez ní. Celkově se podává 35–36 Gy v dávkách 2,5–3 Gy na sezení.

U solitárních mozkových metastáz je indikována operační resekce nebo ozáření Lekselovým gama nožem. Výhodou stereotaktického ozáření je minimální poškození okolních tkání. Při kombinaci lokální terapie (operace nebo stereotaktické ozáření) v kombinaci s ozářením celého mozku lze dosáhnout zdvojnásobení délky přežití v průměru ze 4 na 10 měsíců.

Chemoterapie a chemoimunoterapie v paliativních indikacích

Indikací k celkové chemoterapii nebo chemoimunoterapii jsou inoperabilní recidivy nádorů, inoperabilní regionální metastázy a vzdálené metastázy stadia IV. Nejčastěji jsou jako první vnitřní orgán postiženy plíce. V dalším průběhu onemocnění se objevují metastázy v játrech, v centrálním nervovém systému, kostech, gastrointestinálním traktu a dalších orgánech. S počtem postižených orgánů stoupá i závažnost onemocnění. Protože léčba probíhá z paliativního hlediska, je třeba vždy zohledňovat kvalitu života jedince.

Pacienti s metastázami v kůži, měkkých tkáních, lymfatických uzlinách nebo pouze v plicích (limitované onemocnění) by měli být léčeni jiným terapeutickým postupem, protože reagují na léčbu lépe než pacienti s metastázami v játrech, skeletu, mozku nebo s generalizovanými metastázami (extenzivní onemocnění). V celkové monoterapii pokročilých stadií je k dispozici více preparátů, jejichž účinnost je srovnatelná (tab. 3).

Při kombinaci cytostatik s cytokiny lze dosáhnout zvýšení účinnosti léčby. V dosud provedených studiích se ale neprokázalo signifikantní prodloužení celkové doby přežití. Nasazení interferonu alfa nebo interleukinu-2 k monoterapii zvýší pro-

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 156

Tab. 3. Příklady monoterapie a polychemoterapie melanomu stadia IV

Lék	Dávkování	Léčebná odpověď
Dakarbazin	250 mg/m^2 i.v. den 1–5 každé 3–4 týdny nebo 800–1200 mg/m^2 i.v. den 1 každé 3–4 týdny	12 –17,6 %, 5,3–23 %
Temozolomid	150–200 mg/m^2 p.p. den 1-5 každé 4 týdny	13,5–21 %
Fotemustin	100 mg/m^2 den 1,8 a 15 poté 5 týdnů interval bez léčby, pokračování každé 3 týdny	7,4–24,2 %
Kombinace BOLD: Bleomycin Vincristin CCNU DTIC	15 mg i.v. den 1 + 4 1 mg/m^2 i.v. den 1 + 5 80 mg/m^2 p.o. den 1 200 mg/m^a i.v. den 1–5 každých 4–6 týdnů	22–40 %

cento nežádoucích účinků. Kombinace několika chemoterapeutik – polychemoterapie nebo chemoterapeutik s cytokiny – polychemoimunoterapie dosáhne vyššího počtu remisí, ale bez prodloužení celkového přežití. Toxicita polychemoterapie je také vyšší, a proto je pro udržení kvality života pacienta nutné aplikovat i podpůrnou léčbu, např. dakarbazinová schémata vyžadují účinnou antiemetickou terapii (granisetron).

Z novější, zatím ale experimentální, léčby metastázujícího melanomu je nutné zmínit látku oblimersen natrium, jenž představuje antisense přístup (15). Tento „antisense lék" je složen z chemicky změněných malých fragmentů DNA (oligonukleotid). Specificky blokuje lidskou *bcl-2* mRNA vedoucí k poklesu translace Bcl-2 proteinu. Bcl-2 protein je bílkovina, která se účastní antiapoptotických procesů a snižuje odpověď na apoptotické signály vyvolané protinádorovou léčbou. Zvýšená hladina Bcl-2 většinou znamená horší průběh onemocnění a rezistenci k chemoterapii. Podávání preparátu anti Bcl-2 by mělo potlačit rezistenci nádorových buněk k podávané chemoterapii a současně zvýšit jejich schopnost apoptózy.

Další preparát, nově zkoušený v léčbě metastázujícího melanomu, je monoklonální protilátka proti cytotoxickému T-lymfocytárnímu antigenu 4 (CTLA-4). Tento antigen je exprimován na povrchu aktivovaných T-lymfocytů a blokuje imunitní odpověď navozenou interakcí T-buněčných receptorů TCR s molekulami HLA systému na povrchu antigen prezentujících buněk. Nová, plně humánní monoklonální protilátka, ipilimumab je v klinickém zkoušení. Selektivně se váže na antigen CTLA-4 na povrchu aktivovaných T-lymfocytů, čímž zabrání inhibiční modulaci jejich funkce, a zesílí tak imunitní odpověď. V prvních klinických studiích se prokázala celková léčebná odpověď u metastázujícího melanomu 21,6 % ve skupině s monoterapií a 31,4 % u kombinace s dakarbazinem (16).

PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ PREVENCE MELANOMU

Primární prevence souvisí s osvětou. Využívá šíření informací o škodlivém vlivu UV-záření, napomáhá vyhledávání rizikových osob a doporučuje pravidelné preventivní prohlídky.

Sekundární prevence spočívá ve sledování pacientů s maligním melanomem s cílem zabránit či včas podchytit progresi nebo odhalit duplicitu melanomu.

DISPENZARIZACE PACIENTŮ S MALIGNÍM MELANOMEM

Typ a délka dispenzarizace se odvíjí od klinického stadia pacienta. Dispenzarizace pacienta v prvních třech letech po operaci primárního nádoru je zejména důležitá, protože se v tomto období objevuje zhruba 70–80 % metastáz. Pozdní metastázy po 10 i 20 letech nejsou u melanomu výjimkou, proto by měla být dispenzární péče doživotní.

Při pravidelných kontrolách by mělo být standardně provedeno fyzikální vyšetření kůže a palpační vyšetření lymfatických uzlin. V závislosti na stadiu onemocnění (od Breslowa ≥ 1 mm) se pak v pravidelných intervalech provádí: sonografické vyšetření regionálních lymfatických uzlin, sonografické vyšetření břicha včetně abdominálních lymfatických uzlin a RTG plic. U pacientů s lokoregionálním metastázováním se tato vyšetření doplňují o CT či magnetickou rezonanci mozku, případně o scintigrafii skeletu. U rizikových pacientů lze jako alternativu ke konvenčním vyšetřovacím postupům zvážit indikaci PET-CT. Kromě včasného rozpoznání progrese onemocnění a psychosociální péče slouží dispenzární péče u pacientů s melanomem i k diagnostice duplicitních melanomů, jimiž je tato populace ohrožena čtrnáctinásobně více.

Zkratky

AJCC – American Joint Commission on Cancer
ALM – akrolentiginózní melanom
ALP – alkalická fosfatáza
CCNU – lomustin
CRP – C-reaktivní protein
CT – počítačová tomografie
CTLA-4 – cytotoxický T-lymfocytární antigen 4
DNA – deoxyribonukleová kyselina
DTIC – dakarbazin
GM-CSF – granulocytární a makrofágové kolonie stimulující faktor
HLA – human leukocyte antigen
IL-2 – interleukin 2
IL-12 – interleukin 12
LMM – lentigo maligna melanom
MIA – melanoma inhibitory activity
MSLT-1 – multicenter sentinel lymphadenectomy trial
mRNA – messengerová ribonukleová kyselina
NM – nodulární melanom
PET-CT – pozitronová emisní tomografie-počítačová tomografie
RT-PCR – polymerázová řetězová reakce v reálném čase
SLN – sentinelová uzlina
SSM – povrchově se šířící melanom
TCR – T-cell receptor

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 157

LITERATURA

1. **Garbe C.** Mangement des Melanoms. Heidelberg: Springer 2006; 4.
2. **Ettler K.** Fotoprotekce kůže. Praha: Triton 2004; 47.
3. **King M, Spooner D, Rowlands DC.** Spontaneous regression of metastatic malignant melanoma of the parotid gland and neck lymph nodes: a case report and a review of the literature. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2001; 13: 466–469.
4. **Weatherhead SC, Haniffa M, Lawrence CM.** Melanomas arising from naevi and de novo melanomas-does origin matter? Br J Dermatol 2007; 156, s.72–76.
5. **Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al.** New TNM melanoma staging system: linking biology and natural history to clinical outcomes. Semin Surg Oncol 2003; 21: 43–52.
6. **Garbe C, Liter U.** Melanoma epidemiology and trends. Clin Dermatol 2009; 27: 3–9.
7. **Kittler H.** Use of digital dermoscopy to monitor melanocytic lesions: risks and benefits. J Drugs Dermatol 2003; 2: 309–311.
8. **Friedman RJ, Rigel DS.** The clinical features of malignant melanoma. Dermatol Clin 1985; 3: 271–283.
9. **Arenberger P, Arenbergerova M, Gkalpakiotis S, et al.** Multimarker real-time reverse transcription-PCR for quantitative detection of melanoma-associated antigens: a novel possible staging method. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008; 22: 56–64.
10. **Lederman JS, Sober AJ.** Does biopsy type influence survival in clinical stage I cutaneous melanoma? J Am Acad Dermatol 1985; 13: 983–987.
11. **Ross MI, Gershenwald JE.** How should we view the results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1 (MSLT-1)? Ann Surg Oncol 2008; 15: 670–673.
12. **Grob JJ, Dreno B, de la Salmonière P, et al.** Randomised trial of interferon alpha–2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. Lancet 1998; 351: 1905–1910.
13. **Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al.** High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690. J Clin Oncol 2000; 18: 2444–2458.
14. **Eggermont AM, Suciu S, Saštinami M, et al.** Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. Lancet 2008; 372: 117–126.
15. **Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, et al.** Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. J Clin Oncol 2006; 24: 4738–4745.
16. **Poust J.** Targeting metastatic melanoma. Am J Health Syst Pharm 2008; 65: 9–15.

Beta-blokátory navozená bradykardie nemá kardioprotektivní účinek u hypertoniků

První pochybnosti o významu beta-blokády v primární prevenci kardiovaskulárních chorob u hypertoniků vyslovil poprvé F. H. Messerli et al. v roce 1998. Šlo tehdy o jejich postavení jako základní léčby u hypertenze ve stáří (first-line therapy in the elderly). Od té doby se o této otázce diskutuje a ani ve směrnicích pro léčbu hypertenze nebylo v tomto bodu dosaženo jednoty. Messerliho výzkumná skupina publikovala nyní (v říjnu 2008) vyhodnocení kontrolovaných randomizovaných studií, obsahujících spolehlivá data u 34 096 pacientů léčených beta-blokátory – převážně atenololem – a u 34 126 pacientů léčených jinými antihypertenzivy nebo placebem. Všechna vyhodnocovaná data pacientů při vstupu do studie byla stejná. Na konci léčby byla tepová frekvence pacientů při beta-blokádě signifikantně nižší než tepová frekvence v kontrolní skupině – 66/min oproti 74/min. Riziko kardiovaskulární mortality, infarktu myokardu, srdeční insuficience a celkové mortality bylo u pacientů léčených beta-blokátory signifikantně vyšší. Autoři uzavírají, že beta-blokátory navozená bradykardie představuje u hypertenze – na rozdíl od koronární choroby srdeční – zvýšené riziko. Patofyziologický mechanismus může být dyssynchronie postupné a reflektované pulzové vlny, zvyšující tlak v aortě, a tím i zatížení levé komory, nebo zvýšení pulzové vlny a zvýšení systolického tlaku při bradykardii. Norman M. Kaplan uzavírá úvodník k tomuto problému zdůrazněním, že beta-blokáda zůstává preventivním opatřením při tachykardiích a koronární chorobě srdeční, nikoli však u hypertenze, pokud nejde o prokazatelně naléhavé indikace. Rozhodně pak nepatří beta-blokátory k základním lékům pro zahájení léčby.

Literatura:

Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. J Amer Coll Cardiol 2008; 52: 1482–1489.

P. Jerie

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 158

Přehledový článek

Utváření cévního řečiště: přehled molekulárních mechanismů a možnosti terapeutického ovlivnění

Naňka O., Grim M.
Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Anatomický ústav

SOUHRN

Článek podává aktuální přehled o molekulárních mechanismech tvorby cévního řečiště. Je podán přehled poznatků o růstových faktorech endotelu krevních cév a jejich receptorech na angiogenních a endotelových buňkách. Je popsán a vlastními experimenty dokumentován význam tkáňové hypoxie pro aktivaci produkce VEGF a novotvorbu cév. Jsou zmíněny nové poznatky o efrinech a jejich receptorech, které řídí diferenciaci tepenné a žilní části krevního řečiště a o ztrátě fenotypu žilního štěpu v arteriálním řečišti. Je uveden poznatek o mutaci Foxc2, která podmiňuje insuficienci žilních chlopní. Je popsán molekulární mechanismus objasňující společný průběh cév a nervů. Jsou zmíněny látky, které vaskularizaci tkání stimulují nebo naopak tlumí, a tak otevírají nové léčebné postupy.
Klíčová slova: vaskulogeneze, angiogeneze, růstové faktory, hypoxie.

SUMMARY

Naňka O, Grim M. Formation of the vascular bed: a review of its molecular mechanisms and therapeutic implications

This review provides an update on recent advances in the field of molecular mechanisms of vascular bed development. We introduce the data about growth factors and their receptors and discuss the therapeutic potential of their modulation. The role of tissue hypoxia in vessel development is presented and documented by our own results. We review the role of ephrins and their receptors in differentiation of arterial and venous phenotype of endothelial cells and its loss in vein graft during adaptation to arterial circulation. Role of mutation in Foxc2 associated with valve failure in veins is discussed. Recent findings showing common genetic signals navigating blood vessels and nerves to common pathways are also described. Finally, we summarize current state of knowledge in therapeutic induction and inhibition of angiogenesis.
Key words: vasculogenesis, angiogenesis, growth factors, hypoxia. *Na.*

Čas Lék čes 2009; 148: 158–163.

ÚVOD

Tvorba krevních cév je nezbytná jak pro vývoj embrya, tak pro regeneraci a procesy hojení v dospělosti, ale také pro růst nádoru. Poznání nejúčinnější molekuly, která růst cév ovlivňuje, přineslo studium nádorového růstu. Již v roce 1939 vyslovil Ide na základě výsledků svých pokusů domněnku, že buňky nádoru uvolňují faktory, které stimulují jeho vaskularizaci (1). O několik desetiletí později byla tato domněnka experimentálně potvrzena, když Folkman et al. (1971) izolovali „tumor angiogenic factor“. Současně vyslovili předpoklad, že nádory lze léčit blokádou této angiogenní látky (2). Takováto angiogenní látka byla izolována teprve v roce 1983 (3) a gen, který ji kóduje, byl identifikován v roce 1989 (4). Vyznačuje se specifickým mitogenním účinkem na angiogenní buňky a byla nazvána VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor, růstový faktor cévního endotelu.

Poznání primární struktury VEGF umožnilo připravit specifickou myší anti-VEGF protilátku, která skutečně vykazovala inhibiční efekt *in vivo* (5). V roce 1997 byla připravena anti-VEGF protilátka, která se váže na lidské izoformy VEGF-A a jejich bioaktivní fragmenty (6). Byla nazvána bevacizumab a komerčně Avastin (Genentech). Prošla úspěšně klinickým testováním a v současnosti je Avastin používán jako lék první volby u metastazujícího kolorektálního karcinomu.

Na počátku 90. let minulého století byl poznán další významný faktor, který ovlivňuje tvorbu cév. Bylo zjištěno, že snížená tenze kyslíku ve tkáních má za následek zvýšenou expresi řady genů včetně *VEGF*. Vyvolávají ji faktory indukované hypoxií (HIF) (7). Zabývali jsme se studiem této kaská-

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Ondřej Naňka, Ph.D.
Anatomický ústav 1. LF UK
U Nemocnice 3, 128 00 Praha 2
e-mail: ondrej.nanka@lf1.cuni.cz

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 159

dy a jejího významu pro embryonální růst cév, kdy je sycení tkání kyslíkem nižší než v dospělosti, a ukázali jsme, že mírná hypoxie se uplatňuje jako jeden z řídících faktorů vaskularizace embryonálních základů orgánů (8, 9).

Moderní metody studia rozšířily poznatky o faktorech, které řídí utváření cévního řečiště, a otevřely tak cestu k terapeutickému uplatnění látek, které vaskularizaci tkání stimulují nebo naopak tlumí. Problematika tvorby krevních cév se tak stala aktuálním tématem také v klinické medicíně.

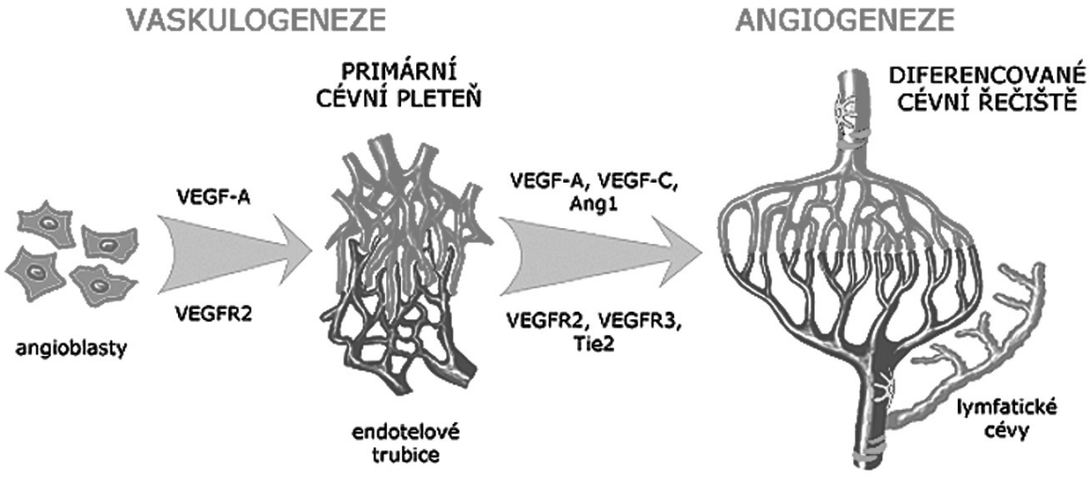
VZNIK A PŘESTAVBA CÉVNÍHO ŘEČIŠTĚ

Základní stavební a funkční jednotkou cévního řečiště je endotelová buňka. Vzniká z prekurzorových buněk, angioblastů, jejichž diferenciace z buněk mesodermu je indukována buněčnými interakcemi, podobně jako při diferenciaci dalších buněčných linií v mnohobuněčném organismu. Angioblasty a endotelové buňky exprimují receptor růstového faktoru cévního endotelu (VEGFR2) a mají specifickou schopnost tvořit trubice a luminizované výběžky těchto trubic. Mechanismus, který se přitom uplatňuje, není dosud jednoznačně objasněn. V současné době převažuje názor, že cévní dutina vzniká z navzájem se propojujících intracelulárních vakuol (10). Alternativou zůstává vznik cévního lumen z extracelulárního prostoru (11).

První cévy vznikají spojováním krevních ostrůvků v mezodermu stěny žloutkového váčku, zárodečného stvolu a choria. Buňky krevních ostrůvků (hemangioblasty) mají dvojí vývojový potenciál. V centru ostrůvku se nacházejí výchozí buňky extraembryonální krvetvorby (hemoblasty) a stěnu ostrůvku tvoří prekurzory endotelových buněk (angioblasty). Ostrůvky se vzájemně propojují za vzniku pletení a trubic, které vrůstají do embrya, kde se spojují s cévami, které se tvoří ve vlastním embryu (12).

Intraembryonální angioblasty se diferencují z paraaxiálního mezodermu a z mezodermu splanchnopleury. Jejich diferenciaci navozují signální molekuly produkované buňkami entodermu a buňkami chorda dorsalis. Angioblasty tvoří nejprve primitivní sítě a pruhy, ve kterých záhy vzniká lumen, napojují se na srdce a tvoří základy velkých axiálních cév. Stěna těchto cév je zpočátku tvořena pouze endotelem. U člověka v nich proudí krev od 4. týdne a hemodynamika se uplatňuje jako jeden z formujících faktorů jejich vývoje (12). Další angioblasty, které se diferencují v paraaxiálním mezodermu, migrují do stěny trupu a do základů končetin dříve, než vytvoří definitivní cévy (13, 14). Vývoj primárních extra- a intra-embryonálních pletení a cév z angioblastů je označován termínem vaskulogeneze (obr. 1). Další fází vývoje je remodelace primárního cévního řečiště a jeho pokračující růst označovaný termínem angiogeneze. Spočívá v rychlé proliferaci endotelových buněk a v jejich pučení (sprouting) ze stěny již existujících cév. Angiogeneze je spojena s diferenciací stěny artérií a vén. Z buněk okolního mezenchymu se diferencují pericyty a hladké svalové buňky. Jejich interakce s endotelovými buňkami je zprostředkována signalizací mezi angiopoietiny a Tie receptory. Postupně se tak diferencují další složky cévní stěny.

Lymfatické cévy se začínají tvořit o několik dní později než krevní cévy. Jejich diferenciaci navozuje exprese transkripčního faktoru Prox-1. Hluboké lymfatické cévy vznikají z endotelu velkých žil a povrchové cévy zřejmě také z lymfatických angiogenních prekursorů (15). Pro endotel lymfatických cév je typická exprese receptoru VEGFR3, na který se váže růstový faktor VEGF-C.



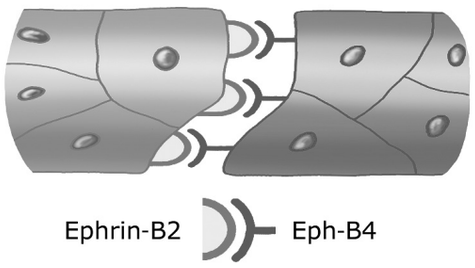
Obr. 1. Schéma vývoje krevních a lymfatických cév
Primární cévní pleteně vznikají procesem vaskulogeneze z angioblastů pod vlivem růstového faktoru VEGF. Termínem angiogeneze je označován vznik diferencovaného řečiště remodelací a růstem primárních pletení. Ve stěně větších cév se objevují pericyty a hladké svalové buňky. Lymfatické cévy vznikají většinou pučením z venózního endotelu. Zkratky jsou vysvětleny v textu článku.

V dospělosti může být cévní řečiště přestavováno procesem, který je nazýván arteriogeneze (16). Je to rychlá proliferace malých kolaterálních tepen a jejich transformace ve větší přívodné tepny navozená postupně vznikajícím uzávěrem hlavní cévy. Je vyvolána hemodynamickým a mechanickým stresem (shear stress), který vede k akumulaci aktivovaných monocytů a makrofágů na poškozeném endotelu a k produkci řady cytokinů (MCP-1, GM-CSF, TGF-β, FGF-2), které stimulují částečnou degradaci původní arterioly a současně také proliferaci endotelových a hladkých svalových buněk. Arteriogeneze není provázena zvýšenou expresí VEGF a jeho receptorů a podání VEGF ji významněji neovlivňuje.

RŮSTOVÉ FAKTORY CÉVNÍHO ENDOTELU A JEJICH RECEPTORY

Proliferace a diferenciace angiogenních buněk je řízena růstovými faktory z rodiny VEGF. Do této rodiny patří VEGF-A–E, dále růstový faktor krevních destiček (PDGF) a placen-

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 160



Obr. 2. Interakce arteriálních a venózních úseků kapilár
Mediátorem této interakce je ligand ephrin-B2 exprimovaný arteriálním endotelem a jeho receptor Eph-B4 na venózním endotelu.

tární růstový faktor (PlGF). Jednotlivé faktory se vyznačují určitými specifickými vlastnostmi, i když se svým vlivem na růst cév zčásti překrývají (17).

VEGF-A se uplatňuje jako mitogen, který zároveň stimuluje endotelové buňky k degradaci extracelulární matrix, k migraci, k jejich diferenciaci a tvorbě cévních trubic. Zvyšuje také permeabilitu cév a indukuje antiapoptotické proteiny. Byly popsány různé formy VEGF-A (díky alternativnímu sestřihu), pro které je charakteristická orgánově specifická distribuce. Menší molekuly volně difundují, větší jsou vázány na extracelulární matrix. Za vývoje je VEGF-A exprimován extra- i intra-embryonálně a jeho exprese je na rozdíl od dalších členů rodiny VEGF stimulována hypoxií. Lokální produkce VEGF-A navozená hypoxií představuje molekulární substrát parakrinního signálního systému zodpovědného za lokální angiogenezi (18).

VEGF-B je exprimován především v kosterní svalovině, v myokardu a v hnědé tukové tkáni. Přesná úloha VEGF-B není dosud známa. Zřejmě se uplatňuje i při vývoji koronárního řečiště, neboť mutantní myši s delecí genu pro VEGF-B mají menší srdce (17).

VEGF-C hraje roli především v proliferaci endotelových buněk lymfatických cév a je považován za primární lymfangiogenní růstový faktor. V dospělosti je exprimován také v srdci, v tenkém střevě, v placentě a ve štítné žláze.

VEGF-D je exprimován v celé řadě tkání zejména v dospělosti. Stimuluje proliferaci endotelu krevních i lymfatických cév, není ale pro jejich vývoj nezbytný.

VEGF-E byl objeven jako součást genomu parapoxviru (Orf virus). Infekce tímto virem vede ke kožním lézím s proliferací a dilatací kapilár (17).

Růstový faktor krevních destiček, PDGF, byl izolován z trombocytů, ale je produkován v celé řadě buněk. Je to rodina několika faktorů a jejich receptorů, které ovlivňují růst různých buněk a tkání včetně endotelu. PlGF byl izolován z lidské placenty, kde se také uplatňuje vazbou na receptory VEGFR1 a 2.

Receptory pro VEGF jsou tyrozinkinázového typu a jsou označovány číslicemi 1–3. VEGFR1 se vyskytuje především v endotelu srdeční a kosterní svaloviny a váže se na něj VEGF-B (17). VEGFR2 slouží především pro vazbu VEGF-A (19). Tento receptor je exprimován již v angioblastech krevních ostrůvků a jeho vyřazení vede k defektům v jejich utváření. VEGFR3 se vyskytuje v endotelu lymfatických cév a slouží proto jako jejich marker. Je receptorem pro VEGF-C a -D (20).

Vývoj krevních cév je ovlivňován také skupinou signálních molekul, ke kterým patří efriny a angiopoietiny. Efriny jsou signální molekuly, které se vážou na tyrozinkinázové Eph receptory. Protože efriny zůstávají zakotveny v cytoplazmatické membráně buněk, operují mezi buňkami, které jsou v kontaktu. Efekt vazby ligandu a receptoru je přitom obousměrný, neboť je aktivována nejen buňka nesoucí receptor, ale i buňka exprimující ephrin. Wang et al. (21) zjistili, že arteriální endotel exprimuje ephrin-B2 (ligand), kdežto venózní endotel exprimuje jeho receptor Eph-B4 (21). Dále ukázali, že za selektivní propojování venózních a arteriálních úseků kapilár při remodelaci primárního kapilárního řečiště je zodpovědná komplementarita molekuly ephrin-B2 a jeho Eph-B4 receptoru (obr. 2). Proporcionalita rozsahu arteriálního a venózního úseku kapilárního řečiště je tak výsledkem uvedené interakce. Potvrzením tohoto předpokladu je výskyt narušené diferenciace artérií z kapilárních pletení u myších embryí s vyřazeným genem pro ephrin-B2. Embrya odumírají okolo 10. dne vývoje (21).

Angiopoietin 1–4 a jejich tyrozinkinázové receptory Tie1 a Tie2 se uplatňují při utváření a stabilizaci cévní stěny za vývoje i v dospělosti. Angiopoietiny jsou produkovány buňkami mezenchymu a hladké svaloviny, jejich receptory jsou obsaženy v cytoplazmatické membráně endotelových buněk. Uvedená signalizace je substrátem interakcí endotelu a přilehlého mezenchymu, ze kterého se diferencují pericyty a hladké svalové buňky ve stěně cév (22). Mutace receptoru Tie2 vede k familiárnímu výskytu žilních malformací, které se projevují dilatací žil, v jejichž stěně chybí hladké svalové buňky (23).

Neuropilin 1 a 2 (Nrp1, 2) jsou další receptory na povrchu endotelové buňky, které se mohou uplatňovat v diferenciaci arteriálního či venózního fenotypu díky schopnosti vázat specifické izoformy VEGF-A. Protože endotel artérií exprimuje především Nrp1, zatímco žilní endotel exprimuje Nrp2 (24), může být pomocí VEGF signalizace ovlivněna diferenciace arteriálního, resp. venózního endotelu.

ARTERIÁLNÍ A VENÓZNÍ IDENTITA ENDOTELU

Recentní studie ukazují, že arteriální a venózní identita cévy je za vývoje embrya určena genetickými mechanismy dříve, než se vyvine cirkulace (21). V určení arteriálního fenotypu dorzální aorty se uplatňuje signalizace zprostředkovaná molekulami Sonic hedgehog (Shh) produkovanými v chorda dorsalis. Buňky přilehlých somitů reagují na signalizaci Shh produkcí VEGF-A. Vazba VEGF-A na angiogenní buňky pak aktivuje transkripční faktory Foxc1 a Foxc2 a ty spouštějí signální kaskádu Delta/Notch. Ligand Delta a receptor Notch jsou membránové proteiny, které se uplatňují v interakci celé řady buněk nacházejících se ve vzájemném kontaktu. Za angiogeneze navozuje vazba ligandu Delta 4 na receptor Notch 1 expresi druhově odlišného transkripčního faktoru (*gridlock* u zebřičky, *hesr1/hesr2* u myši), který aktivací exprese ephrinu-B2 vede k arteriální specifikaci endotelu (obr. 2). Naproti tomu je v endotelu vena cardinalis aktivován transkripční faktor COUP-TFII, který blokuje uvedenou kaskádu a navozuje expresi receptoru Eph-B4, který je odpovědný za venózní diferenciaci endotelu (25).

Zjištění, že arteriální a venózní endotel má rozdílnou identitu již od časných stadií vývoje, otevírá novou problematiku pro základní i klinický výzkum. Například by bylo zajímavé vědět, zda klinicky používané angiogenní a antiangiogenní látky mají selektivní vliv na arteriální, resp. venózní endotel. Je také otázkou, zda by bylo možné ovlivnit transformaci endotelu žilních bypassů používaných k přemostění arteriálního uzávěru. Kudo et al., kteří sledovali adaptaci žilního štěpu použitého k přemostění uzávěru v arteriálním řečišti, zjistili, že kromě ztluštění hladké svaloviny dochází ke ztrátě venózní identity endotelu vyjádřené vymizením exprese Eph-B4. Očekávaná indukce arteriálního markeru ephrinu-B2 však prokázána nebyla (26).

V souvislosti s uvedeným uplatněním transkripčního faktoru Foxc2 při diferenciaci arteriálního a venózního fenotypu je zajímavý nález mutace genu tohoto transkripčního faktoru u pacientů s primární insuficiencí žilních chlopní (27). Foxc2

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 161

se uplatňuje také při vývoji lymfatických cév a později je exprimován nejen v endotelu, ale také ve svalových buňkách a chlopních žil a lymfatických cév. Pacienti, kteří jsou nositeli *Foxc2* mutace, mají insuficientní chlopně i v lymfatických cévách s následným rozvojem lymfedému.

RŮST CÉV PODÉL NERVŮ

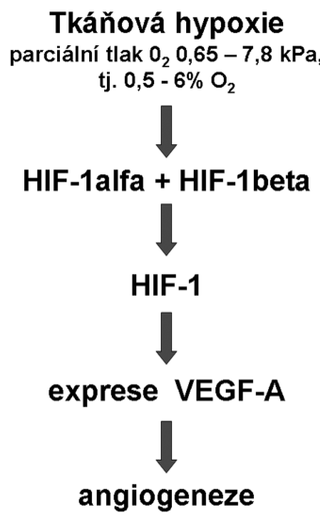
Je dobře známo, že celá řada tepen a žil probíhá společně s periferními nervy jako neurovaskulární svazky. Vysvětlení této vazby přineslo až zjištění, že signální molekuly, které navádějí periferní nervy na trasy jejich průběhu, jsou využívány také endotelem při formování trubic krevních cév. Mezi signální molekuly, které se přitom uplatňují, patří Netrin a jeho receptor UNC5B, Slit a jeho receptor Robo, Semaphorin 3A, který se váže na receptory Neuropilin 1 a 2 (28). Ke společnému průběhu senzitivních nervů a drobných tepen v podkoží přispívá také VEGF, který je produkován Schwannovými buňkami a atrahuje buňky na hrotu pučící cévy. Dalším příkladem vývojové koordinace průběhu cév a nervů je mechanismus, kterým jsou autonomní nervová vlákna naváděna na průběh artérií. Hladké svalové buňky cévní stěny tepen produkují signální molekulu artemin (ARTN), která atrahuje nervová vlákna sympatiku ke tvorbě periarteriální pleteně (28).

VÝZNAM TKÁŇOVÉ HYPOXIE PRO TVORBU KREVNÍCH CÉV

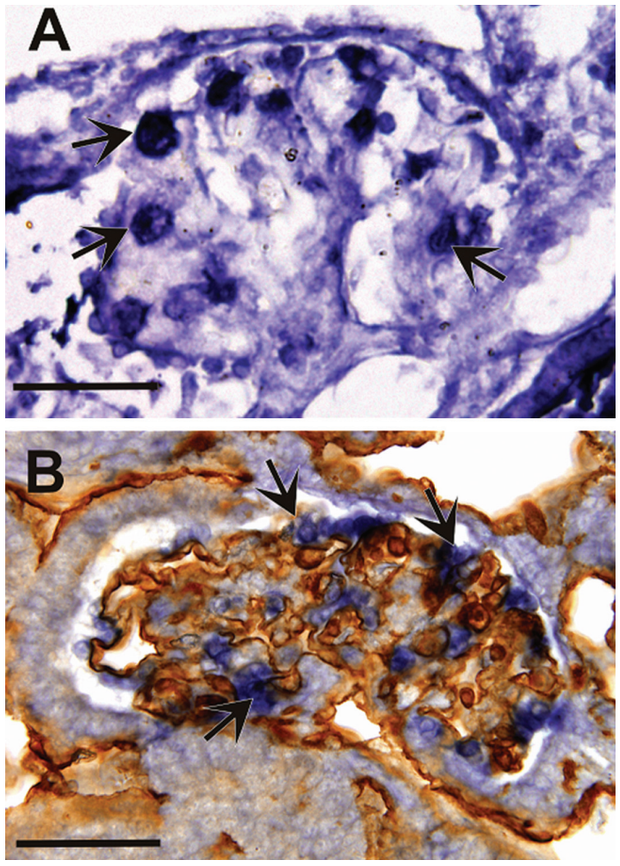
Na počátku poznání významu tkáňové hypoxie pro stimulaci tvorby cév bylo zjištění (29), že buňky reagují na sníženou tenzi kyslíku produkcí transkripčních faktorů indukovaných hypoxií (HIF). HIF faktory stimulují expresi celé řady genů, které usnadňují adaptaci na hypoxii. Jednou z těchto molekul je i VEGF-A – nejúčinnější stimulátor tvorby cév– a patří sem i erytropoetin, transferin a jeho receptor, enzymy glykolytického metabolismu, fosfoglycerát kináza, glukózové transportéry a endotelová NO syntáza (30). Postupně byla definována celá signální kaskáda (obr. 3) zodpovědná za vaskularizaci tkání vystavených hypoxii (31).

Byly popsány tři faktory HIF, které jsou označovány číslicemi 1–3. Klíčovou roli má HIF-1. Je to heterodimer složený z indukovatelné podjednotky alfa a trvale přítomné podjednotky beta. HIF-1alfa je v přítomnosti kyslíku rychle degradován, a proto je za normoxických podmínek jeho hladina nízká, kdežto za hypoxických podmínek je tato degradace snížena a hladina HIF-1 alfa ve tkáni vzrůstá. Její exponenciální růst začíná při 6% O_2 (pO_2 – 6 kPa) a maximální hladina je dosahována při 0–0,5% O_2 (pO_2 – 0–0,5 kPa) (30), přičemž minimální parciální tlak kyslíku, který umožňuje funkční oxidativní metabolismus mitochondrií je 0,133 kPa = 1mmHg = 0,1% O_2 (32).

Prostorový gradient pO_2 je složitý a je dán vzájemným uspořádáním kapilár a buněk, které kyslík spotřebovávají. Například v mozkové tkáni se pO_2 může lišit až o 4–5 kPa v místech vzdálených od sebe pouze několik mikrometrů (33). Parciální tlak kyslíku ve tkáni lze měřit přímo pomocí platinové elektrody, ale je možný také imunohistochemický průkaz hypoxie v místech s parciálním tlakem kyslíku nižším než 10 mm Hg = 1,3 kPa = 1% O_2 (34). Do oběhu se aplikují dusíkaté heterocyklické sloučeniny, které po hypoxické aktivaci enzymů ze skupiny nitroreduktáz vedou k tvorbě adduktů mezi podanou látkou a makromolekulami bílkovin. Tyto addukty jsou pak detegovatelné protilátkou (Hypoxyprobe), a tu lze vizualizovat v histologických řezech tkáněmi. V nádorové tkáni byly tímto způsobem znázorněny hypoxické okrsky, ve kterých byla tvorba cév stimulována. Důležitá je i skutečnost, že hypoxické okrsky se vyznačují sníženou radiosenzitivitou (34).



Obr. 3. Signální kaskáda od hypoxie k angiogeneze
Hypoxie je definována rozmezím exponenciálního růstu hladiny HIF-1alfa.



Obr. 4. A. Znázornění tkáňové hypoxie pomocí Hypoxyprobe na řezu glomerulem v mesonefros japonské křepelky 6. embryonální den. Třetí až šestý den byla koncentrace 0_2 snížena na 16 %. Modře jsou zbarveny okrsky tkáně s nižším parciálním tlakem kyslíku než 1,3 kPa přičemž intenzita zbarvení stoupá se stupněm hypoxie. Nejvyšší míru hypoxie vykazují podocyty (šipky); měřítko – 50 μm.
B. Srovnatelný řez z embrya jako na obrázku A zpracovaný ke znázornění mRNA pro VEGF-A (modře) technikou *in situ* hybridizace a dobarvený protilátkou QH1 ke znázornění endotelu (hnědě). Podocyty (šipky) jsou největším zdrojem VEGF-A, který stimuluje tvorbu kapilárních kliček glomerulu; měřítko – 50 μm.

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 162

Použití imunohistochemického průkazu hypoxie při studiu embryonálních tkání ukázalo, že za embryonálního vývoje se hypoxické okrsky vyskytují fyziologicky, a že reprezentují místa fyziologické stimulace angiogeneze cestou kaskády HIF – VEGF – angiogeneze (8, 35). Exprese HIF faktorů navozuje vaskularizaci hypoxických okrsků; nejvíce je to patrné v neurální a trávicí trubici a za vývoje ledviny (obr. 4). V podmínkách zvýšené hypoxie se signální angiogenetická kaskáda uplatňuje ve zvýšené míře a hustota kapilárního řečiště v hypoxických tkáních narůstá (8). Lze proto usuzovat, že v řízení vývoje krevních cév se vedle genetických faktorů uplatňují změny lokálního mikroprostředí. Zatímco velké kmeny tepen a žil vznikají podle vývojového programu, který se vytvořil v průběhu historického vývoje, uplatňuje se za vývoje vaskularizace orgánů signální kaskáda navozená lokální produkcí HIF. Směr růstu nových kapilár odpovídá gradientu parciálního tlaku kyslíku ve tkáni, který s rostoucí vzdáleností od kapiláry klesá a zároveň stoupá produkce VEGF.

TERAPEUTICKÉ OVLIVNĚNÍ TVORBY CÉV

Poznávání molekulární podstaty tvorby cév umožňuje hledat racionální ovlivnění tohoto děje s cílem tvorbu cév stimulovat nebo naopak potlačit. Terapeutické postupy zaměřené na zlepšení cévního zásobení jsou stále ve stadiu ověřování jejich efektivity. Podávání růstových faktorů (VEGF-A, VEGF-C, FGF-1, 2 a 4) nepřineslo zatím pozitivní efekt ve srovnání s placebo-studiemi u pacientů s ICHDK či ICHS (36). Naproti tomu u pacientů s ICHDK vedla intramuskulární aplikace angiogenních buněk z autologní kostní dřeně k ústupu ischemické bolesti a k prodloužení klaudikačních intervalů. Transkutánním měřením byla v končetinách prokázána signifikantně zvýšená tenze kyslíku (36). Ve stadiu experimentu je intramyokardová injekce virového vektoru nesoucího gen pro HIF-1alfa, která přinesla zvýšenou perfuzi a lepší funkci levé komory (37).

Zastavit růst nádoru se podařilo blokádou VEGF na různých úrovních jeho signální kaskády. Inhibice samotného VEGF humanizovanou monoklonální protilátkou (bevacizumab) se zdá nejúčinnější. Bylo zjištěno, že bevacizumab významně omezuje novotvorbu cév. Usnadňuje i průnik cytostatik, protože současně snižuje intersticiální tlak v nádorové tkáni. Je proto vhodné kombinovat podání bevacizumabu s chemoterapií. V současné době je bevacizumab lékem první volby u kolorektálního karcinomu s metastázami (38). Některé studie však ukazují, že inhibice pučení cév a destrukce již vytvořených cév ustává po ukončení inhibice. V zachovaných bazálních membránách kapilár obklopených pericyty se může endotel obnovit (39).

Inhibice angiogeneze anti-VEGF protilátkou se osvědčila i u pacientů s makulární degenerací, které podléhá centrální část retiny pod makulou a která je způsobena tvorbou abnormálních cév se zvýšenou permeabilitou a krvácivostí. Lokální aplikace monoklonální anti-VEGF protilátky (ranibizumab, Lucentis) permeabilitu snižuje a růst cév omezuje (40).

Další, zatím méně využívanou možností blokády VEGF signalizace, je inhibice VEGF receptorů buď monoklonální protilátkou, nebo pomocí inaktivního heterodimeru VEGF, který obsadí vazebná místa receptorů (41). Blokovat lze i samotné tyrozinkinázy, které jsou součástí VEGF receptorů. Některé z takovýchto přípravků však blokují i tyrozinkinázy receptorů pro jiné růstové faktory (EGF, PDGF).

Lze využít i postupy genové terapie podáním antisense oligonukleotidů proti mRNA pro VEGF, nebo aplikací specifického ribozymu, který štěpí mRNA pro VEGF receptor (42).

Možnosti terapeutických zásahů do procesu tvorby cév otevírají v současné době nové oblasti klinické medicíny. Podmínkou jejich dalšího rozvoje je pokračující poznávání základních molekulárních mechanismů tvorby cévního řečiště.

Zkratky

ARTN – signální molekula artemin
EGF – epidermový růstový faktor
HIF – faktory indukované hypoxií
Nrp1, Nrp2 – Neuropilin 1 a 2
PDGF – růstový faktor krevních destiček
PlGF – placentární růstový faktor
VEGF – růstový faktor cévního endotelu

LITERATURA

1. **Ide AG.** Vascularization of the Brown-Pearce rabbit epithelioma transplant as seen in the transparent ear chamber. Am J Radial 1939; 42: 891–899.
2. **Folkman J, Merler E, Abernathy C, Williams G.** Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. J Exp Med 1971; 133: 275–288.
3. **Senger DR, Galli J, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF.** Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. Science 1983; 219: 983–985.
4. **Ferrara N, Henzel WJ.** Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun 1989; 161: 851–858.
5. **Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, Ferrara N.** Inhibition of vascular end.othelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. Nature 1993; 362: 841–844.
6. **Presta LG, Chen H, O'Connor J, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, Winkler M, Ferrara N.** Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. Cancer Res 1997; 57: 4593–4599.
7. **Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E.** Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. Nature 1992; 359: 843–845.
8. **Naňka O, Valášek P, Dvořáková M, Grim M.** Experimental hypoxia and embryonic angiogenesis. Dev Dynamics 2006; 235: 723–733.
9. **Naňka O, Křížová P, Fikrle M, Tůma M, Bláha M, Sedmera D, Grim M.** Abnormal myocardial and coronary vasculature development under hypoxia leads to embryonic heart failure and death. Anat Record 2008; 291: 1187–1199.
10. **Kamei M, Saunders WB, Bayless KJ, Dye L, Davis GE, Weinstein BM.** Endothelial tubes assemble from intracellular vacuoles in vivo. Nature 2006; 442: 453–456.
11. **Kucera T, Eglinger J, Strilić B, Lammert E.** Vascular lumen formation from a cell biological perspective. Novartis Found Symp 2007; 283: 46–56.
12. **Schoenwolf GC, Bleyl B, Brauer PR, Francis-West PH.** Larsen's Human Embryology, 4. vyd. Philadelphia: Churchill Livingstone 2009; 712 s.
13. **Wilting J, Brand-Saberi B, Huang R, Zhi Q, Kontges G, Ordahl CP, Christ B.** Angiogenic potential of the avian somite. Dev Dynamics 1995; 202: 165–171.
14. **Brand-Saberi B, Seifert R, Grim M, Wilting J, Kuehlewein M, Christ B.** Blood vessel formation in the avian limb bud involves angioblastic and angiotrophic growth. Dev Dynamics 1995; 202: 181–194.
15. **Wilting J, Papoutsi M, Schneider M, Christ B.** The lymphatic endothelium of the avian wing is of somitic origin. Dev Dynamics 2000; 217: 271–278.
16. **Buschmann I, Schaper W.** Arteriogenesis Versus Angiogenesis: Two Mechanisms of Vessel Growth. News Physiol Sci 1999; 14: 121–125.
17. **Roya H, Bhardwaja S, Yla-Herttuala.** Biology of vascular endothelial growth factors. FEBS Letters 2006; 580: 2879–2887.
18. **Millauer B, Wizigmann-Voos S, Schnurch H, Martinez R, Moller NP, Risau W, Ullrich A.** High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. Cell 1993; 72: 835–846.
19. **Flamme I, Breier G, Risau W.** Vascular endothelial growth-factor (vegf) and vegf receptor-2(flk-1) are expressed during vasculogenesis and vascular differentiation in the quail embryo. Dev Biology 1995; 169: 699–712.
20. **Weinstein BM.** What quides early embryonic blood vessel formation? Dev Dynamics 1999; 215: 2–11.

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 163

21. **Wang HU, Chen ZF, Anderson DJ.** Molecular distinction and angiogenic interaction between embryonic arteries and veins revealed by ephrin-B2 and its receptor Eph-B4. Cell 1998; 93: 741–753.
22. **Suri C, Jones PF, Patan S, Bartunkova S, Maisonpierre PC, Davis S, Sato TN, Yancopoulos GD.** Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. Cell 1996; 87: 71–80.
23. **Vikkula M, Boon LM, Carraway KL, Calvert JT, Diamonti AJ, Goumnerov B, Pasyk KA, Marchuk DA, Warman ML, Cantley LC, Mulliken JB, Olsen BR.** Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase Tie2. Cell 1996; 87: 1181–1190.
24. **Herzog Y, Kalcheim Ch, Kahane N, Reshef R, Neufeld G.** Differential expression of neuropilin-1 and neuropilin-2 in arteries and veins. Mech Dev 2001; 109: 115–119.
25. **Aitsebaomo J, Portbury AL, Schisler JC, Patterson C.** Brothers and sisters: molecular insights into arterial-venous heterogeneity. Circ Res 2008; 103: 929–939.
26. **Kudo FA, Muto A, Maloney P, Pimiento JM, Bergaya S, Fitzgerald TN, Westvik TS, Frattini JC, Breuer CK, Cha CH, Nishibe T, Tellides G, Sessa WC, Dardik A.** Venous identity is lost but arterial identity is not gained during vein graft adaptation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27: 1562–1572.
27. **Mellor RH, Brice G, Stanton AW, French J, Smith A, Jeffery S, Levick JR, Burnand KG, Mortimer PS.** Mutations in FOXC2 are strongly associated with primary valve failure in veins of the lower limb. Circulation 2007; 115: 1912–1920.
28. **Eichmann A, Le Noble F, Autiero M, Carmeliet P.** Guidance of vascular and neural network formation. Curr Opin Neurobiol 2005; 15: 108–115.
29. **Semenza GL, Wang GL.** A Nuclear Factor Induced by Hypoxia via De Novo Protein Synthesis Binds to the Human Erythropoietin Gene Enhancer at a Site Required for Transcriptional Activation. Mol Cell Biol 1992; 12: 5447–5454.
30. **Semenza GL, Agani F, Iyer N, Kotch L, Laughner E, Leung S, Yu A.** Regulation of cardiovascular development and physiology by hypoxia-inducible factor 1. Ann NY Acad Sci 1999; 874: 262–268.
31. **Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E.** Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. Nature 1992; 359: 843–845.
32. **Chance B, Cohen P, Jobsis F, Schoener B.** Intracellular oxidation-reduction states in vivo. Science 1962; 137: 499–508.
33. **Nečas E.** Patofyziologie zásobování organismu a jeho tkání kyslíkem. Praha: Avicenum 1982; 258 s.
34. **Raleigh JA, Calkins-Adams DP, Rinker LH, Ballenger CA, Weissler MC, Fowler WC. Jr, Novotny DB, Varia MA.** Hypoxia and vascular endothelial growth factor expression in human squamous cell carcinomas using pimonidazole as a hypoxia marker. Cancer Res 1998; 58: 3765–3768.
35. **Lee YM, Jeong CH, Koo Y, Son MJ, Song HS, Bae K, Raleigh JA, Chung HY, Yoo MA, Kim KW.** Determination of hypoxia region by hypoxia marker in developing mouse embryos in vivo: A possible signal for vessel development. Dev Dynamics, 2001; 220: 175–186.
36. **Ferrara N, Kerbel, RS.** Angiogenesis as a therapeutic target. Nature 2005; 438: 967–974.
37. **Heinl-Green A, Radke PW, Munkonge FM, Frass O, Zhu J, Vincent K, Geddes DM, Alton EW.** The efficacy of a 'master switch gene' HIF-1alpha in a porcine model of chronic myocardial ischaemia. Eur Heart J 2005; 26: 1327–1332.
38. **Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W.** Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov 2004; 3: 391–400.
39. **Kamba T, McDonald DM.** Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. Br J Cancer 2007; 96: 1788–1795.
40. **Hernandez-Pastor LJ, Ortega A, Garcia-Layana A, Giraldez J.** Ranibizumab for neovascular age–related macular degeneration. Am. J. Health Syst. Pharm 2008; 65: 1805–1814.
41. **Pourgholami MH, Morris DL.** Inhibitors of vascular endothelial growth factor in cancer. Cardiovasc. Hematol Agents Med Chem 2008; 6: 343–347.
42. **Sandberg JA, Sproul CD, Blanchard KS.** Acute toxicology and pharmacokinetic assessment of a ribozyme (Angiozyme) targeting vascular endothelial growth factor receptor mRNA in the Cynomolgus monkey. Antisense Nucl Acid Drug Develop 2000; 10: 153–162.

Práce byla vypracována s finanční podporou MŠMT ČR v průběhu řešení VZ 0021620806 a VC LC 06061.

Kniha

Casemore R.
NA OSOBU ZAMĚŘENÁ PSYCHOTERAPIE

Praha: Portál 2008; 152, cena neuvedena. ISBN 978-80-7367-454-0.

Recenzovaná knížka poskytuje stručný a čtivý úvod do psychoterapeutického směru nazývaného na osobu zaměřenou psychoterapií. Tento poněkud zvláštní název vyjadřuje, že terapeut při psychoterapeutické léčbě důsledně vychází z klienta, tedy z toho, jak on sám skutečnosti prožívá, myslí a hodnotí, přičemž zvláštní zájem věnuje jeho vnitřním rozporům (inkongruencím). Je tomu proto, že přetrvávající inkongruence bývají zdrojem tenze i vyšší anxiety a mohou se podílet, případně příčinně utvářet mnohé poruchy zdraví zvláště z oblasti psychosomatiky. Psychoterapeutická léčba pak spočívá v tom, že inkongruence společně s klientem v rámci opakovaných rozhovorů nalézáme a řešíme.

Zmíněný proces poznávání a změny se odehrává ve vhodných psychologických podmínkách, pro které je příznačné bezpečí a psychická blízkost mezi terapeutem a klientem, případně klienty při skupinové formě léčby.

Autorem uvedeného přístupu je americký psycholog Carl R. Rogers (1902–1987), který přesně vymezil tři základní postoje terapeuta, jejichž projevování vzhledem ke klientovi je nutnou a často i postačující podmínkou zdárného průběhu psychoterapeutického procesu. Jedná se o opravdovost (pravdivost, ryzost) v chování terapeuta, bezpodmínečnou akceptaci klienta a třetím postojem je projevovaná empatie (porozumění vcítěním) vůči klientovi.

Knížka sestává ze šesti kapitol, přičemž za každou z nich je uvedena základní literatura. Názvy kapitol jsou následující: 1. Přehled na osobu zaměřeného přístupu k psychoterapii a k životu; 2. Začátek terapeutického vztahu; 3. Přesvědčení, která jsou podkladem přístupu zaměřeného na osobu; 4. Výzva tří hlavních podmínek; 5. Proces změny osobnosti v psychoterapii a v životě a 6. Vztah je terapie.

Recenzovaná práce je konkrétní, názorně a čtivě napsaná. Anglický psychoterapeut Roger Casemore popisuje a na krátkých kazuistických zlomcích ilustruje svoji práci s klienty, tedy to, jak a o čem s nimi hovoří. Zjišťujeme, že důraz je položen na určitých kvalitách meziosobního vztahu, jedná se tedy o terapii vztahovou. Sympatické je i přesvědčení a východisko na osobu zaměřené psychoterapii o pozitivní podstatě nás lidí a o naší tendenci k sebeuskutečňování dané přirozeným sklonem k růstu a rozvoji, který je vlastní celé přírodě.

Za hlavní přínos této útlé knihy považuji skutečnost, že na poměrně málo stránkách knížky kapesního formátu získáme živou (a přesvědčivou) představu o zajímavém a v klinické praxi dobře uplatnitelném psychoterapeutickém směru. Této kvality bylo dosaženo i díky výbornému překladu psycholožky Hany Drábkové. Knížka se opravdu dobře čte a nelze vznést ohledně překladu žádné terminologické námitky. Jak již tomu bývá, přísný hodnotitel však najde vždy nějaké drobné chyby – kupříkladu je uvedeno nesprávné datum úmrtí C. R. Rogerse, jména některých autorů nejsou přesně napsána a v seznamu literatury nenalezneme všechny práce, které jsou průběžně v textu citovány.

Recenzovanou knížku lze rozhodně doporučit jako poučné čtení všem klinicky pracujícím lékařům a psychologům. Poučí se o psychoterapeutickém přístupu, jenž tvoří základ komunikace v pomáhajících profesích.

Jan Vymětal
Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha 2

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 164

Kazuistika

Mirizziho syndrom s cholecystoduodenální píštělí – vzácná komplikace cholecystolitiázy

Paseka T, Veverková L, Diviš P, Cagaš J, Čiernik J.
Masarykova Univerzita Brno, Lékařská fakulta, I. chirurgická klinika FN U sv. Anny v Brně

SOUHRN

Mirizziho syndrom (MS) je vzácnou komplikací dlouhodobé cholecystolitiázy, vznikající impresí a následným částečným či úplným proležením kamenu žlučníku do společného hepatiku. Projevuje se bolestmi v podžebří, dyspepsií a obstrukčním ikterem. Výsledkem přetlaku žluči nad překážkou může být formace biliobiliárních a vzácněji enterobiliárních píštělí. V našem případě se jednalo o píštěl cholecystoduodenální. Diagnostika je obtížná a většina MS je stále rozpoznána peroperačně. Metodou volby je chirurgické řešení závisející na rozsahu a typu píštěle. Při opomenutí možnosti MS může dojít k iatrogennímu poškození žlučových cest, proto je u dlouhodobé cholecystolitiázy nutno na výskyt tohoto syndromu myslet.

Klíčová slova: Mirizziho syndrom, enterobiliární píštěl, obstrukční ikterus, cholecystolitiáza.

SUMMARY

Paseka T, Veverková L, Diviš P, Cagaš J, Čiernik J. Mirizzi syndrome with cholecystoduodenal fistula – a rare complication of cholecyctolithiasis

Mirizzi syndrome is a rare complication of the long–term gallbladder stone disease. It's caused by a gallbladder stone impression to the common bile duct wall. The clinical appearance is an obstructive jaundice, pain in right subchondrium and dyspepsia. Higher pressure in the extrahepatal bile ducts leads to biliobiliary or enterobiliary fistula formation. In the described case a cholecystoduodenal fistula was found. Preoperative diagnosis of MS is a medical challenge, and majority of the diagnosis is set introperatively. Surgery is the treatment of first choice. Ignoring the possibility of MS can seriously damage patient's health by injuring bile ducts during the surgery.

Key words: Mirizzi syndrome, enterobiliary fistula, obstructive jaundice, gallbladder stones. *Pa.*

Čas Lék čes 2009; 148: 164–167.

ÚVOD

Cholecystolitiáza patří ve vyspělých zemích k nejčastějším chirurgickým onemocněním. Jednou z komplikací dlouhodobé přítomnosti kamenu ve žlučových cestách je syndrom popsaný argentinským lékařem Pablem Luisem Mirizzim (1). Jedná se o benigní stenózu žlučových cest způsobenou impresí kamenu žlučníku, infundibula či cystiku do oblasti společného hepatiku. Incidence je méně než 1 % u pacientů indikovaných k cholecystektomii (2), dle některých zdrojů až 5,7 % (3). Projevuje se příznaky obstrukčního ikteru, bolestmi v podžebří a dyspepsií. Předoperační diagnostika je obtížná, většina případů je diagnostikována peroperačně. Spolehlivý záchyt MS je na základě ERCP (cca 1% akutních ERCP pro obstrukční ikterus (4), někdy i ultrazvukově (až 82 %) (2). Vysokou specificitu má i MRI, nevýhodou je nižší dostupnost a vyšší cena.

Modifikovaná klasifikace dle Csendese rozlišuje čtyři typy (5):

- typ I – prostá extramurální komprese stěny společného hepatiku,
- typ II – spolu s kompresí je přítomna cholecystobiliární píštěl v menším rozsahu než 1/3 obvodu stěny společného hepatiku,
- typ III – píštěl v rozsahu do 2/3 obvodu společného hepatiku,
- typ IV – léze s kompletní destrukcí hepatiku.

Vzhledem k dlouhodobému přetlaku a zánětu v biliárním řečišti dochází často k tvorbě píštělí. Může se jednat o cholecysto-choledochovou píštěl, vzácnější komplikací je komunikace cholecysto-enterální. Asi jedna třetina pacientů s MS má zároveň cholecysto-enterální píštěl, u 90 % pacientů s touto píštělí je současně diagnostikován MS (3).

Léčba je chirurgická, i když byly popsány i jiné postupy (například cholangioskopie s destrukcí kamene rázovou

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Tomáš Paseka
I. chirurgická klinika FN U sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: tomas.paseka@fnusa.cz

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 165

vlnou (6). U MS typu I postačí obvykle prostá cholecystektomie, u vyšších typů je indikována sutura píštěle, cholecystektomie a revize žlučových cest s možností zavedení T-drenu. Ojediněle jsou popisována laparoskopická řešení, ovšem s vysokým procentem konverzí a pooperačních komplikací. Pokud je diagnóza MS stanovena předoperačně a jedná se o typ I, je laparoskopický přístup s případnou laparoskopickou revizí žlučových cest možnou alternativou. U vyšších typů je pak metodou volby laparotomická revize. MS je i jednou z příčin podílejících se na biliárních komplikacích laparoskopické cholecystektomie, které pak vyžadují další léčbu, a to buď chirurgickou (7) anebo endoskopickou (8).

KAZUISTIKA

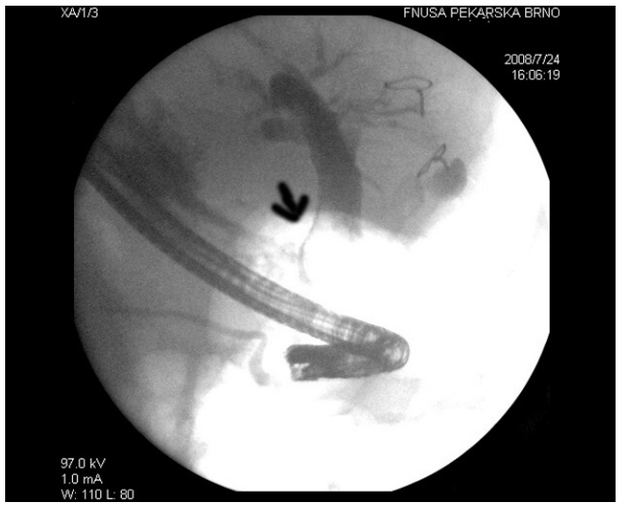
Jedná se o 74letého polymorbidního pacienta s chronickou ischemickou chorobou srdeční se syndromem anginy pectoris, sick sinus syndromem, po dvou koronárních bypassech a infarktu myokardu, po plicní embolizaci, s chronickým selháním ledvin a dalšími přidruženými chorobami.

Dne 21. 7. byl přivezen RZP na koronární interní jednotku pro poslední 3 dny trvající tupou bolest v horním epigastriu, s propagací do břicha, zhoršující se při najezení, bez reakce na nitráty. Dušnost při větší námaze stabilně již delší dobu, aktuálně při bolestech zhoršena. Poslední den ráno třesavka, teplotu neměřil. Pozoruje tmavou moč, stolice nebyla 3 dny – téměř nulový perorální příjem, větry odcházejí, bez nauzey, nezvrací. Od RZP podán Algifen s následnou úlevou. Na interní ambulanci vyloučena koronární příčina obtíží a pacient byl odeslán na chirurgii. Při fyzikálním vyšetření TK 110/55 mm Hg, puls 90', tělesná teplota 37,5 °C. Pacient ikterický, břicho zcela měkké, prohmatné, nebolestivé v celém rozsahu, Murphy negativní, tapottement oboustranně negativní, diastáza přímých svalů břišních, per rectum prostata mírně zvětšená, měkká, v ampule bobkovitá stolice. Z laboratorních hodnot leukocyty 9,6 tis./μl, glukóza 7,5 mmol/l, močovina 8,0 mmol/l, kreatinin 147 μmol/l, bilirubin celkový 157,2 μmol/l, bilirubin přímý 120,7 μmol/l, natrium 139 mmol/l, kalium 3,7 mmol/l, chloridy 103 mmol/l, calcium 2,31 mmol/l AST 1,52 μkat/l, ALT 1,53 μkat/l, ALP 1,99 μkat/l, GGT 8,51 μkat/l, CK 2,54 μkat/l, CKMB 0,36 μkat/l, Troponin-I (cTnI) 0,03 C-reaktivní protein (CRP) 165,5 mg/l.

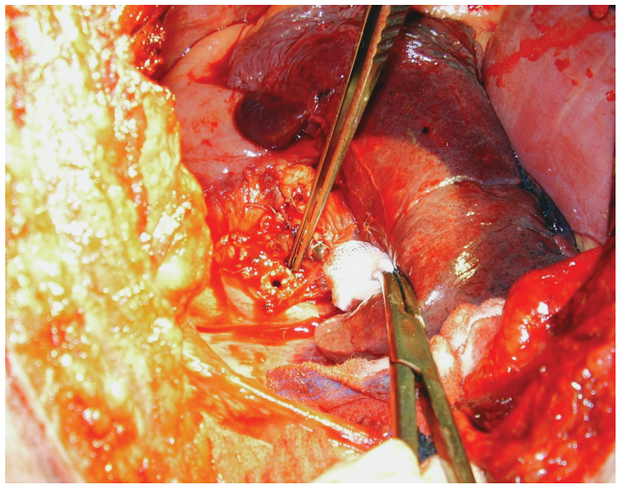
Na ultrazvuku břicha patrný svraštělý žlučník s litiázou, bez tekutiny, bez známek zánětu, žlučové cesty bez dilatace. Na zhotoveném laterogramu bez průkazu volného plynu pod bránicí, bez hladin, bez distenze, meteorismus chudý.

Vyloučena náhlá příhoda břišní, konstatován obstrukční ikterus a cholangitida, pacient přijatý na interní oddělení ke stabilizaci a došetření stavu. Zde nasazen cefoperazon intravenózně, infuzní a spazmolytická terapie. Za dva dny (23. 7.) provedeno kontrolní USG, kde již šíře choledochu 10 mm a hraniční šíře hepatiku. Bilirubin klesá na 109 μmol/l, leukocyty 6,6 tis./μl, CRP klesá na 79 mg/l, stoupá však GGT na 13 μkat/l a ALP na 3,5 μkat/l.

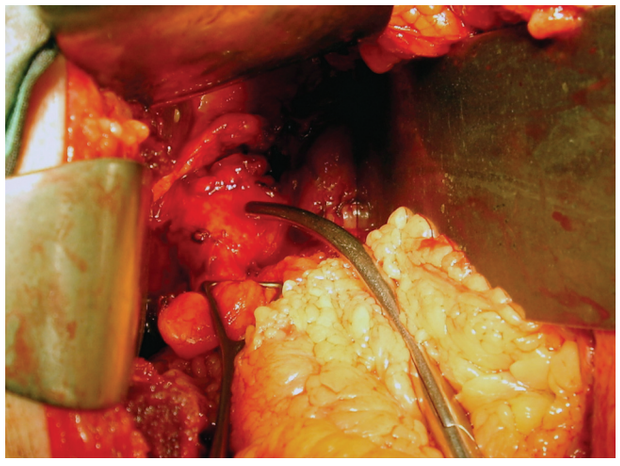
Dne 24. 7. provedeno ERCP (obr. 1) nejprve se plní normálně vypadající choledochus, a to do výše cca 45 mm nad Vaterskou papilu. Pak se zobrazuje objemný, blokující oválný kámen 25 × 30 mm, který se nachází v oblasti vyústění ductus cysticus do choledochu. Vysloveno podezření na MS. Dále se začal plnit prchavě ductus cysticus. Nad výše popsaným objemným kamenem se dále výše plnil dilatovaný zbytek extrahepatálních žlučových cest a mírně dilatované intrahepatální žlučové cesty. Je patrna stagnace kontrastní látky ve žlučových cestách nad blokujícím kamenem. Vzhledem k ikteru a kongesci žluči byl aplikován stent, který překlenuje zúžení a derivuje žluč do duodena, rovněž provedena krátká papilotomie.



Obr. 1. První ERCP, šipka ukazuje filiformní stenózu choledochu



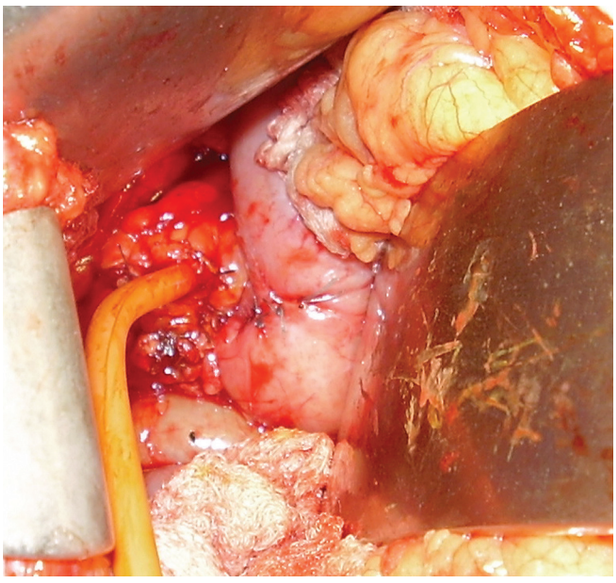
Obr. 2. Pinzeta ukazuje cholecysto-duodenální píštěl po odstranění žlučníku



Obr. 3. Nástroj ukazuje kámen ve žlučových cestách

Po provedeném ERCP dále klesá bilirubin na 49,3 μmol/l, CRP klesá postupně na 29 mg/l, leukocyty 7,2, obstrukční enzymy stagnují na hodnotách kolem GGT 13

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 166



Obr. 4. Stav po sutuře píštěle a zavedení T-drenu

Obr. 5. Kontrolní ERCP s průchodnými žlučovými cestami, ve kterých je patrný T-dren

a ALP 3,6 μkat/l. Vzhledem ke komorbiditám je pacient připravován k operaci na kardiologické klinice a 1. 8. operován. Po zavedení kapnoperitonea a infraumbilikálního portu nalezeny výrazné, laparoskopicky nepreparovatelné srůsty kolem jater, žlučník vůbec není patrný, proto rozhodnuto o konverzi. V obtížně preparovatelných srůstech nalezen svraštělý, zcela drobný žlučník cca 1 × 2 cm. Postupnou preparací izolována cholecystoduodenální píštěl, kterou je exstirpována a duodenum přešito (obr. 2). Žlučník má prakticky zašlý ductus cysticus a intimně naléhá na oblast junkce, která je dilatovaná na cca 3 cm, s hmatnou rezistencí (obr. 3). Po vyjmutí žlučníku provedena choledochotomie, pod přetlakem vytéká žluč, extrahován fragmentovaný kámen, proležený do oblasti junkce. Po následném opakovaném proplachu a extrakci zbytkové choledocho- a hepatikolitiázy provedena peroperační cholangiografii. Na ní se zobrazuje filiformní stenóza distálně od ústí T-drenu, kterou však žluč odtéká do duodena. Lze ji dilatovat katétrem CH 10. Na T-drenu zašit choledochus, dutina břišní drénována dvěma drény, břišní stěna uzavřena po vrstvách (obr. 4).

V pooperačním průběhu je pacient subjektivně bez obtíží, břišní drény extrahovány 3. den, T-dren vede v průměru 400 ml žluči, pacient postupně zatížen dietou. Bilirubin po přechodném poklesu na 30 μmol/l, znovu týden po operaci stoupá na 70 μmol/l. Dle kontrolního nástřiku T-drenu je patrný únik kontrastní látky kolem drénu a filiformní stenóza choledochu distálně od T-drenu, která byla již zachycena na peroperačním skiagramu. V dalším průběhu kolísá hladina bilirubinu s postupnou klesající tendencí až k 22 μmol/l. Rána se hojí per secundam. Konzultován gastroenterolog provádějící ERCP, který vzhledem k předchozímu endoskopickému i operačnímu nálezu považuje stav za endoskopicky neřešitelný, rozhodnuto proto pro operační revizi s plánem provedení enterobiliární spojky.

Ta provedena 18 dní po původní operaci s nálezem těžké plastické peritonitidy a nepřehledného úseku v oblasti ligamentum hepatoduodenale. Při tupé preparaci se z oblasti kolem ústí T-drenu vyplavuje asi 20 ml hnisu. Oblast vypláchnuta zadrenována, dutina břišní uzavřena. Od další revize žlučových cest vzhledem k nálezu hnisu a nepřehlednosti terénu ustoupeno.

Za tři dny je provedeno kontrolní ERCP (obr. 5) s papilotomií a úspěšnou extrakcí zbytkové litiázy z oblasti cystiku. Po tomto výkonu extrahujeme T-dren, v kontrolních odběrech dochází postupně k poklesu zánětlivých markerů i bilirubinu, na ultrazvuku bez nálezu litiázy, bez dilatace žlučových cest, choledochus v brance 6 mm. Pacient zatížen dietou, kterou toleruje; 10. 9. (tedy 51. den hospitalizace) propuštěn do ambulantní péče.

DISKUZE

K předoperačnímu rozpoznání MS je nutno na tuto situaci pomýšlet v rozhodovacím algoritmu. Vysoká senzitivita ERCP sice ukazuje, že tato metoda by mohla dobrou volbou, avšak vzhledem k četnosti výskytu cholecystolitiázy není vhodné ji používat rutinně. Zvýšenou pozornost bychom měli věnovat případům, kdy při obstrukčním ikteru je v ultrazvukovém nálezu popsán svraštělý či vyprázdněný žlučník, což by svědčilo pro možnou přítomnost píštěle.

Terapie je prakticky výhradně chirurgická. Neinvazivní varianta s několikatýdenním podáváním derivátů cholových kyselin ke zmenšení objemů litiázy a následnému endoskopickému odstranění je možná, obvykle v kombinaci s doplňujícími metodami, jako jsou ultrazvuková nebo laserová extrakorporální litotrypse (9, 10). Preferencí chirurgického přístupu zůstává stále otevřený výkon s revizí žlučových cest. Údaje v literatuře o laparoskopických řešeních jsou značně rozporuplné. Ta jsou možná, avšak ve třetině až polovině případů skončí konverzí (11, 12) a jsou doporučována výhradně u předoperačně ověřeného MS typu I (13). Někteří autoři však považují MS za kontraindikaci k laparoskopickému výkonu (14), jiní naopak připouštějí laparoskopický přístup zkušeným chirurgem dokonce i u typu II s ošetřením píštěle na T-drenu (15).

Diskutabilním bodem zůstává provedení enterobiliární spojky v první době, tedy již při první revizi. V našem případě byla sice na peroperačním skiagramu patrná několik centimetrů dlouhá stenóza choledochu, ale byla průchozí pro žluč a katétr o průměru 10 F. Navíc dle předchozího ERCP bylo pravděpodobné, že se spíše než o skutečnou stenózu jedná o drobnou vícečetnou choledocholitiázu zužující lumen. Tato domněnka byla také při následujícím ERCP potvrzena. Po extrakci zbytkové drobné choledocholitiázy je již pacient bez klinických obtíží.

V neposlední řadě je nutno myslet na zvýšenou incidenci karcinomu žlučníku v souvislosti s přítomnosti MS (16). K diagnostice malignity přispívá s vysokou spolehlivostí onkomarker CA 19-9 a samozřejmě definitivní histologie žlučníku. Zcela ojediněle může být příčinou fistulizací aktinomykóza, bez přítomnosti MS (17).

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 167

ZÁVĚR

I když je MS méně častou komplikací cholecystolitiázy, je nutno zejména při obstrukčním ikteru na tuto komplikaci pomýšlet. Spolehlivou diagnostickou metodou je ERCP, metodou volby zůstává operační revize. Pokud je podezření na MS vysloveno již předoperačně, je to pro chirurga výhodou. V opačném případě existuje velké riziko poškození žlučových cest při změněných anatomických poměrech, které mohou mít u MS mnoho variet. Základní podmínkou rozpoznání a léčby MS je tedy mezioborová spolupráce a komplexní multidisciplinární přístup.

Zkratky
ALP – alkalická fosfatáza
CRP – C-reaktivní protein
ERCP – endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie
GGT – gama-glutamyltransferáza
MS – Mirizziho syndrom
USG – ultrasonografie

LITERATURA

1. **Leopardi L, Maddern G. Pablo Luis Mirizzi:** The man behind the syndrome. ANZ Journal of Surgery [serial online]. December 2007; 77(12): 1062–1064.
2. **Al-Akeely MH, Alam MK, Bismar HA, Khalid K, Al-Teimi I, Al-Dossary NF.** Mirizzi syndrome: ten years experience from a teaching hospital in Riyadh. World J Surg 2005; 29(12): 1687–1692.
3. **Beltran MA, Csendes A, Cruces KS.** The Relationship of Mirizzi Syndrome and Cholecystoenteric Fistula: Validation of a Modified Classification. World J Surg 2008; 28.
4. **Kianička B, Bednařík L, Simonová H.** Přínos akutní terapeutické ERCP na gastroenterologickém pracovišti: zhodnocení významu endoskopických pohotovostních služeb. Čes a Slov Gastroent 1997; 51: 156–160.
5. **Waisberg J, Corona A, de Abreu IW, Farah JF, Lupinacci RA, Goffi FS.** Benign obstruction of the common hepatic duct (Mirizzi syndrome): diagnosis and operative management. Arq Gastroenterol 2005; 42(1): 13–18. Epub 2005; 2 (15976905).
6. **Tsuyuguchi T, Saisho H, Ishihara T, Yamaguchi T, Onuma EK.** Long-term follow-up after treatment of Mirizzi syndrome by peroral cholangioscopy. Gastrointest Endosc 2000; 52(5): 639–644.
7. **Žák J, Peštál A, Jedlička V.** Možnosti léčby iatrogenního poškození žlučových cest při laparoskopické cholecystektomii. Bratisl Lek Listy 1998; 99(12): 660–695.
8. **Kianička B, Dítě P, Suškevič I.** Endoskopická diagnostika a léčba biliárních komplikací laparoskopické cholecystektomie. Vnitř Lék 2007; 53(11): 1182–1189.
9. **Seitz U, Bapaye A, Bohnacker S, Navarrete C, Maydeo A, Soehendra N.** Advances in therapeutic endoscopic treatment of common bile duct stones. World J Surg 1998; 22(11): 1133–1144.
10. **Sugiyama M, Naka S, Nagashima Y, Kozawa K, Wada N, Kurosawa S, Nakamura T.** Mirizzi syndrome successfully treated by extracorporeal shock wave lithotripsy following endoscopic sphincterotomy. Gastrointest Endosc 1997; 46(4): 361–363.
11. **Sánchez Beorlegui J, Monsalve Laguna E, Soriano Gil-Albarellos P, Cabezali Sánchez R, Moreno de Marcos N, Aspíroz Sancho A.** Mirizzi syndrome associated with complicated cholelitiasis in the elderly patient. Diagnosis and laparoscopic treatment. Rev Gastroenterol Peru 2008; 28(1): 15–21.
12. **Kwon AH, Inui H.** Preoperative diagnosis and efficacy of laparoscopic procedures in the treatment of Mirizzi syndrome. J Am Coll Surg 2007; 204(3): 409–415. Epub 2007 Jan 25.
13. **Presta L, Ragozzino A, Perrotti P, Antropoli C, Molino D, De Ritis R, Mosca A.** Detection of Mirizzi syndrome with magnetic resonance cholangiopancreatography: laparoscopic or open approach? Surg Endosc 2002; 16(10): 1494–1495. Epub 2002 Jul 8.
14. **Lai EC, Lau WY.** Mirizzi syndrome: history, present and future development. ANZ J Surg 2006; 76(4): 251–257.
15. **Vezakis A, Davides D, Birbas K, Ammori BJ, Larvin M, McMahon MJ.** Laparoscopic treatment of Mirizzi syndrome. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2000; 10(1): 15–18.
16. **Redaelli CA, Büchler MW, Schilling MK, Krähenbühl L, Ruchti C, Blumgart LH, Baer HU.** High coincidence of Mirizzi syndrome and gallbladder carcinoma Surgery 1997; 121(1): 58–63.
17. **Samuel E Bledsoe, Adrienne E Oliver, Dennis G Delgado, Raleigh B Kent III.** Concomitant Cholecystoduodenal Fistula and Cholecystocholedochal Fistula Due to Actinomyces The American Surgeon. Atlanta 2008; 74(2): 133.

Význam sfingosinového fosfátu v imunitě

Sfingosin-1-fosfát (S1P) je biologicky aktivní metabolit plazma-membránových fosfolipidů, které jsou základem pohybu imunitních buněk. Jeho koncentrace se zvětšuje v zánětu, například v astmatu a v autoimunitě. Mnohé z jeho funkcí vyplývá z angažování rodiny G-proteinových receptorů. Čerstvé poznatky o imunitním dohledu S1P, objev regulačních mechanizmů v pohybu S1P a pokroky v porozumění mechanizmů, jímž S1P postihuje funkci imunitních buněk, ukazuje, že mezi S1P a jeho receptory je fundamentální úloha v imunitě.

Literatura:

Rivera J, et al. The alliance of sphingosine-1-phosphate and its receptors in immunity. Nature Reviews Immunology (advance online publication, 12 September 2008).

P. Barták

Závislost imunitní odpovědi na pohlaví

Rozdíly v imunitní odpovědi na základě pohlaví nohou ovlivnit náchylnost k autoimunitě a k infekčním chorobám a také k účinnosti léků. Z tohoto hlediska autorka diskutuje o faktorech, jako jsou X-linked geny, hormony a sociální kontext, které mohou ovlivnit imunitní reakci u muže a u ženy.

Literatura:

Fish EN. The X-iles in immunity: sex-based differences predispose immune responses. Nature Reviews Immunology 2008; 8(9).

P. Barták

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 168

Speciální sdělení

Bezkrevní medicína

Slipac J.
Česká společnost bezkrevní medicíny

SOUHRN

Založení České společnosti bezkrevní medicíny (Czech Society of Bloodless Medicine – CSBM) je součástí celosvětového pokroku medicíny. Hlavním posláním společnosti je péče o zvyšování úrovně odborných znalostí v oblasti bezkrevní medicíny, a to nejen svých členů, ale všech zdravotních pracovníků. Mezi aktivity CSBM patří organizování vzdělávání lékařů a ostatních členů CSBM v bezkrevní medicíně, podpora účasti lékařů na odborných akcích a mezinárodní spolupráce na poli bezkrevní medicíny.
Klíčová slova: bezkrevní medicína, krev, cell salvage, erytropoetin, rekombinantní faktor VIIa, syntetické přenašeče kyslíku.

SUMMARY

Slipac J. Bloodless medicine

The establishment of Czech Society of Bloodless Medicine, CSBM is a part of worldwide progress of medicine. The main mission of the society is the promotion, development and application of bloodless medicine in clinical practice and organisation of scientific symposias and congresses for continuous professional and scientific education of its members and other medical staff. Activities of CSBM included co-operation with scientific, educational and health organisations with the aim to improve professional and scientific work in the field of bloodless medicine.
Key words: bloodless medicine, blood, cell salvage, erythropoietin, recombinant factor VIIa, artificial oxygen carriers. *Sl.*

Čas Lék čes 2009; 148: 168–175.

BEZKREVNÍ MEDICÍNA

Chirurgie bez použití transfuze krve začala být populární v posledních několika desetiletích. Například v šedesátých letech 20. století známý chirurg Denton Cooley z Institutu srdce v Texasu provedl první operace na otevřeném srdci bez podání transfuze krve. Na základě jedné analýzy Cooley vyslovil závěr, že riziko operace u pacientů, které operuje bez transfuze krve, není větší než u jakékoliv jiné skupiny nemocných, které operuje s podáním transfuze krve. Poté, co provedl 1106 operací na srdci bez podání krve, napsal: „V každém jednotlivém případě se držím své dohody s pacientem, že mu nepodám krev."

V sedmdesátých letech 20. století začali mnozí lékaři hledat alternativy k transfuzi – kvůli vysokému výskytu hepatitidy mezi pacienty, kteří dostali krev. Do 80. let jen malý počet známých lékařských týmů prováděl chirurgické zákroky bez použití krve. Když se náhle objevila epidemie AIDS, lékaři bez zkušeností s používáním alternativních postupů k transfuzi hledali pomoc a radu u lékařských chirurgických týmů, které tyto zkušenosti již měly. Tragédie s AIDS pohnula mnohé vědce a odborníky z oblasti medicíny k tomu, aby podnikali kroky k ještě bezpečnějším operacím. Vyžadovalo se úplné a pečlivé testování krve a krevních derivátů. Transfuziologové utratí vysoké částky za to, aby transfuze krve a krevních přípravků byly bezpečnějšími než kdykoliv dříve. I nadále se stále rostoucí počet pacientů snaží vyhnout alogenní (darované) transfuzi krevních přípravků jednoduše proto, že krev nemůže být nikdy zcela bezpečná. Proto nás nepřekvapuje, že mnozí lékaři používají transfuzní léčbu stále opatrněji. Veřejnost (pacienti) pomocí informačních prostředků poznává pravdu o rizicích podání transfuze krve, a proto mnozí pacienti vyžadují, aby je lékaři léčili nějakým alternativním bezkrevním způsobem. Během 90. let mnohé nemocnice vypracovaly bezkrevní programy, které pacientům umožňují, aby si zvolili léčbu bez transfuze krve.

Při operacích a v naléhavých případech, které dříve vyžadovaly transfuzi krve, dnes lékaři úspěšně používají bezkrevní postupy. Rozvojem a zdokonalováním bezkrevních technologií se mohou bez podání transfuze krve a krevních derivátů úspěšně provádět mnohé složité kardiologické, vaskulární, abdominální, gynekologické a porodnické, ortopedické a urologické chirurgické zákroky.

ZÁSADY BEZKREVNÍ MEDICÍNY

Jednou z předností bezkrevní chirurgie je, že se pacientům dostává nejkvalitnější zdravotní péče. Při zabránění ztrátám

Adresa pro korespondenci:
dr. med. Josip Slipac
Vědecký sekretář CSBM, Česká společnost bezkrevní medicíny (Czech Society of Bloodless Medicine – CSBM)
Brožíkova 581/19a, 638 00 Brno
e-mail: csbmcz@tiscali.cz
website: www.bloodless.wz.cz

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 169

krve má nejdůležitější úlohu chirurgova dovednost a vzdělání. Bezkrevně orientovaní chirurgové si osvojili takové postupy, díky kterým během celé operace maximálně šetří krví. Protože současné bezkrevní kliniky nepočítají v perioperační době s použitím krve, musí chirurg s bezkrevním přístupem spoléhat na vlastní intelektuální a manuální schopnosti. Kromě toho chirurgové, kteří používají bezkrevní metody, mají pro úplné provedení chirurgických zákroků s vysokým stupněm preciznosti a s co nejmenším možným rizikem k dispozici moderní vybavení pro minimálně invazivní zákroky. Když chirurg spojí svoje schopnosti a vzdělání s bezkrevní technologií, chirurgické operace bez transfuze krve mohou být v mnoha případech bezpečnější a levnější, pooperační doba se zkracuje a zotavení je rychlejší. Současně mizí strach z toho, že nežádoucí pooperační komplikace mohou být způsobeny potransfuzními reakcemi.

To jsou jen některé důvody, proč mnohé nemocnice na celém světě mají vypracovány specializované programy bezkrevní léčby. Tyto kliniky v uveřejněných zprávách a studiích, které srovnávají transfuzní přístup s bezkrevním, zdůrazňují mnohé přednosti bezkrevní léčby a navrhují jiným klinikám, aby zakládaly centra bezkrevní léčby. V hospodářsky méně rozvinutých zemích je žádoucí, aby se vedle klasických klinických programů paralelně uváděl do praxe i bezkrevní program. Zájem o bezkrevní medicínu vedl mnohé kliniky k založení chirurgických oddělení, která pacientům poskytují služby podle principů a zásad bezkrevní léčby. V situaci českého zdravotnictví je možné vzdělávat pro bezkrevní léčbu jednotlivé lékařské týmy a potom zakládat oddělení bezkrevní léčby. Některé nemocnice v České republice již vyškolily lékaře v praktickém používání postupů bezkrevní léčby v klinické praxi a jejich zkušenosti hovoří o tom, že i u nás je možné program bezkrevní léčby úspěšně uskutečňovat.

Podobně jako u klasického postupu vyžaduje bezkrevní postup stálou spolupráci lékařů různých specializací. Pro takovou spolupráci určí vedoucí lékařského týmu v protokolu pro perioperační léčbu vyškolené lékaře specialisty, které má na seznamu aktivních spolupracovníků. Otevřená komunikace, spolupráce v rozhodování a aktivní spoluúčast při stanovení perioperačního postupu (farmakologická podpora, bezkrevní postupy, metody, strategie a prostředky) jsou nezbytné od okamžiku příjmu do okamžiku propuštění pacienta z nemocnice. Zvláště je tato spolupráce zdůrazněna v intraoperačním a pooperačním období (v časném pooperačním období). V některých případech jsou spolupráce a konzultace potřebné také během kontrolních prohlídek (pozdní pooperační období). Cílem je, aby se bezkrevní léčba provedla od začátku do konce plně podle předem naplánovaného protokolu a aby se nic neponechalo náhodě. Podle principů bezkrevní léčby nemůže a nesmí být transfuze krve léčebnou alternativou.

Současná medicína si nepochybně přeje poskytnout pacientovi co nejúčinnější léčbu při co nejmenším perioperačním riziku a v co nejvyšší kvalitě. Existují účinné postupy bez použití transfuze krevních přípravků při zvládání naléhavých stavů? Jak daleko se došlo ve výzkumu a v používání bezkrevních postupů v každodenní klinické praxi? Proč se o bezkrevní medicíně právem říká, že je medicínou 21. století?

BEZKREVNÍ MEDICÍNA – MEDICÍNA 21. STOLETÍ

V několika posledních desetiletích bezkrevní týmy informují o úspěších, kterých se dosáhlo použitím bezkrevního programu léčby v různých chirurgických oborech při chirurgických zákrocích různého stupně obtížnosti a naléhavosti. Při dobré předoperační přípravě, která u některých zákroků trvala i několik měsíců, při použití detailně rozpracovaných strategií bezkrevní léčby a při zvládnutí praktických dovedností bylo možné k velké spokojenosti odborníků a pacientů provést velmi složité chirurgické intervence bez podání transfuze krevních přípravků. Pokrok bezkrevní medicíny je spojen se zlepšením techniky v intraoperačních postupech a klasický chirurgický postup je nahrazován minimálně invazivní a robotickou chirurgií. Prostředky a vybavení pro minimálně invazivní a robotickou chirurgii využívají počítačové technologie a cíleně používají elektrickou energii, vysoké a nízké teploty a různé druhy záření. Dokonalé chirurgické nástroje s vysokým stupněm preciznosti využívají argonové paprsky, laser, ultrazvukové vibrace a elektromagnetickou energii a umožňují permanentně dosahovat efektivní hemostázu při neustálé kontrole hemoragie.

ZMĚNA POSTOJE KE KRVI

Mnohaletý postoj transfuziologů „nahradit kapku krve za kapku krve“, který dominoval v medicíně v celém minulém století, měl negativní vliv na prosazování bezkrevních metod. Mnozí lékaři *a priori* odmítali každé pomyšlení na opuštění klasického chirurgického přístupu, který počítal s nezbytným podáním transfuze krevních přípravků. Velmi často se vyskytoval postoj, že kvalita chirurga se určuje podle toho, jakou rychlostí provede nějaký chirurgický zákrok. Na podání transfuze se hledělo jako na součást rutiny a na normální perioperační léčbu. Krev se považovala za lék podobně jako jakýkoliv jiný farmaceutický přípravek. Pro lékaře znamenala transfuze krve nejlepší možnou metodu volby a krev byla univerzálním lékem při život ohrožujících stavech. Pacienti, kteří dostali transfuzi krve, byli přesvědčeni, že dostali tu nejlepší lékařskou péči a že jim transfuze krve zachránila a prodloužila život. Protože transfuze krve měla privilegovanou úlohu, byl pohled na odmítání transfuze krve velmi kritický a negativní. Když pacient odmítal transfuzi krve, považovalo se to za stejné, jako by si přál vzít si život – spáchat sebevraždu. Bohužel, velmi často v takových kritických situacích projevili lékaři negativní a nedůvěřivý postoj k bezkrevní léčbě a někdy velmi hrubým způsobem odmítali spolupracovat s pacienty, kteří vyžadovali, aby byli léčeni alternativními bezkrevními metodami.

FYZIOLOGICKÝ POSTOJ – KREV JAKO SPECIFICKÝ TĚLESNÝ ORGÁN

Také fyziologové si povšimli, že krev zaujímá výsadní úlohu ve srovnání se všemi jinými tělesnými tekutinami, orgány, tkáněmi a buňkami lidského organismu. Některým z nich nebylo jasné, proč se definice pojmu tkáně a orgánu obchází a nectí, když je řeč o specifických vlastnostech krve. Kromě toho byly přijaty indikace k podání krve v léčbě široké škály patologických stavů, ale velmi často bylo nejdůležitější indikací podání transfuze při náhradě ztraceného objemu krve. Bohužel i dnes můžeme slyšet, že někteří lékaři takový postoj zastávají. Fyziologům nebylo zatěžko obhájit svůj histologicko-fyziologický postoj ke krvi jako k orgánu, když této problematice a mylným postojům k transfuzi lépe porozuměli. Svoje stanovisko obhajovali histologicko-fyziologickou teorií, že se krev jako tělesný orgán skládá z erytrocytární, leukocytární a trombocytární tkáně a plazmy jako mezibuněčné tekutiny. Na druhé straně upozornili na mnohočetné specifické funkce krve jako orgánu (výživové, metabolické, transportní, termoregulační, koagulační aj.).

TRANSFUZE KRVE – TRANSPLANTACE ORGÁNU

Bylo třeba několika desetiletí, aby se tyto jednoduché otázky a pojmy ve věci krve jako orgánu vyjasnily. Vyjasnění této problematiky položilo základy bezkrevní medicíny, která nehledí na krev jako na lék bez nebezpečí, ale chová se ke krvi jako k orgá-

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 170

nu, který vykazuje své specifické vlastnosti a vykonává všechny životní procesy jen ve vlastním organismu. Transfuzí krve se neprovádí nic jiného než transplantace orgánu. Jaký postoj má dnešní medicína k transplantacím? Je známo, že se transplantace odkládá až do doby, kdy nemocný orgán nemůže pomocí svých rezerv vykonávat nezbytné fyziologické funkce. O transplantaci se uvažuje jen tehdy, když nemocný orgán začne výrazně funkčně selhávat a když byly bez žádoucího efektu využity všechny možnosti a dostupné alternativní postupy.

SLOŽITOST STRUKTURY MEMBRÁNY ERYTROCYTU

Každodenní problémy spojené s transfuzí krve podnítily detailní výzkum vlastností krve a zvláště fyziologie přenosu kyslíku. Na molekulární úrovni je patrná veliká složitost struktury membrány erytrocytu. Základ struktury hemoglobinu je protoporfyrinový kruh, jehož dvojné chemické vazby poukazují na velkou citlivost ke změnám teploty (termolabilita). Podle některých studií se přenosové vlastnosti hemoglobinu v koncentrátu erytrocytů výrazně snižují kvůli nestálosti vazeb uvnitř protoporfyrinového kruhu. Jen v oběhovém systému cév vykazují erytrocyty vlastnosti silných přenašečů kyslíku v nejvyšší míře. Při skladování se přenosové vlastnosti hemoglobinu výrazně snižují, až zanikají. Je možné, že erytrocytární koncentráty lépe doplňují zásoby transportní formy železa, než zvyšují koncentraci oxyhemoglobinu. V případech transfuze krve od dárce k příjemci musí další výzkum v tomto směru ještě plněji vyjasnit účinek změny teploty, parciálního tlaku, viskozity krve a oběhových faktorů na strukturu hemu v protoporfyrinovém kruhu.

„BEZPEČNÁ DOLNÍ HODNOTA HEMOGLOBINU"

Transfuzní medicína také měla vliv na to, že složité chirurgické výkony nebylo možné provádět bez podání transfuze krve. Stupeň rizika chirurgického zákroku byl určován dolní (nejnižší) hodnotou hemoglobinu, při které se musela nezbytně podat transfuze krve. Tato „bezpečná dolní hodnota hemoglobinu" byla pro rutinní operace svévolně stanovena na 103–105 g/l. Je známo, že na každých 1000 ml krve v normálních podmínkách připadá 130–150 gramů hemoglobinu. Ve skutečnosti jsou tyto vyšší hodnoty hemoglobinu potřebné jako rezerva pro stav při větší pohybové aktivitě, kdy je třeba dodat buňkám tkání větší množství kyslíku transportovaného pomocí hemoglobinu. Na druhé straně u osob dlouhodobě upoutaných na lůžko a při minimální tělesné aktivitě dostačují transportním potřebám kyslíku nižší hodnoty hemoglobinu 50 nebo 60 g/l. Přestože mnohá centra rozhodla o hodnotě hemoglobinu 90 g/l jako o hraniční hodnotě pro přijetí nebo odmítnutí chirurgického zákroku, na základě zkušeností s bezkrevní léčbou není přesvědčivých důkazů o tom, že hodnoty nad touto hranicí zajišťují bezpečnost operace a že nižší hodnoty přinášejí zvláštní chirurgické riziko. Není rozumné, aby byla pro stanovení většího nebo menšího operačního rizika vybrána svévolná čísla hodnot hemoglobinu v krvi. Zprávy z mnoha nemocnic v celém světě ukazují, že při dobré praktické edukaci lékařského personálu a při správném podávání bezkrevních preparátů a použití odpovídajících technologií je možné bezkrevní operace úspěšně provádět i při hodnotách hemoglobinu 20 nebo 30 g/l.

BEZKREVNÍ METODY, PROSTŘEDKY A TECHNIKY

V poskytování zdravotní péče bez použití dárcovské krve zaznamenává bezkrevní medicína a chirurgie neustálý pokrok. Bezkrevní medicína a chirurgie minimalizují pacientovy ztráty krve během lékařských intervencí a po nich s pomocí nejmodernějšího vybavení, vyspělé techniky a farmakologické léčby. Klinické studie ukazují na výhody těchto postupů, mezi které patří rychlejší zotavení a zkrácená doba hospitalizace, menší riziko infekce nebo jiných komplikací a snížení nákladů na léčbu. Použití bezkrevních postupů znamená, že jednotlivé kroky specializované péče na sebe koordinovaně navazují.

BEZKREVNÍ CHIRURGIE

Bezkrevní chirurgie znamená operování bez potřeby transfuze krve a je prováděna s minimálními ztrátami krve. Větší ztráty krve jsou častěji spojeny s „otevřenou chirurgií", při které jsou prováděny velké incize, poranění těla je tak větší a je obnažena větší plocha tkání, které krvácejí. Tento přístup ale umožňuje lékařům bez překážek přímo sledovat operační pole s určitými orgány. Otevřená chirurgie vyžaduje často delší dobu zotavení s častějšími závažnými pooperačními problémy. Bezkrevní chirurgie využívá především postupy miniinvazivní chirurgie, při které se poškození tkání minimalizuje.

Minimálně invazivní chirurgie

Minimálně invazivní chirurgie (také známá jako „chirurgie klíčovou dírkou") znamená, že se do těla provede jen několik otvorů. Jsou nutné jen malé incize, skrze které se zavádějí sondy, kamery a operační nástroje. Lékař může provádět chirurgické zákroky na určitých orgánech při jen minimálním poškození těla. Minimálně invazivní chirurgie používá tenké teleskopické nástroje zvané endoskopy, které jsou zaváděny přes malé incize. Endoskop je připojen k maličké kameře, která promítá obraz cílové tkáně na monitor na operačním sále. Přídatné malé incize mohou být provedeny blízko zavedení endoskopu a chirurg přes ně zavádí specializované chirurgické nástroje. Chirurg s těmito nástroji manipuluje a tak provádí operaci, aniž by přímo nahlížel do operačního pole. Během operace jsou velmi pečlivě používány různé chirurgické nástroje k zástavě krvácení. Ve srovnání s otevřenou chirurgií přináší minimálně invazivní chirurgie pro pacienty několik výhod: menší bolest, menší a více estetické jizvy, rychlejší zotavení a také snížení celkových nákladů na léčbu.

Robotická chirurgie

Robotickou chirurgii lze charakterizovat jako operace s využitím počítačem řízeného robotického systému. Výhodou této techniky je, že nevyžaduje přímý kontakt operatéra s pacientem, výrazně zvyšuje přesnost chirurgického výkonu (eliminuje třes rukou) a díky minimálnímu narušení pacientova těla (miniinvazivní technika) snižuje jeho operační trauma. Lékař má přitom zajištěn dokonalý trojrozměrný obraz, a operace tak probíhá s maximální efektivitou. Robotické operační systémy totiž umožňují provedení chirurgického zákroku v takové kvalitě a s takovou přesností, které není člověk, operatér, sám schopen dosáhnout. Navíc tyto systémy umožňují provádět chirurgický zákrok v místech, kde by byl klasickou chirurgickou nebo laparoskopickou technikou obtížně proveditelný. Pro pacienta je taková operace vysoce bezpečná. Na rozdíl od laparoskopických nástrojů, které nemají ohebné konce, jsou pracovní konce robotického „nářadí" v podstatě pohyblivé jako ruka a dá se s nimi tedy manipulovat i v jinak nepřístupných oblastech, dokonce i „za rohem". To je hlavní výhodou tohoto zařízení. Všechny pohyby jsou zpracovány počítačem tak, aby zpřesnily bezpečný pohyb chirurgických nástrojů v pacientově těle. To vše spolu s eliminací třesu chirurgových rukou přispívá k podstatnému snížení operačních rizik.

Minimálně invazivní a robotická chirurgie výrazně přispěla

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 171

k urychlení pokroku bezkrevní medicíny. Mnohé dlouholeté klasické transfuzní postoje, které byly nedotknutelnými zákony medicíny 20. století a kterých se lékaři slepě drželi, se staly pro moderní medicínu nepřijatelnými. Urychlený rozvoj bezkrevní medicíny zcela změnil postoj lékařů k transfuzní medicíně a zvláště ke krvi. Podávání krve v léčbě pacientů ztratilo svoji úlohu, kterou mělo během minulého století.

Následuje přehled hlavních postupů používaných při bezkrevní chirurgii. Lze je rozdělit do tří skupin:

1. předoperační příprava pacienta,
2. intraoperační postupy,
3. pooperační péče.

PŘEDOPERAČNÍ PŘÍPRAVA PACIENTA

Je zřejmé, že všechny chirurgické postupy ovlivňuje faktor času. Při akutních stavech musí lékař rychle zhodnotit celkový stav pacienta a stupeň ohrožení jeho života a rychle rozhodnout o krátké předoperační přípravě, protože chirurgický zákrok se musí provést neodkladně. Při plánované operaci je možné předoperační přípravě věnovat více času. Bezkrevní předoperační přípravou se rozumí částečné nebo úplné odstranění faktorů intraoperačního rizika krvácení, které může mít nepříznivý vliv na průběh operace. Tato příprava zahrnuje předoperační normalizaci hodnot a funkcí všech složek krve a funkce kardiovaskulárního a respiračního systému.

Úprava krevního obrazu

Pokud je nutná korekce anémie, pacient se předoperačně léčí rekombinantním erytropoetinem, který stimuluje kostní dřeň k tvorbě červených krvinek. Nezbytné je také podávání intravenózního železa s adekvátními vitaminovými preparáty. Tak se tvorba červených krvinek v kostní dřeni maximalizuje. Podobně syntetický G-CSF nebo GM-CSF jsou podávány proto, aby posílily tvorbu bílých krvinek. Interleukin-11 může podpořit uvolňování krevních destiček.

Rekombinantní hematopoetické faktory růstu, zrání a diferenciace krvinek

Pokrok bezkrevní medicíny je umožněn komputerizací medicínského vybavení a zaváděním technologií genetického inženýrství do lékařského výzkumu a farmakoterapeutických věd. Na konci 20. století výzkumy založené na technologii rekombinantních technik DNA ukázaly, že je možné syntetizovat různé stimulující substance, které mohou výrazně posílit aktivitu na buněčné úrovni. Mezi první syntetické stimulující substance, které v oblasti bezkrevní medicíny prokázaly své žádoucí vlastnosti, patří rekombinantní faktory hematopoézy. Hematopoetické růstové faktory jsou glykopeptidy, které stimulují růst, zrání a diferenciaci krvinek. Působí přes specifické receptory na membráně buněk a vylučují se parakrinně nebo endokrinně. Ve velmi krátké době bylo možné izolovat syntetické rekombinantní faktory pro erytropoézu, leukopoézu a trombopoézu. Tyto syntetické faktory růstu (erytropoetin, leukopoetin, trombopoetin), populárně nazvané poetiny, jsou stejně účinné jako endogenní humánní poetiny. Působením na kostní dřeň znatelně zvětšují produkci jednotlivých skupin krvinek. Růst a zrání erytrocytů jsou při podávání syntetického humánního rekombinantního erytropoetinu několikrát rychlejší ve srovnání s normální erytropoézou pod vlivem endogenního erytropoetinu.

Léčba erytropoetinem

Vzrůst červených krvinek je patrný ze zvýšení počtu retikulocytů od třetího dne léčby u neanemických pacientů, kteří jsou léčeni pomocí erytropoetinu a je u nich zajištěn dostatek železa. Ekvivalent jedné jednotky krve je vytvořen za sedm dní a ekvivalent pěti jednotek krve za 28 dní. Jestliže je potřeba u pacientů, kteří podstupují složité operace, např. ortopedickou výměnu kloubů, vytvořit ekvivalent tří až pěti jednotek krve, pak předoperační interval nezbytný pro dostatečnou stimulaci erytropoézy pomocí erytropoetinu se odhaduje na tři až čtyři týdny.

Podávání erytropoetinu pro zvýšení erytrocytární masy

Podávání erytropoetinu pro zvýšení erytrocytární masy vyžaduje mnohem větší dávky, než se používají pro pacienty na dialýze. Cílem je, aby se v co nejkratší době dosáhl maximální účinek, a tak se obvykle používají dávky 100–300 i.j./kg tělesné hmotnosti třikrát týdně. V případě slabého účinku se může dávka zvýšit až do 600 i.j./kg. Alternativní přístup je 40 000 i.j. jedenkrát týdně. Podávání je třeba přerušit, pokud je vzrůst hematokritu více než 6 % nebo se dosáhne hodnoty 48 %. Jednou z nejčastějších příčin slabé odpovědi pacienta na léčbu je nedostatek železa. Nedostatek železa je buď absolutní, kdy jsou tělesné rezervy vyčerpány, nebo funkční, kdy v těle existuje nedostatečné, nebo naopak velké množství železa, které se však nemůže dostatečně rychle uvolnit, aby uspokojilo potřeby kostní dřeně.

Mezi nežádoucí účinky léčby erytropoetinem patří trombóza, hypertenze a izolovaná aplazie červené řady. Tato poslední komplikace je hlavně vázána na intravenózní podání epoetinu alfa a nastává z důvodu tvorby protilátek proti erytropoetinu. Nová varianta erytropoetinu darbepoetin má četné přednosti proti klasickým variantám. Třikrát delší poločas životnosti ho dovoluje podávat jednou týdně při menších nežádoucích účincích a při nižší ceně. Dosavadní studie ukázaly i menší četnost tvorby protilátek při výskytu izolované aplazie červené řady.

Směrnice pro podávání kombinace rekombinantního humánního erytropoetinu a preparátů železa

1. Cílem je zvětšit erytrocytární masu a v co nejkratší době dosáhnout maximálního výsledku.
2. Používají se dávky 100–300 i.j./kg t.h. třikrát týdně s.c.
3. Při nízkém efektu se dávka zvýší na 450, respektive 600–900 i.j./kg t.h. třikrát týdně s.c.
4. Alternativní postup je 50 000–60 000 jednotek jednou týdně s.c.
5. Podávání je třeba přerušit, když je vzrůst hematokritu více než 6 %, nebo se dosáhne hodnoty hematokritu 48 %.

Nedostatek železa je nejčastějším důvodem slabé odpovědi pacienta na léčbu erytropoetinem:

1. absolutní nedostatek železa – tělesné zásoby jsou vyčerpané;

2. funkční nedostatek železa – nedostatečné nebo velké množství železa uloženého v zásobách, které se ale nemohou dostatečně rychle uvolnit, aby uspokojily potřeby kostní dřeně;

3. absolutní nebo funkční nedostatek železa vyžaduje doplnění železa, aby se dosáhlo maximálního účinku léčby erytropoetinem.

Železo se může podávat perorálně nebo intravenózně:

1. dávkování preparátů perorálního železa: 100–300 mg denní dávka;

2. dávkování i.v. železa: 200–300 mg každý 2. den v infuzi 100 mg Fe/100 ml fyziologického roztoku
   – vzrůst koncentrace hemoglobinu o 10 g/l je dosaženo za 7–10 dní,
   – vzrůst koncentrace hemoglobinu o 30 g/l je dosaženo za 15–20 dní,
   – normalizace koncentrace hemoglobinu 120 g/l je dosaženo za 30 dní;

3. kombinace erytropoetinu a intravenózního železa má přednost;

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 172

4. pacienti s normálními zásobami železa mají užitek z intravenózního podání železa během léčby erytropoetinem.

Přednosti léčby anémie rekombinantním humánním erytropoetinem

1. U 50–70 % pacientů dochází k vzrůstu koncentrace hemoglobinu.
2. Erytropoetin a intravenózní železo významně snižují podávání transfuzí krve.
3. Významně přispívá ke zlepšení kvality života.
4. Dobrá snášenlivost (erytropoetin a intravenózní železo).

Tolerance anémie

I když se hodnota hemoglobinu jako prahu pro podání transfuze během let posunula směrem dolů, jednoznačná kritéria pro podání transfuze červených krvinek stále chybějí. Původně byla jako práh pro podání transfuze svévolně stanovena hodnota hemoglobinu 100 g/l. Tato praxe stále pokračuje, přestože studie v posledních letech ukazují, že pacienti jsou schopni tolerovat nižší hladiny hemoglobinu, než se původně věřilo. V poslední době se prokázalo, že restrikční transfuzní strategie (hladina hemoglobinu mezi 70 a 90 g/l) je u kriticky nemocných bezpečná stejně jako liberální transfuzní strategie (hladina hemoglobinu mezi 100 a 120 g/l), s výjimkou pacientů s ischemickou chorobou srdeční.

Kontrola hladiny hemoglobinu

Pokud vyšetření krve těsně před plánovanou (ne akutní) operací ukáže, že hladina hemoglobinu je nižší než 100 g/l, chirurgický tým se může rozhodnout operaci odložit. Odklad o několik týdnů dovolí, aby se hemoglobin dostal na optimální hladinu.

Přerušení užívání některých léků

Pokud se předoperačně zjistí poruchy koagulace, je třeba vysadit léky, které brání normální hemostáze, a doplnit srážlivé faktorů, které jsou funkčně nedostatečné.

Je známo, že kyselina acetylosalicylová, ibuprofen a jiné nesteroidní protizánětlivé léky, antikoagulancia, vitamin E, bylinné přípravky obsahující česnek nebo *Ginkgo biloba* nepříznivě ovlivňují srážení krve. Proto je třeba tyto léky 7–15 dní před operací přestat užívat.

INTRAOPERAČNÍ POSTUPY V BEZKREVNÍ CHIRURGII

Efektivní hemostáza je základním předpokladem šetření krví při chirurgických zákrocích. Použití hemostatických operačních nástrojů je při úsilí o snížení krvácení při operaci nezbytné. Většina se jich používá jak v otevřené chirurgii, tak v minimálně invazivní chirurgii. Při zručnosti a při zkušenostech s používáním těchto hemostatických technik se krvácení snižuje, umožňuje se lepší přehlednost tkání v operačním poli a přístup k nim. Hlavním cílem bezkrevních operačních postupů je vyhnout se co nejvíce ztrátám krve. Pokud je krev již z těla ztracena, je nutné zajistit, aby se intraoperačně ztracená krev zpět pacientovi vrátila (*Cell Saver*).

Chirurgické techniky

Bezkrevní chirurgie nemůže být úspěšně provedena, pokud se na operačním sále nepoužívá pečlivá a precizní chirurgická technika. U pacientů s normální koagulací tak může být provedena většina chirurgických zákroků bez transfuze krve.

Zachování hemostázy

Hemostáza nebo prevence krvácení je v bezkrevní chirurgii důležitým faktorem. Zatímco mnoho lékařů jednoduše používá hrubý tlak a elektrokauter, existují ještě další různé nástroje pro šetření krví, které jsou zatím používány méně často – např. koagulátor argonovým paprskem a harmonický skalpel. Specializované přípravky pro rozsáhlá poranění, např. kolagenové polštářky, fibrinová lepidla a trombinové prášky, jsou účinnějšími hemostatickými prostředky než jen jednoduchá gáza. Antifibrinolytika jako kyselina aminokapronová a tranexamová krvácení omezují a použití dalších přípravků, např. aprotininu a desmopresinu, hraje také svoji úlohu při vyhýbání se krevním transfuzím.

Hemostatické preparáty

Vzhledem k tomu, že primární úlohou chirurga operatéra v perioperační léčbě je dosažení úplného zastavení krvácení a udržení efektivní hemostázy, zvýšila se efektivita bezkrevních postupů, když se na trhu objevila tkáňová lokální hemostatika a hemostatické preparáty pro celkové podání. Pro většinu chirurgických zákroků na otevřeném srdci je nevyhnutelné použití systému pro mimotělní oběh, který nevykazuje kompenzační funkci endotelu, čímž je znemožněno udržování rovnováhy mezi aktivátory a inhibitory hemostázy. To může mít za následek zvýšení perioperačního a pooperačního krvácení, a proto je často zapotřebí chirurgické reintervence pro zastavení krvácení. Složité operace na srdci s podáním transfuze alogenní krve ale zvyšují riziko zánětu, morbiditu, délku pobytu v nemocnici a celkovou cenu operace a léčby. Proto je prioritou vyhnout se perioperačnímu podání transfuze krve a použít pro snížení nebo zastavení krvácení všechny způsoby autotransfuze krve a podávání farmakologických preparátů. Z preparátů pro profylaxi krvácení se zvláště zdůrazňují antifibrinolytika (přírodní: aprotinin; syntetická: kyselina aminokapronová nebo tranexamová) a v určitých situacích také analogy vazopresinu – desmopresin. Vedle nich se dnes při extrémním krvácení po operaci na srdci a artériích (např. aneuryzma torako-abdominální aorty) také podává rekombinantní faktor VIIa.

Rekombinantní faktor VIIa

Rekombinantní faktor VIIa se v posledních letech používá u pacientů s těžkými získanými koagulačními defekty nebo u pacientů s krvácením, které se konvenčním způsobem léčby nepodařilo zastavit. Dnes existují uveřejněné případy účinně zastaveného krvácení podáváním rFVIIa u vitálně nebezpečných krvácení vyvolaných různými patologickými procesy.

Rekombinantní faktor VIIa zrychluje tvorbu trombinu při krvácení jak u pacientů s hemofilií a s protilátkami, tak u pacientů s trombocytopenií, trombocytopatií a jinými patologickými stavy těžkého krvácení bez předchozí koagulopatie. I když je potenciálně trombotický, dosavadní zkušenosti s jeho podáváním ukazují, že se jedná o bezpečný a účinný lék.

Rekombinantní faktor VIIa je používán také k léčbě krvácení při mnoha jiných poruchách, když konvenční terapie selhala: onemocnění jater, intrakraniální krvácení, při předávkování warfarinem, v traumatologii, v abdominální chirurgii, v kardiochirurgii, v urologii, při masivním krvácení.

Dávkování rFVIIa

Vzhledem k nedostatku specifických laboratorních vyšetření ke sledování účinku rFVIIa byly počáteční dávky zvoleny na základě subjektivního hodnocení reakce pacienta, tedy sledování zastavení krvácení. V různých studiích byly úspěšně použity dávky 35, 70, 90, 120 i 300 μg/kg tělesné hmotnosti u pacientů s hemofilií A a B s a bez inhibitorů.

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 173

rFVIIa by měl být podán okamžitě po začátku krvácivé příhody. V současnosti se uvádí jako doporučená počáteční dávka, podaná intravenózní bolusovou injekcí, 90 μg na kilogram tělesné hmotnosti. Následné injekce mohou být opakovány ve stejné dávce jako počáteční dávka. Trvání léčby a interval mezi injekcemi může být různý podle závažnosti krvácení nebo invazivních procedur a chirurgických operací.

Obecně současné klinické zkušenosti neodůvodňují odlišné dávkování u dětí a dospělých, přestože děti mají rychlejší clearance než dospělí. Nicméně, aby se dosáhlo podobné koncentrace v plazmě jako u dospělých pacientů, může z těchto důvodů být potřeba podávat pediatrickým pacientům vyšší dávky rFVIIa. Dávkovací interval je iniciálně 2–3 hodiny do zástavy krvácení. Je-li zapotřebí další léčba, dávkovací interval se může postupně prodlužovat až do zástavy krvácení na každých 4, 6, 8 nebo 12 hodin po dobu, po kterou je léčba považována za indikovanou.

Potřebné dávky se musí určovat podle závažnosti krvácivého stavu a klinické odpovědi na podání rFVIIa. Po podání rFVIIa se protrombinový čas (PT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) jeví kratší, ačkoliv nebyly demonstrovány žádné korelace mezi PT a aPTT a klinickou účinností rFVIIa.

Použití rFVIIa k léčbě nezvládnuté hemoragie je v určitých indikacích odůvodněno. Nicméně rFVIIa by měl být používán jen jako přídavná léčba k chirurgické zástavě krvácení (a/nebo embolizaci) a jen tehdy, pokud všechny pokusy k zastavení krvácení selhaly.

Léčba s rFVIIa má některé výhodné účinky při krevních ztrátách. Rizika krevních transfuzí byla dostatečně prokázána a všeobecně bychom se jim měli vyhýbat. V situacích, kdy je krevní transfuze nedostupná nebo se považuje za příliš riskantní, je léčba pomocí rFVIIa opodstatněná, pokud by nepodání rFVIIa vedlo pravděpodobně ke smrti.

Léčba s rFVIIa je obecně velmi dobře snášena, a to s dobrým profilem bezpečnosti a relativně malým výskytem trombembolických příhod.

TYPY BEZKREVNÍCH OPERACÍ

Pomocí bezkrevních postupů může být léčena široká škála patologických stavů. Existují například způsoby, jak provést následující typy operací bez použití krevních transfuzí:

1. operace na otevřeném srdci u dospělých a dětí
2. cévní chirurgie
3. totální náhrada kyčelního a kolenního kloubu
4. odstranění prostaty a jiné typy operací na močovém traktu
5. hysterektomie
6. operace aneuryzmat
7. neurochirurgie (včetně odstranění mozkového nádoru)
8. transplantace jater a jiné transplantace
9. chirurgie traumat (např. ruptura sleziny)
10. chirurgie nádorů
11. neonatální a pediatrická chirurgie
12. gynekologická a urologická chirurgie

Typy endoskopických výkonů

Při laparoskopii je do břicha velmi malým otvorem zavedena videokamera, a operatér se tak může dívat do břicha přímo přes kameru nebo sleduje obraz přenášený na monitor. Jinými malými incizemi se zavádějí chirurgické nástroje a retraktory, pomocí kterých chirurg operaci provádí. Tyto klíčové dírky mnohem méně krvácejí než tradiční velké incize při otevřených abdominálních operacích. Nicméně tyto metody nelze použít vždy a musí být dopředu konzultovány s chirurgem.

Jiné formy endoskopie zahrnují použití kamer, které putují skrz různé části těla za účelem vyšetření, biopsie nebo chirurgické léčby různých stavů.

Některé typy endoskopie mohou být použity k dosažení následujících tkání:

1. bronchoskopie (průdušky, plíce)
2. kolonoskopie/sigmoidoskopie (tlusté střevo)
3. gastroskopie (žaludek, tenké střevo)
4. hysteroskopie (děloha)
5. cystoskopie (močový měchýř)
6. ureteroskopie (močovod)
7. artroskopie (klouby)
8. kolposkopie (vagina, cervix)

TECHNIKY ANESTEZIE

Použití řízené hypotenzní anestezie, udržování normotermie, sběr krve a tolerance normovolemické anémie jsou jen některé z postupů, které mají vliv na snížení chirurgických ztrát krve. Každá z těchto technik ke snížení krvácení významně přispívá. Anesteziolog také podává léky, které snižují krevní tlak pacienta, a tak jsou ztráty krve v exponovaných místech menší.

Akutní normovolemická hemodiluce (ANH)

Při akutní normovolemické hemodiluci se cirkulující krev, která se z krevního řečiště odebere, nahradí roztoky krystaloidů nebo koloidů, pomocí kterých se udržuje normální celkový objem krve. Krev, která je uložena v blízkosti pacienta na operačním sále, se znovu vrací do krevního oběhu během operace nebo po operaci. Žádoucím účinkem akutní normovolemické hemodiluce je snížení viskozity krve a snížení ztrát červených krvinek v jednotce ztracené krve. Předností metody akutní hemodiluce je, že odebraná a reinfundovaná plná krev si zachovává svoje imunologické, termoregulační a přenosové vlastnosti. Tak je zachována schopnost hemoglobinu uvnitř červených krvinek vázat a přenášet kyslík. Perioperačně se využije žádoucí množství trombocytů, koagulačních faktorů a 2,3-difosfoglycerátu, které si plně zachovávají svoje funkce. Akutní normovolemická hemodiluce se může použít při mnohých chirurgických operacích včetně kardiochirurgie, vaskulární chirurgie, ortopedie, gynekologie, ORL, stomatochirurgie, při resekci jater, v urologii a dětské chirurgii.

Sběr krve – Cell Salvage

Tento postup se využívá při složitých bezkrevních chirurgických zákrocích. Krev je z operačního pole odsávána do přístroje, kde se mísí s antikoagulancii, např. heparinem, který je však před vrácením krve pacientovi odstraněn, a nepůsobí tedy poruchy srážení. Tento postup umožňuje sběr červených krvinek, ale odčerpává z krve zachycené krevní destičky a koagulační faktory, a tak jeho použití u pacientů s významnými ztrátami krve může vést ke koagulopatii. Tato technika je typicky používána během čisté chirurgie bez maligních tumorů; nicméně některé zprávy naznačují, že je možné ji bezpečně použít i u pacientů s tumory za předpokladu, že tumor není v kontaktu s normálními tkáněmi a že se použije depleční filtr. Sběr krve by se neměl používat u pacientů se závažnou infekcí, protože bakterie není možné zcela odstranit.

ROZTOKY DOPLŇUJÍCÍ OBJEM

Udržování intravaskulárního objemu je při akutním krvácení životně důležité. Pacienti se mohou adaptovat na vážnou ztrátu krve, jen pokud je cirkulující objem tekutin zachován. Nadměrné podání tekutin může způsobit poruchu tvorby koagul a zesílení hemoragie, a tím může úmrtnost vzrůstat. Roztoky doplňující objem jsou syntetické roz-

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 174

toky, které mohou být podávány jako dočasné náhrady objemu krve a které udržují krevní tlak a zlepšují cirkulaci. Mohou se okamžitě podávat každému pacientovi bez ohledu na jeho krevní skupinu, a to zvláště v kritických situacích bez čekání na výsledky zkoušky kompatibility krve, která je nutná při každém podání transfuze krve. Riziko přenosu původců nakažlivých onemocnění je zcela vyloučeno. K udržení normálního objemu se používá troj- až čtyřnásobný objem krevních ztrát.

Léčba krystaloidy

Konvenční krystaloidy jsou tekutiny, které obsahují kombinaci vody a elektrolytů. Buď se jejich elektrolytové složení se blíží plazmě, nebo je jejich celková osmolalita podobná plazmě. Roztoky obsahující méně elektrolytů, než je koncentrace elektrolytů v Ringer-laktátu, nejsou intraoperačně často používány. Pokud je podán roztok 5% dextrózy bez elektrolytů, zůstane intravaskulárně méně než 10%. Asi dvě třetiny jsou přesunuty do intracelulárního prostoru, intravaskulární náhrada objemu je tedy minimální a objevuje se buněčný edém. Podání čisté vody způsobuje pokles intersticiální elektrolytové koncentrace v séru (diluční efekt) a může vést k symptomatické hyponatrémii. Když jsou podány roztoky jako 0,2% nebo 0,45% roztok soli, objeví se podobná, i když méně výrazná redistribuce tekutin. Proto izotonické solné roztoky s koncentrací sodíku 130 mmol/l nebo více se normálně používají při velkých operacích, při kterých se očekává velká ztráta krve.

Léčba koloidy

Z koloidů jsou běžně používány albumin, hydroxyetyl škrob (HES, známý také jako hetastarch), pentastarch a dextran. Molekuly koloidů jsou dostatečně velké, takže v podstatě nepřekračují kapilární membránu. Většina podaných koloidů zůstává intravaskulárně, kromě podání u stavů s porušenou permeabilitou cév.

UMĚLÉ PŘENAŠEČE KYSLÍKU

Mezi potenciální výhody umělých přenašečů kyslíku patří absence imunizujících buněčných membrán, prodloužená doba skladovatelnosti při pokojové teplotě a vyloučení možnosti přenosu infekce. Možnými nevýhodami může být interference některých laboratorních vyšetření, relativně krátká doba životnosti v oběhu (24–48 hod.), vazokonstrikce vyvolaná oxidem dusičným a gastrointestinální potíže.

Umělé přenašeče kyslíku lze s výhodou použít společně s akutní normovolemickou hemodilucí. Výhody tohoto postupu jsou trojí:

1. Po té, co je syntetický přenašeč kyslíku vyloučen z organismu, je nahrazen hemoglobinem z krve odebrané při ANH.
2. Použití umělých přenašečů kyslíku dovoluje použití více agresivní hemodiluce s nižší cílovou hladinou hemoglobinu, než by jinak mohla být tolerována.
3. Roztoky umělých přenašečů kyslíku mohou posloužit při krevních ztrátách jako roztok doplňující objem.

V bezkrevní léčbě je vitálně důležité se při dobré kontrole hemostázy vyhnout hypoxii tkání, čehož se může dosáhnout podáváním syntetických přenašečů kyslíku. Rozdělují se na dvě hlavní skupiny: perfluorokarbony a deriváty hemoglobinu.

Perfluorokarbony

Perfluorokarbony jsou biochemicky inertní, stabilní tekutiny s vysokým stupněm rozpustnosti pro oxid uhličitý a kyslík. Množství těchto rozpuštěných plynů je přímo úměrné parciálnímu tlaku kyslíku, se kterým je tekutina v rovnováze. Perfluorokarbony přenášejí a uvolňují kyslík cestou fyzikální rozpustnosti a ne vazbou na molekulu hemoglobinu. Nenapodobují funkce hemoglobinu a slouží jen jako přenašeči kyslíku. Protože kyslík není vázán, je množství uvolněného kyslíku ve tkáních vysoké. I když perfluorokarbony nemohou být označeny jako úplné „náhražky krve“, mohou přinést v léčbě různých stavů mnoho dobrého. Použití syntetických přenašečů kyslíku je indikováno při mnoha stavech pro zajištění přenosu kyslíku, např. v chirurgii na otevřeném srdci. Takové použití zlepšuje srdeční oxygenaci, stav metabolismu tkání a zrychluje zotavení srdce po operaci.

Deriváty hemoglobinu

Jako umělý přenašeč kyslíku s vylepšenými funkčními vlastnostmi byl vyroben chemicky modifikovaný, „kros-linkovaný“ hemoglobin. Deoxygenovaný hemoglobin o vysoké čistotě je konjugován a je schopen vázat kyslík. Je kompatibilní s krevní plazmou a může být použit jako přenašeč kyslíku. Pokud jsou přenašeče kyslíku rozdělené na frakce o nízké molekulové hmotnosti, lze je použít jako roztoky doplňující objem a rozdělené na frakce o vysoké molekulové hmotnosti při léčbě stavů s nedostatkem kyslíku.

ROZDĚLENÍ BEZKREVNÍCH PROSTŘEDKŮ, METOD A TECHNIK

1. prostředky a techniky pro lokalizování a zastavení vnitřního krvácení:
elektrokauterizace, Ligasure vessel sealing system, laserový nůž, koagulátor argonovým paprskem, gama nůž, mikrovlnný skalpel, Shawův hemostatický skalpel, endoskop, arteriální embolizace, tkáňová adhesiva;

2. prostředky a techniky pro zabránění vnějšího krvácení:
přímý tlak, sáčky s ledem, elevace částí těla nad rovinu srdce, hemostatické prostředky, operační hemostáza, turnikety;

3. prostředky a techniky pro zabránění oběhového kolapsu:
Trendelenburgova antišoková poloha, antišokové kalhoty, odpovídající náhrada objemu poté, co je krvácení zastaveno;

4. chirurgické zákroky a anesteziologické techniky pro zvládnutí chirurgického krvácení:
hypotenzní anestézie, indukovaná hypotermie, intraoperační hemodiluce, hypervolemická hemodiluce, intraoperační sběr a reinfuze krve – *Cell Saver*, mechanické uzavírání cév, snižování průtoku krve kůží, zajištění hemostázy, předoperační plánování – rozšířený chirurgický tým, minimální doba chirurgického zákroku, polohování pacienta při operaci, rozdělení složitých operací;

5. diagnosticko-technické prostředky pro zajištění oxygenace a mikroanalytická technologie odběrů vzorků krve:
transkutánní pulzní oxymetr, kapnometr, pediatrické vybavení pro odběr vzorků krve, více vyšetření z jednoho vzorku – plánování dopředu;

6. roztoky doplňující objem:
krystaloidy: Ringer-laktát, fyziologický roztok, hypertonický roztok soli
koloidy: dextran, želatina, škroby
perfluorokarbony

7. hemostatika:
místní: zhoustnutá pěna, oxidovaná celulóza, kolagenová houba
celková: desmopresin, kyselina aminokapronová, kyselina

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 175

tranexamová, vazopresin, aprotinin, konjugované estrogeny, vitamin K, rekombinantní faktor VIIa, VIII a IX;

8. terapeutické prostředky a metody prevence anémie:
zastavit každé krvácení, oxygenace, udržování intravaskulárního objemu, intravenózní železo, kyselina listová, vitamín B_{12}, vitamin C, erytropoetin, doplňky výživy, interleukin-11, perfluorokarbony, rekombinantní faktory růstu kolonií granulocytů a růstu kmenových buněk, léčba hyperbarickým kyslíkem.

POOPERAČNÍ PÉČE

Pooperační péče o pacienta používá mnohé předoperační postupy a metody s cílem, aby se zlepšil a normalizoval pooperační stav pacienta. Všechny intraoperačně narušené ukazatele vitálních funkcí organismu musí být korigovány. Důraz se klade na fyziologickou normalizaci léčeného orgánu a ukazatelů jeho funkce. Pozorně sleduje pooperační stav funkce krevních složek a koagulačního systému, které se úspěšně vracejí do normálního stavu za pomoci podávání růstových faktorů erytropoézy a rekombinantních koagulačních faktorů. Kontroluje se neporušenost oběhového cévního systému a stupeň oxygenace organismu. Mezi metody důležité v bezprostředním pooperačním období patří svědomitá ostražitost ke každému krvácení, adekvátní oxygenace, omezení flebotomií pro laboratorní vyšetření krve, pooperační cell-salvage, farmakologické posílení hemostázy, vyhýbání se hypertenzi, tolerance normovolemické anémie a velmi opatrné podávání antikoagulancií a protidestičkových léků.

Pooperační péče a zotavení pacientů, kterým při operaci nebyla podána transfuze krve, je obvykle jednodušší, rychlejší a s méně komplikacemi než u pacientů, kteří transfuzi dostali. Proč? Přestože bezkrevní techniky vyžadují často více činností, jejich přednost je v tom, že se nevyskytnou nežádoucí potransfuzní reakce a komplikace. Více než 30 % krevních transfuzí v intenzivní péči je následkem krevních ztrát z vyšetření krve. Proto odběry krve by měly být omezeny na nezbytné minimum a prováděny s pediatrickým vybavením.

Pooperační péče o pacienty s pooperační anémií

U pacientů s akutní pooperační anémií by mělo být úsilí zaměřeno na minimalizaci spotřeby kyslíku a zlepšení uvolňování kyslíku. Toho může být dosaženo použitím některých z následujících postupů:

1. zvýšit srdeční výdej,
2. zachovat intravaskulární objem,
3. doplnění kyslíku (může být nutná mechanická ventilace),
4. odpočinek na lůžku a sedace,
5. zvládání horečky a zimnice,
6. zvýšení počtu červených krvinek použitím erytropoetinu a doplněním železa,
7. použití přístrojů pro sběr krve.

Pooperační postupy šetřící krví

1. pečlivé monitorování hladiny kyslíku v krvi,
2. věnování pozornosti náležité výživě,
3. podání léků a vitamínů k posílení tvorby krve,
4. udržování řádného objemu tekutin,
5. prevence hypotermie,
6. použití technik mikrovzorkování pro laboratorní vyšetření krve,
7. udržování vysoké hladiny kyslíku v krvi (např. použití hyperbarické komory, která umožňuje pacientovi dýchat přetlakový kyslík),
8. vrácení krve pacientovi, která byla sebrána z drénů,
9. podpora dobrého hojení ran,
10. vysoký práh tolerance k očekávané anémii,
11. ostražité sledování, rychlá reakce na neobvyklé krvácení a nízký práh pro reoperaci, jestliže je nezbytná k zástavě vnitřního krvácení.

Zkratky
ANH – akutní normovolemická hemodiluce
aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas
RFVIIa – rekombinantní faktor VIIa
PT – protrombinový čas

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 176

Speciální sdělení

Léčba závislosti na kanabinoidech

Nešpor K.
Psychiatrická léčebna Bohnice a Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

SOUHRN

Závislost na kanabinoidech je vzhledem k rozšířenosti drogy v populaci častá a lze očekávat její další nárůst. Podobně jako z jiných návykových látek i zde je užitečná krátká intervence. Ta zahrnuje posilování motivace, poradenství, kognitivně-behaviorální terapii, svépomocné materiály, modifikaci životního stylu a intervenci na úrovni rodiny. Podobné postupy se používají i při komplexní léčbě, ale ve větší intenzitě. Zmiňujeme se také o léčbě psychiatrických komplikací při zneužívání marihuany.
Klíčová slova: závislost, marihuana, krátká intervence.

SUMMARY

Nešpor K. Treatment of marijuana dependence

Marijuana abuse and dependence are common a further increase can be expected in the Czech Republic. Brief intervention is used. It includes motivation enhancement, counseling, cognitive-behavioral therapy, self-help tools, life-style modification and some kind of family therapy. Similar methods are used in more intensive therapy. The management of psychiatric complications is also mentioned.
Key words: dependence, marijuana, addiction brief intervention. *Ne.*

Čas Lék čes 2009; 148: 176–178.

KRÁTCE O ZÁVISLOSTI NA KANABINOIDECH

Kritéria pro závislost na této skupině látek jsou stejná jako u jiných drog. Účinná látka z konopí (THC) se hromadí v tukové tkáni, proto při abstinenci hladina THC klesá pomalu, neobjevuje většinou těžký odvykací stav. Odvykací syndrom se ale objevit může. Typicky lze pozorovat zvyšování tolerance, craving (bažení) po droze, zhoršené sebeovládání ve vztahu k ní, zanedbávání jiných zájmů kvůli droze a pokračování navzdory nepříznivým následkům (např. onemocnění respiračního systému nebo zhoršování psychického stavu). Jak známo, k diagnóze závislosti postačují tři ze šesti uvedených znaků v průběhu jednoho roku.

Někteří závislí zneužívají drogu denně, takže jsou pak neustále pod jejím vlivem. Poruchy paměti u kuřáků konopí jsou při abstinenci patrně reverzibilní. Řada závislých ovšem téměř neabstinuje, takže duševní výkonnost bývá hluboko pod jejich možnostmi. V jedené studii uvedli závislí na kanabinoidech v 70 % negativní efekt drogy na jejich sociální život, v 81 % na tělesné zdraví, v 60 % na duševní zdraví, v 90 % na poznávací schopnosti, v 91 % na paměť a v 79 % na kariéru (1). Fergusson a Boden (2) uvádějí, že vysoké dávky kanabinoidů v dospívání souvisejí s horším prospěchem v pozdějších letech, s častějším čerpáním sociální podpory a nezaměstnaností, horšími vztahy a nižší životní spokojeností. Chroničtí uživatelé konopí představují riziko zvláště v některých povoláních, jako např. řidiči kamionů, zdravotní sestry, farmaceuté, elektrikáři (3). V jedné studii byla detekce účinné látky z konopí u řidičů spojena s 3,2× vyšším rizikem dopravní nehody. Toto riziko se ještě zvyšovalo při vyšších hladinách a samozřejmě také při kombinaci s alkoholem.

Z těch, kdo mají zkušenost s marihuanou, si vytvoří v průběhu deseti let závislost na ni kolem 8 % (4). Jestliže jsou tato data validní i pro Českou republiku, lze očekávat nárůst závislosti na kanabinoidech, protože zkušenost s marihuanou u dospívajících ve věku 16 let činila podle studie ESPAD z roku 2007 plných 45,1 % (5), a patří tedy k nejvyšším na světě.

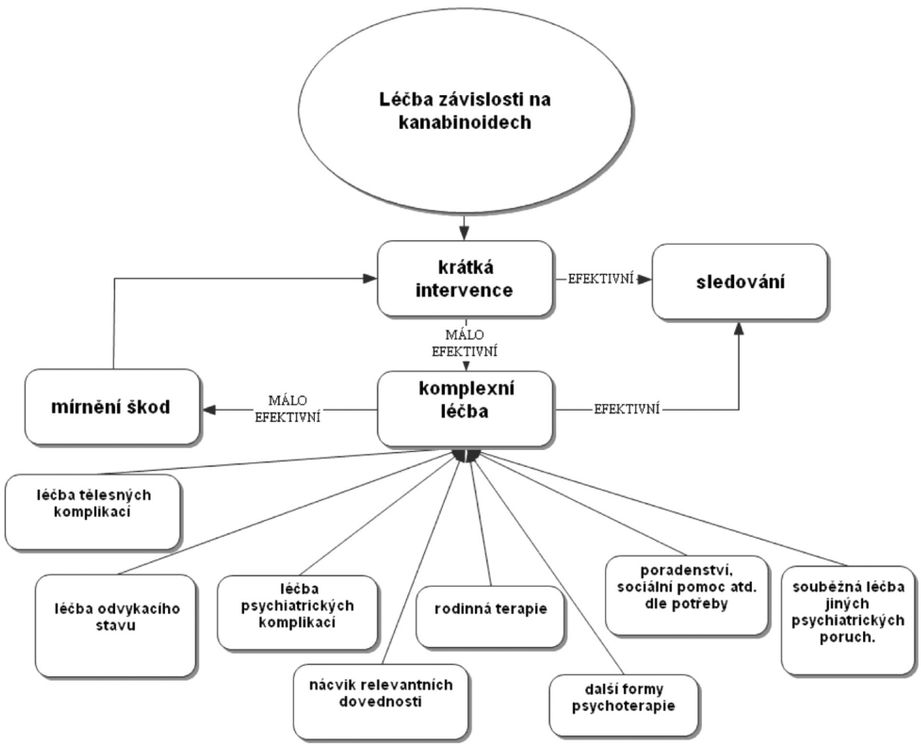
KRÁTKÁ INTERVENCE

Při krátké intervenci pro zneužívání kanabinoidů a závislost na nich se používají podobné postupy jako u jiných návykových nemocí, např. posilování motivace (6), poradenství a doporučení abstinovat (7), kognitivně-behaviorální terapie, svépomocné tištěné materiály (8), modifikace životního stylu a krátká intervence na úrovni rodiny (9). Tyto strategie se často kombinují. Doporučíme také abstinenci vůči alkoholu a jiným návykovým látkám, protože intoxikace jednou látku může vést k recidivě závislosti na druhé.

Příklad krátké intervence: „Z toho, co jste řekl, vyplý-

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Karel Nešpor, CSc.
Psychiatrická léčebna Bohnice a Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví
181 02 Praha 8, Ústavní 91
fax: +420 284 016 279, e-mail: nespor.k@seznam.cz

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 177



Obr. 1. Léčba závislosti na kanabinoidech

vá, že se v podledních letech zhoršil váš duševní strav i výkonnost. Souvisí to se zneužíváním marihuany. Navrhuji, abyste měsíc od marihuany úplně abstinoval. Pak společně zhodnotíme pozitivní změny, k nimž u vás dojde."

KOMPLEXNÍ LÉČBA

Hranice mezi krátkou intervencí a léčbou není ostrá, při léčbě se používají podobné postupy, ale ve větší intenzitě a po delší dobu. Hospitalizace bývá nutná, pokud pacient nezvládá problém ambulantně a o ústavní léčbu požádá. Ústavní léčbu doporučíme i v případě psychotických poruch vyvolaných kanabionoidy, při nichž je postižený nebezpečný sobě nebo okolí.

Léčba tělesných komplikací

Objevují se oslabení odolnosti vůči infekcím, onemocnění dýchacího systému, poškození plodu, nádorová onemocnění a častější úrazy. Tepová frekvence se krátce po vykouření marihuanové cigarety zvyšuje až 2× a riziko srdečního infarktu se krátkodobě zvýší téměř 5× (10). Případné tělesné komplikace je třeba diagnostikovat a léčit.

Léčba odvykacího stavu

Odvykací stav po konopí bývá relativně slabý. U těch, kteří zneužívali drogu denně, se ale často objevují po vysazení následující obtíže: úzkost, deprese, podrážděnost, craving (bažení), poruchy spánku, děsivé sny, emoční labilita, pocení rukou zahlenění, třesy a závratě a nechutenství. V léčbě by snad mohl být užitečný u nás neregistrovaný nefazodon, ale ne např. bupropion, který obtíže zhoršuje (3). Materiály svépomocné organizace Marijuana Anonymus doporučují horké koupele, přijímat dostatek vody, zvláště vhodná je prý šťáva z brusinek, při silném pocení je třeba doplňovat draslík. K potravinám s vysokým obsahem draslíku patří například melouny, citrusy, listová zelenina a rajčata. Při poruchách trávení je vhodné omezit obsah tuků v potravě. V případě třesů a nespavosti nepít nic, co obsahuje kofein. Při nespavosti může pomoci teplé mléko před spaním. Přiměřené tělesné cvičení mírní deprese a jiné negativní emoce a příznivě ovlivňuje i tělesný stav (11).

Léčba psychiatrických komplikací

Stavy úzkosti a paniky při intoxikaci obvykle rychle odezní, postačuje klidné prostředí a vlídný dohled dalšími osobami pro případ, že by se objevilo nebezpečné jednání. Psychotické poruchy vyvolané kanabionoidy vyžadují zpravidla léčbu antipsychotiky do odeznění obtíží. Volíme modernější antipsychotika, která mají méně vedlejších účinků. Například olanzapin byl v této indikaci stejně účinný jako haloperidol, ale měl méně vedlejší účinků (12). Risperidon měl v této indikaci srovnatelné účinky s olanzapinem (13).

Nácvik relevantních dovedností

Může zahrnovat například nácvik odmítání, dobrou organizaci času a jeho kvalitní trávení, dovednosti rozhodování, relaxační dovednosti, nácvik vhodných tělesných cvičení apod. Tato oblast se do jisté míry překrývá s kognitivně-behaviorální terapií.

Rodinná terapie

Závislí na kanabinoidech bývají lidé mladšího věku, proto se často používá rodinná terapie s rodiči (14). To je užitečné už proto, že rodina většinou disponuje významnými motivačními nástroji.

Další formy psychoterapie

Využívá se řada postupů, zejména posilování motivace a kognitivně behaviorální terapie (15). Ty jsou efektivní v porovnání se stavem bez léčby, nelze však prokázat, že by některý ze zmíněných postupů byl účinnější než jiné. Výjimkou by mohla být technika „contingency management", kdy se při negativním toxikologickém nálezu v moči poskytují léčeným poukázky či jiné výhody (16).

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 178

Sociální pomoc, poradenství

Podle potřeby se může jednat o poradenství při péči zdraví, vzdělání, v právních záležitostech apod.

Léčba souběžných psychiatrických poruch (tzv. duální diagnózy)

Taková léčba je nutná, sama o sobě však nevede k tomu, aby postižený přestal zneužívat marihuanu nebo její kouření omezil (17).

Mírnění škod

Dlouhodobá substituční léčba se u závislosti tohoto typu nepoužívá. Lze doporučit udržování kontaktu, nabízení relevantních informací, práci s motivací, zvládání případných psychotických komplikací atd.

ZÁVĚR

Kanabionoidy jsou v našich podmínkách nejrozšířenější ilegální drogou. Závislost na této skupině látek s sebou přináší četná rizika pro tělesné i duševí zdraví. Shrnujeme zde postupy, které se používají při krátké intervenci a léčbě závislosti na kanabionidech a souvisejících poruch. Výsledky léčby závislosti na kanabinoidech jsou podobné jako u jiných návykových nemocí a srovnatelné s jinými oblastmi psychiatrie (18).

LITERATURA

1. **Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D.** Neuropsychological performance in long-term cannabis users. Arch Gen Psychiatry 2001; 58(10): 909–915.
2. **Fergusson DM, Boden JM.** Cannabis use and later life outcomes. Addiction 2008; 103(6): 969–976.
3. **Elkashef A, Vocci F, Huestis M, Haney M, Budney A, Gruber A, el-Guebaly N.** Marijuana Neurobiology and Treatment. Subst Abus 2008; 29(3): 17–29.
4. **Wagner FA, Anthony JC.** From first drug use to drug dependence; developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol. Neuropsychopharmacology 2002; 26(4): 479–488.
5. **Csémy L, Chomynová P, Sadílek P.** ESPAD Česká republika 2007. www.drnespor.eu/ESPAD07.doc
6. **Martin G, Copeland J.** The adolescent cannabis check-up: randomized trial of a brief intervention for young cannabis users. J Subst Abuse Treat 2008; 34(4): 407–414.
7. **McCambridge J, Slym RL, Strang J.** Randomized controlled trial of motivational interviewing compared with drug information and advice for early intervention among young cannabis users. Addiction 2008; 103(11): 1809–1818.
8. **Nešpor K, Müllerová M.** Jak přestat brát (drogy). Třetí rozšířené vydání. Praha: Sportpropag pro Ministerstvo zdravotnictví ČR 2000; 144. Volně dostupné na www.drnespor.eu.
9. **Stanton B, Cole M, Galbraith J, Li X, Pendleton S, Cottrel L, Marshall S, Wu Y, Kaljee L.** Randomized trial of a parent intervention: parents can make a difference in long-term adolescent risk behaviors, perceptions, and knowledge. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158(10): 947–955.
10. **Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE.** Triggering myocardial infarction by marijuana. Circulation 2001; 103(23): 2805–2809.
11. Marijuana Anonymus, www.marijuana-anonymous.org; accessed 19. 1. 2009.
12. **Berk M, Brook S, Trandafir AI.** A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. Int Clin Psychopharmacol 1999; 14(3): 177–180.
13. **van Nimwegen LJ, de Haan L, van Beveren NJ, van der Helm M, van den Brink W, Linszen D.** Effect of olanzapine and risperidone on subjective well-being and craving for cannabis in patients with schizophrenia or related disorders: a double-blind randomized controlled trial. Can J Psychiatry 2008; 53(6): 400–405.
14. **Liddle HA, Dakof GA, Turner RM, Henderson CE, Greenbaum PE.** Treating adolescent drug abuse: a randomized trial comparing multidimensional family therapy and cognitive behavior therapy. Addiction 2008; 103(10): 1660–1670.
15. **Copeland J, Swift W, Roffman R, Stephens R.** A randomized controlled trial of brief cognitive-behavioral interventions for cannabis use disorder. J Subst Abuse Treat 2001; 21(2): 55–64.
16. **Kadden RM, Litt MD, Kabela-Cormier E, Petry NM.** Abstinence rates following behavioral treatments for marijuana dependence. Addict Behav 2007; 32(6): 1220–1236.
17. **Nordstrom BR, Levin FR.** Treatment of cannabis use disorders: a review of the literature. Am J Addict 2007; 16(5): 331–342.
18. **Dutra L, Stathopoulou G, Basden SL, Leyro TM, Powers MB, Otto MW.** A meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders. Am J Psychiatry 2008; 165(2): 179–187.

Dendritické buňky v imunitní odpovědi

Zrání a migrace dendritických buněk jsou kritické pro iniciaci imunitní odpovědi. Po setkání s patogenem je funkce dendritických buněk posílena kostimulatorními molekulami a následně migruje do lymfatických orgánů. Vstup kalcia ovládá četné funkce hematopoetických buněk, ale role kalciového vstupu do biologie dendritických buněk je stále nejasná. Absence TRPM4, které kontroluje kalciovou homeostázu, vyvolá přesycení kalciem. To nemá vliv na maturaci dendritických buněk, ale výrazně poškodí jejich migraci, závislou na chemokinech. Výsledky studie říkají, že TRPM4 regulovaná homeostáza je významná pro mobilitu dendritických buněk, ale nikoliv pro jejich maturaci. Také je zřejmé, že maturace a migrace jsou regulovány nezávisle.

Literatura:

Barbet G, et al. The calcium-activated nonselective cation channel TRPM4 is essential for the migration but not the maturation of dendritic cells. Nature Immunology 2008; 9: 1148–1156.

P. Barták

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 179

Dějiny lékařství

Dvacet let od založení první Obezitologické jednotky v Československu

[1]Hainer V, [1]Kunešová M, [2]Štich V.
[1]Endokrinologický ústav, Praha
[2]Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Oddělení tělovýchovného lékařství

SOUHRN

Před 20 lety byla založena na IV. interní klinice Fakulty všeobecného lékařství UK a Fakultní nemocnice I první obezitologická jednotka v tehdejším Československu. Jak personálním obsazením (lékaři zaměření na metabolismus a obezitologii, psycholog, dietní sestra, fyziatr, vyškolené zdravotní sestry), tak diagnostickými možnostmi (sofistikované vyšetřování tělesného složení hydrodenzitometrií, vyšetřování energetického výdeje nepřímou kalorimetrií, určování příjmu energie a nutrientů počítačovým vyhodnocováním jídelníčku, hormonální a biochemická vyšetření atd.) umožňovala obezitologická jednotka komplexní vyšetření obézního jedince. Součástí obezitologické jednotky bylo i specializované lůžkové oddělení, na kterém se léčili pacienti s těžkou a komplikovanou obezitou komplexním programem s využitím velmi přísné nízkoenergetické diety, na jejímž vývoji se pracoviště podílelo. V článku jsou zmíněny nejen diagnosticko-léčebné metody uplatňované na pracovišti, ale i podíl pracovníků jednotky na vzdělávání v obezitologii, na řešení vědecko-výzkumných úkolů a mezinárodní spolupráci v oboru v uplynulých 20 letech. Pracoviště si dokázalo udržet svou kontinuitu i přes opakovaná stěhování, která podstoupilo, než v roce 2002 našlo důstojné útočiště v Endokrinologickém ústavu, který navíc poskytl moderní zázemí pro hormonální a molekulárně genetická vyšetřování.
Klíčová slova: první obezitologická jednotka, obezitologie, Endokrinologický ústav.

SUMMARY

Hainer V, Kunešová M, Štich V. The first Obesity Unit in Czechoslovakia was established twenty years ago

The first Obesity Unit in former Czechoslovakia was established at the Fourth Department of Internal Medicine of the Faculty of General Medicine and Faculty Hospital I twenty years ago. Both personal resources (physicians specialized in metabolism and obesity, psychologist, dietician, physiatrist and medical nurses trained in the care of obese patients) and diagnostic tools (body composition assessment by hydrodensitometry, determination of energy expenditure by indirect calorimetry, evaluation of energy and nutrient intake by PC assessment of dietary records, hormonal and biochemical examinations etc.) enabled comprehensive examinations of obese patients. Obesity unit included a specialized in-patient department where the patients with severe and complicated obesity underwent a comprehensive treatment programme which consisted of very low energy diet developed in collaboration with the Obesity Unit. The article summarizes not only clinical experiences of the unit but also its engagement in education on obesity, in research projects and international collaboration over the past 20-years period. Obesity unit succeeded to keep its continuity in spite of repeated moving between 1997–2002. Since 2002 Obesity Unit has been a part of the Institute of Endocrinology which provided additional modern facilities for hormonal and molecular genetic examinations.
Key words: the first obesity unit, obesitology, Institute of Endocrinology. *Ha.*

Čas Lék čes 2009; 148: 179–183

Z HISTORIE

Dne 21. listopadu 2008 jsme si na slavnostním semináři Endokrinologického ústavu připomněli 20. výročí vzniku první Obezitologické jednotky (OJ) v České republice. Připomenout si vznik tohoto klinického a vědecko-výzkumného pracoviště je cenné zejména dnes, kdy se definují specializovaná centra pro diagnostiku a léčbu obezity. Rovněž Evropská asociace pro studium obesity (European Association for the Study of Obesity – EASO) připravuje zřízení sítě spolupracujících center (EASO Collaborating Centres) na základě definice jejich personálního zabezpečení, materiálně-technického vybavení a z toho vyplývajících diagnosticko-léčebných postupů.

Kořeny vzniku první OJ na IV. interní klinice Fakultní nemocnice I a Fakulty všeobecného lékařství (FVL) UK v roce 1988 je třeba hledat v minulosti a institucích, které svými výstupy přispěly k realizaci tohoto záměru. V první řadě je třeba připomenout Endokrinologickou laboratoř Fyziologického ústavu FVL UK, v níž jsem se (VH) koncem šedesátých let 20. století pod vedením doc. Ladislava Krulicha (který je znám jako objevitel hormonu somatostatinu) účastnil s jeho

Adresa pro korespondenci:
doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.
Endokrinologický ústav
Národní 8, 116 94 Praha 1
fax: +420 224 905 325, e-mail: vhainer@endo.cz

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 180

spolupracovníky (Václav Kubík, Jiří Turinský a Pavel Illner) řady studií o metabolické a hormonální adaptaci na hladovění u potkanů. Nejen problematika jako taková, ale i komplexní přístup k jejímu řešení mne zaujaly od samého začátku. Bezpochyby to byla i osobnost mého učitele Ladislava Krulicha přispěla k tomu, že jsme tuto problematiku později rozvíjeli i v klinické praxi. Láďa Krulich měl dar vědecky přemýšlet a přicházet s novými hypotézami. Své myšlenky ochotně sdílel s mladšími spolupracovníky, s nimiž rád diskutoval, rozebíral pochybnosti a analyzoval výsledky studií.

K založení OJ bezpochyby přispěl i ordinariát endokrinologie Středočeského kraje, který vedli zkušení klinici – endokrinologové doc. František Tvaroh a později MUDr. Hana Bělikovová. Díky spolupráci s doc. Tvarohem byla IV. interní klinika dlouhodobě klinickou základnou endokrinologie pro Středočeský kraj. V 80. letech díky Haně Bělikovové tvořili významnou část pacientů odesílaných na IV. interní kliniku pacienti s morbidní obezitou. V té době jsme léčili morbidní obezitu intermitentními hladovkami za hospitalizace na běžném oddělení, přičemž cvičební režim zajišťovali fyziatři. Již tehdy se ukazovaly výhody skupinové kognitivně behaviorální intervence, a tak jsme se snažili pacienty k čtyřtýdennímu režimu přijímat ve skupinách, alespoň po třech. Nicméně se během takové hospitalizace ukazovalo, že polymorbidní pacient s těžkou obezitou má obvykle řadu psychických problémů, které může pobyt na běžném lůžkovém oddělení akcentovat. Začalo dlouhodobé přesvědčování vedení nemocnice o účelnosti vybudovat OJ. Vybudování jednotky podporoval svou autoritou prof. Jiří Šonka, se kterým jsme „na obezitologických sedánkách" v téže době vytvářeli předpoklady pro založení Obezitologické sekce České endokrinologické společnosti ČLS JEP, na jejímž podkladě počátkem devadesátých let vznikla Česká obezitologická společnost ČLS JEP. Při vzpomínkách na vznik OJ je třeba zdůraznit úlohu, kterou sehrávala spolupráce s prof. Janou Pařízkovou. Ta v té době pracovala ve Výzkumném ústavu tělovýchovném Fakulty tělesné výchovy a sportu UK, kde vytvořila jedinečné centrum pro vyšetřování tělesného složení. U Jany Pařízkové jsme čerpali zkušenosti s uplatněním antropometrie v klinické praxi a s vyšetřováním tělesného složení pomocí podvodního vážení – hydrodenzitometrie. Se zaváděním kognitivně behaviorální terapie nám pomáhala Iva Málková (STOB).

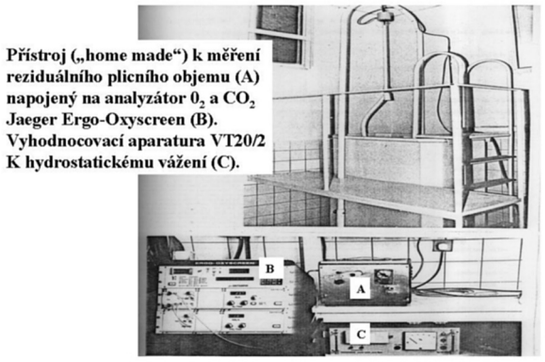
INTERDISCIPLINÁRNÍ TÝM

Koncem 80. let byly vytvořeny základní předpoklady pro vznik OJ:

1. Bylo vytvořeno personální zázemí – vznikl interdisciplinární tým, který si osvojil nezbytné vyšetřovací postupy.
2. Prostorové zázemí vzniklo ve 2. poschodí IV. interní kliniky.
3. Bylo zajištěno adekvátní přístrojové vybavení.
4. Grantový projekt „Ovlivnění hormonálních a metabolických poruch u obezity léčbou" umožnil řešení vědeckovýzkumných úkolů na nově vzniklém pracovišti.

Interdisciplinární tým nově vznikající OJ tvořili lékaři (Vojtěch Hainer, Marie Kunešová a Vladimír Štich) (obr. 1), zdravotní sestry (Jarka Karbusická, později Líba Hlavičková a Milena Rutkowská), dietní sestra (Věra Raisová) a psycholog (Blanka Čepická, později Šárka Slabá). Jednotka využívala i spolupráce s řadou pracovišť IV. interní kliniky a Fakultní nemocnice I. Při posuzování pohybové aktivity a fyzické zdatnosti sehrávala úlohu těsná spolupráce s Oddělením zátěžové medicíny (Jana Pařízková, Luboš Poušek, Jaroslav Větvička). Vyšetřování kardiometabolických rizik přispívala návaznost na Lipidovou laboratoř (Aleš Žák, Eva Tvrzická, Miroslav Zeman, Petr Hrabák) a Angiologickou výzkumnou laboratoř (Václav Bazika, Vladimír Puchmayer, Miroslav Chochola) IV. interny. Oddělení fyziatrie a léčebné rehabilitace

Obr. 1. Na slavnostním semináři k 20. výročí založení Obezitologické jednotky se 21. listopadu 2008 sešli (zleva) doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CS., doc. MUDr. Vladimír Štich, Ph.D., prof. MUDr. Jana Pařízková, DrSc., doc. MUDr. Miroslav Zeman, CSc. a doc. MUDr. Marie Kunešová, CSc.



Obr. 2. Hydrodenzitometrie, jak byla zkompletována v roce 1988

FNI (Jana Hromádková, Anna Burketová, Svatava Novotná) umožňovalo aplikovat u pacientů s morbidní obezitou na míru šitou léčebnou tělesnou výchovu. Bází pro hormonální vyšetření jak u endokrinopatií, tak u obézních pacientů bylo Izotopové oddělení FNI (Jan Urbánek, Bohouš Malec).

Prostorové zázemí pro komplexní vyšetřování pacientů poskytovala vyšetřovna ve 2. poschodí. Zde se vedle klinického vyšetření prováděla antropometrie, nepřímá kalorimetrie a hydrodenzitometrie. Prostoru tu nebylo mnoho. Dietní poradenství prováděla dietní sestra na „bidýlku", v jakési mansardě, která byla propojena schůdky a okénkem s vlastní vyšetřovnou. Vyšetřovna navazovala chodbou na dva pokoje pacientů: pětilůžkový sloužil k hospitalizaci žen a trojlůžkový obvykle k hospitalizaci mužů. Oddělení léčebné rehabilitace a fyzioterapie vedené primářkou Alenou Škachovou bylo v suterénu pavilonu IV. interny, kam pacienti sjeli výtahem. Vedle pravidelného denního cvičení toto oddělení poskytovalo fyzikální léčbu, zajišťovalo pravidelné vycházky pod kontrolou pedometrů a 1× až 2× týdně cvičení a plavání ve vyhřívaném bazénu nedaleko na Smíchově.

PŘÍSTROJOVÉ VYBAVENÍ

K antropometrickému vyšetření bylo používáno krejčovského metru k měření tělesných obvodů, kaliperů (podle Besta či podle Harpendena) k určování tloušťky kožních řas a pelvimetru ke stanovování sagitálního rozměru ve výši L4/5 (1, 2). Když se ukázalo, jak je obtížné měření kožních řas kaliperem u obézních pacientů, byl sestrojen ve spolupráci s Výzkumným ústavem tělovýchovným Bestův kaliper s širokým rozpětím ramen, a to do 90 mm (3).

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 181

Zavedené vyšetřování tělesného složení pomocí hydrodenzitometrie bylo výsledkem spolupráce s řadou institucí, kterou zajistil ing. Josef Schorm z podniku ČKD Trakce. Výzkumný ústav slévárenský zhotovil nádrž z nerez oceli, tahový snímač síly TA 11 byl vyroben Transportou Úpice a ponornou sedačku (z tramvaje) na závěsném zařízení dodal závod ČKD Tatra. K měření reziduálního plicního objemu při hydrodenzitometrii jsme použili „home made" (obr. 2) přístroj napojený na analyzátor O_2 a CO_2 ergooxygenometru. K určování tělesného složení v každodenní klinické praxi bylo zprvu používáno klasické bioimpedance, pro kterou jsme záhy po „sametové" revoluci zajeli s Vláďou Štichem na univerzitu v Odense. Později jsme stanovovali tělesný tuk bipedální bioimpedancí (TBF-105 Tanita), jejíž validitu jsme otestovali hydrodenzitometrií (4). K vyhodnocování příjmu energie, makronutrientů, vitaminů a minerálních látek na základě týdenních jídelních záznamů jsme používali programu „Výživa", který modifikovali a aktualizovali Luboš Poušek a Věra Raisová. K vyšetření energetického výdeje a posouzení utilizace energetických substrátů se používala nepřímá kalorimetrie (nejdříve Jaeger Ocyscreen, později Deltatrac).

VÝZKUM

V době, kdy Obezitologická jednotka začínala svoji činnost, byly velmi omezené možnosti farmakoterapie. Používal se Degonan a kombinace efedrinu a kofeinu (Elsinorské prášky). Moderní aplikace bariatrické chirurgie teprve začínala na I. chirurgické klinice pod vedením prof. Marie Peškové. Velmi přísné nízkoenergetické diety („Very Low Calorie Diets" – VLCD) nebyly v Československu koncem 80. let k dispozici. Tyto diety umožňují dosáhnout rychlého hmotnostního úbytku díky výraznému omezení denního energetického příjmu při minimálním příjmu tuků a současném dodání doporučené denní dávky vitaminů, minerálních látek a stopových prvků. Ve spolupráci s Výzkumným ústavem mlékárenským (ing. Jan Drbohlav, ing. Libuše Dědičová) a podnikem Promil Nový Bydžov (Ing. Bohumil Dryák) jsme připravili první československou velmi přísnou nízkoenergetickou dietu, která byla patentována a na trh uvedena pod názvem Redita^R. Při definici formule jsme kontaktovali dr. Alana Howarda, který byl otcem první VLCD známé pod jménem Cambridge Diet^R. Originální formule Redity^R obsahovala v jedné porci 495 – 572 kJ. Díky obsahu mléčných bílkovin a zejména obsahu bílkoviny mléčné syrovátky poskytuje dieta bílkoviny o vysoké biologické hodnotě. O využití VLCD Redita^R v klinické praxi jsme publikovali řadu studií s ohledem na ovlivnění antropometrických, hormonálních a metabolických ukazatelů u pacientů s těžkou obezitou (5–13).

V 90. letech byla zavedena do výzkumných studií metodika mikrodialýzy tukové tkáně (14). Byl rovněž studován vliv schopnosti spalovat tuky při lačnění na udržení hmotnostní redukce (15). Některé studie se zabývaly nejen metodami vyšetřování abdominální obezity (2), ale i vztahem mezi distribucí tuku a hormonální sekrecí (16).

Ve druhé polovině 90. let jsme ve spolupráci s prof. Albertem Stunkardem z University of Pennsylvania prováděli studii o vlivu energetického deficitu navozeného podáváním VLCD Redita^R po dobu jednoho měsíce na redukci hmotnosti, lipomobilizaci, metabolické a hormonální ukazatele u 14 párů identických dvojčat. Tato studie prokázala stěžejní význam genotypu při určování výše hmotnostní redukce. Podobnost v redukci tukové tkáně byla 17× větší uvnitř párů jednovaječných dvojčat než mezi páry. Práce publikující výsledky této studie patří k nejvíce citovaným časopiseckým publikacím z obezitologické jednotky (17–25). Spolupráce s „Mickeym" Stunkardem umožnila neformálně a věcně probírat naše výsledky se zakladatelem genetického výzkumu obezity ve světě. Mickey několikrát navštívil nejen naši obezitologickou jednotku, ale i naše domovy. Jeho návštěvy byly vzácnou příležitostí diskutovat nejen aktuální problémy obezitologie v celé šíři oboru, ale přetřásat i historii, kulturu a současné dění v Česku, Americe a jinde ve světě. Přesvědčili jsme se, že Mickey je nejen nestorem obezitologie a pravým humanistou, ale i znalcem naší země, pro něhož Karel IV., Jiří z Poděbrad, Masaryk, Beneš, Dubček a Havel nejsou neznámá jména či plané symboly. Obezitologická jednotka může být hrda na to, že se může hlásit k odkazu Stunkardovy, resp. „Mickeyho" školy.

V posledních letech vzešla z obezitologické jednotky řada prací, které sledovaly roli metabolických, nutričních, hormonálních a psychobehaviorálních faktorů při ovlivňování výše hmotnostního poklesu při redukčním režimu (26–31). Z nutričních faktorů byla věnována pozornost vlivu příjmu vitaminu A (26) a vápníku (27) v redukční dietě, zatímco z psychobehaviorálních faktorů jsme se soustředili na úlohu jednotlivých faktorů Eating Inventory (28, 30). Faktory Eating Inventory, zejména skóre disinhibice, byly sledovány s ohledem na vztah ke kardiometabolickým rizikům, a to jak v epidemiologické studii (29, 30), tak později i při klinickém sledování. Dlouhodobě ve spolupráci se IV. interní klinikou 1. LF UK a později též s oddělením tukové tkáně Akademie věd ČR a s III. interní klinikou 1. LF UK probíhá sledování vztahu mezi složením mastných kyselin v potravě, v séru a v tukové tkáni a redukcí hmotnosti (23, 24, 31). Ve spolupráci s Centrem klinické obezitologie Iscare bylo referováno i o zkušenostech s moderními přístupy bariatrické chirurgie v léčbě těžké obezity (32). Jak již bylo zmíněno, pozornost byla rovněž věnována epidemiologickým studiím ve vztahu k rozložení tukové tkáně (29, 33, 34), tak ve vztahu k příjmu potravy, k pohybové aktivitě a socio-ekonomickým faktorům (35). Z OJ vzešla i řada přehledových článků (36–43) a několik monografií věnovaných obezitě (obr. 3). Řada studií odrážející výzkumné aktivity pracovníků OJ v posledních letech byla publikována při příležitosti 50. výročí založení Endokrinologického ústavu ve zvláštních číslech Časopisu lékařů českých (2007; 146(3)), Physiological Research (2008; 57(Suppl. 1)) a Praktického lékaře (2007; 87(3)).

Obezitologická jednotka je místem, kde se řešily a řeší nejen grantové projekty Interní grantové agentury (IGA) MZ ČR, GA UK a Institutu Danone, ale i mezinárodní projekty NIH, WHO, EU (COST, DIOGENES) a v letošním roce i projekt Norského finančního mechanismu. Mimo to na obezitologické jednotce probíhala či probíhá řada klinických studií nových léků.

Obr. 3. Knižní publikace o obezitě, jejichž autoři jsou členy týmu Obezitologické jednotky

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 182

MEZINÁRODNÍ KONTAKTY

Pracovníci OJ se významně podíleli jak na založení Obezitologické sekce České endokrinologické společnosti ČLS JEP koncem 80. let, tak v roce 1993 na založení České obezitologické společnosti ČLS JEP. Do roku 2006 se významně podíleli rovněž na organizaci výročních konferencí České obezitologické společnosti. Zakládající konference českých obezitologů se uskutečnila za mezinárodní účasti v Praze v roce 1993 na téma „Nutrition and Physical Activity in Health and Disease“. Existence OJ umožnila řadu dalších mezinárodních odborných setkání v obezitologii v Praze: „Round Table Meeting on Obesity Management in Central Europe“ v roce 1997, „13th European Congress on Obesity“ v roce 2004, zasedání Obesity Management Task Force (OMTF) Evropské asociace pro studium obezity (EASO) v letech 2002, 2007 a 2008 a zasedání Výkonného výboru EASO v letech 2007 a 2008. V minulém roce proběhlo v Praze pracovní setkání projektu EU Diogenes a v Karlových Varech se uskutečnil „1st Central European Congress on Obesity – From Nutrition to Metabolic Syndrome“. Pracovníci OJ již více než 15 let významně přispívají k zajištění týdenního postgraduálního školení v obezitologii, které svou komplexností má prioritní postavení nejen v rámci České republiky, ale i Evropy.

V 90. letech navštívila Obezitologickou jednotku řada předních odborníků v obezitologii z celého světa. Jmenujme za všechny alespoň některé: Arnaud Basdevant a France Bellisle (Hotel Dieu Hospital, Paříž), Richard Bergmann (University of California UCLA, Los Angeles), Abdul Dulloo (University of Fribourg, Fribourg), Alan Howard (Cambridge University, Cambridge), Shuji Inoue (Tokyo University, Tokyo), Marcin Krotkiewski (Sahlgrenska University Hospital, Goteborg), Dominque Langin (INSERM, Toulouse), Makoto Ohno (Tokyo University, Tokyo), Stephan Phinney (University of California, Sacramento) a Xavier Pi-Sunyer (Columbia University, New York).

OBEZITOLOGICKÁ JEDNOTKA PO DVACETI LETECH

Je zřejmé, že rozvoj pracoviště by mohl být ještě významnější, kdyby nebylo neustálého stěhování: ze IV. interní kliniky na Karlov (obr. 4), poté po dvou letech z Karlova do Fakultní polikliniky v Klimentské, v roce 2002 po povodních našla OJ útočiště v Endokrinologickém ústavu na Národní třídě (obr. 5), který pro ni navíc vytvořil adekvátní zázemí pro funkční diagnostiku a pro hormonální a molekulárně genetická vyšetření. Tým obezitologické jednotky se v průběhu let obměnil, ale spolupráce pokračují. Doc. Štich založil na 3. LF UK jedinečné společné Česko-francouzské výzkumné pracoviště v obezitologii. Prohloubila se též spolupráce s Oddělením biologie tukové tkáně Fyziologického ústavu AV ČR (Jan Kopecký, Pavel Flachs, Martin Rossmeisl) a se zahraničními pracovišti v rámci probíhajících mezinárodních projektů. Současní i bývalí pracovníci OJ se společně aspoň dvakrát do roka scházejí k přátelskému posezení nad sklenkou vínka, kdy popovídají o své práci, rodinách a zálibách. Dnes na OJ pracuje pět kmenových lékařů, jedna antropoložka, dvě nutriční terapeutky, jedna nutritoložka, jeden psycholog a tři zdravotní sestry vyškolené v obezitologii. OJ úzce spolupracuje s Centrem bariatrické chirurgie ISCARE (Martin Fried, Karin Doležalová, Petra Šrámková). Vybavení pracoviště se rovněž obměnilo. Potřetí jsme již nebudovali hydrodenzitometrii. Místo toho k přesnému určení tělesného složení využíváme celotělové denzitometrie DEXA. V běžné klinické praxi používáme po otestování nové bipedální a bimanuální bioimpedanční přístroje. V současnosti testujeme bioimpedanční přístroj k určování viscerálního tuku Viscan. V roce 2004 byla OJ vyhlášena ministrem zdravotnictví za Centrum pro diagnostiku a léčbu obezity. V současné době Evropská asociace pro studium obezity připravuje definici „EASO Collaborating Centres in Obesity Management“. Věříme, že OJ Endokrinologického ústavu splní požadovaná kritéria a stane se jedním z těchto evropských center.

Obr. 4. Místo, kde byla v roce 1988 Obezitologická jednotka založena – IV. interní klinika 1. lékařské fakulty a Všeobecné fakultní nemocnice

Obr. 5. Od roku 2002 je Obezitologická jednotka součástí Endokrinologického ústavu na Národní třídě 8

Zkratky
OJ – obezitologická jednotka
EASO – Evropská asociace pro studium obesity (European Association for the Study of Obesity)

LITERATURA

1. **Hainer V, Pařízková J, Kunešová M, Štich V.** Antropometrická vyšetření u obézních pacientů. Čas Lék čes 1990; 129: 936–939.
2. **Kunešová, M, Hainer, V, Hergetová H. et al.** Simple anthropometric measurements – relation to body fat mass, visceral adipose tissue and risk factors of atherogenesis. Sb Lek 1995; 96: 257–267.
3. **Hainer V, Pařízková J, Štich V, Kunešová M.** Bestův kaliper modifikovaný pro vyšetřování obézních. Čas Lék čes 1990; 129: 875–877.
4. **Hainer V, Kunešová M, Pařízková J, et al.** Body fat assessment by a new bioimpedance instrument in normal weight and obese women. Sb Lek 1995; 96: 249–256.

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 183

5. **Hainer V, Hrabák P, Dědičová L, Drbohlav J.** Úloha nízkoenergetických bílkovinných diet v léčbě obezity. Vniř Lék 1988; 34: 384–392.
6. **Hainer V, Kunešová M, Štich V, et al.** Very low energy formula diet in the treatment of obesity. Int J Obes 1989; 13(Suppl 2): 185–188.
7. **Hainer V, Kunešová M, Štich V, et al.** Československá nízkoenergetrická bílkovinná dieta v léčbě otylosti. Vnitř Lék 1990; 36: 368–378.
8. **Kunešová M, Hainer V, Štich V, et al.** Nízkoenergetická bílkovinná dieta – Vliv na metabolismus lipidů a bílkovin. Vnitř Lék 1990; 36: 417–425.
9. **Hainer V, Dědičová L, Drbohlav J, et al.** Složení nízkoenergetické bílkovinné diety k léčbě otylosti. Čs Gastroent Výž 1990; 44(3): 173-180.
10. **Hainer V, Štich V, Kunešová M, et al.** Effect of 4-wk treatment of obesity by very-low-calorie diet on anthropometric, metabolic, and hormonal indexes. Am J Clin Nutr 1992; 56 (Suppl 1): 281S–282S.
11. **Hainer V, Štich V, Kunešová M, et al.** Body-fat distribution and serum lipids during the long-term follow-up of obese patients treated initially with a very low calorie diet. Am J Clin Nutr 1992; 56(Suppl 1): 283S–285S.
12. **Kunešová M, Hainer V, Pařízková J, et al.** Long-term treatment of obesity in the obesity unit. Sb Lék 1998; 99: 279–286.
13. **Hainer V, Kunešová M, Štich V, et al.** Anthropometric, hormonal and metabolic characteristics in obese women with gynoid and android fat distribution: Effect of VLCD treatment. In: Obesity in Europe 93. London: J. Libbey 1994; 239–246.
14. **Štich V, Hejnova J, Sulkovicova H, et al**. Microdialysis in investigation of adipose tissue metabolism. Sb Lek 1998; 99: 227–234.
15. **Hainer V, Kunešová M, Pařízková J, et al.** Respiratory quotient in obesity: its association with an ability to retain weight loss and with parental obesity. Sb Lek 2000; 101: 99–104.
16. **Kunešová M, Hainer V, Obenberger J, et al**. Adipose tissue distribution in obese females. Relationship to androgens, cortisol, growth hormone and leptin. Sb Lék 2002; 103: 477–485.
17. **Štich V, Harant I, de Glisezinski I, et al.** Adipose tissue lipolysis and hormone-sensitive lipase expression during very-low-calorie diet in obese female identical twins. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 739–744.
18. **Barbe P, Štich V, Galitzky J, et al.** In vivo increase in beta-adrenergic lipolytic response in subcutaneous adipose tissue of obese subjects submitted to a hypocaloric diet. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 63–69.
19. **Fried M, Kasalický M, Kunešová M, Hainer V, et al.** Influence of some hereditary factors on weight loss following conservative and surgical treatment of obese female monozygotic twins. Obes Surg 1999; 9: 265–268.
20. **Hainer V, Stunkard AJ, Kunešová M, et al.** Intrapair resemblance in very low calorie diet-induced weight loss in female obese identical twins. Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24: 1051–1057.
21. **Hainer V, Stunkard AJ, Kunešová M, et al.** A twin study of weight loss and metabolic efficiency. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 533–537.
22. **Hainer V, Kunešová M, Stunkard AJ, et al.** The within-pair resemblance in serum levels of androgens, sex-hormone binding globulin and cortisol in female obese identical twins – effect of negative energy balance induced by very low-calorie diet. Horm Metab Res 2001; 33: 417–422.
23. **Kunešová M, Hainer V, Tvrzická E, et al.** Assessment of dietary and genetic factors influencing serum and adipose fatty acid composition in obese female identical twins. Lipids 2002; 37: 27–32.
24. **Kunešová M, Phinney S, Hainer V, et al.** The responses of serum and adipose Fatty acids to a one–year weight reduction regimen in female obese monozygotic twins. Ann NY Acad Sci 2002; 967: 311–323.
25. **Hainer V, Kunešová M, Pařízková J, et al.** Serum cortisol and sex hormone binding globulin (SHBG) levels, body fat distribution and the role of genetic factors in obese females. Sb Lék 2002; 103(4): 471–475.
26. **Mikulová-Braunerová R, Hainer V, Kunešová M, et al.** Influence of vitamin A consumption on resting metabolic rate and fasting respiratory quotient in severely obese subjects. Med Princ Pract 2003; 12: 189–192.
27. **Kabrnová-Hlavatá K, Hainer V, Gojová M, et al.** Calcium intake and the outcome of short-term weight management. Physiol Res 2008; 57: 237–245.
28. **Hainer V, Kunešová M, Bellisle F, et al.** Psychobehavioral and nutritional predictors of weight loss in obese women treated with sibutramine. Int J Obes (Lond) 2005; 29: 208–216.
29. **Hainer V, Kunešová M, Bellisle F, et al.** The Eating Inventory, body adiposity and prevalence of diseases in a quota sample of Czech adults. Int J Obes (Lond) 2006; 30: 830–836.
30. **Hainer V, Kabrnová K, Aldhoon B, et al.** Serotonin and norepinephrine reuptake inhibition and eating behavior. Ann NY Acad Sci 2006; 1083: 252–269.
31. **Kunešová M, Braunerová R, Hlavatý P, et al.** :The influence of n-3 polyunsaturated fatty acids and very low calorie diet during a short-term weight reducing regimen on weight loss and serum fatty acid composition in severely obese women. Physiol Res 2006; 55: 63–72.
32. **Kormanová K, Fried M, Hainer V, Kunešová M.** Is laparoscopic adjustable gastric banding a day surgery procedure? Obes Surg 2004; 14: 1237–1240.
33. **Hajniš K, Kunešová M.** Vývoj obvodu břicha a gluteu (pasu a boků) v dospělosti Čas Lék čes 2000; 139: 537–543.
34. **Hajniš K, Kunešová M.** Obvod břicha a gluteu (pasu a boků) – diagnostický marker rozložení tuku v dětství a dospívání. Sborn Lék 2000; 101: 43–49.
35. **Kunešová M, Vignerová J, Šteflová A, et al.** Overweight and obesity in Czech children and adolescents – association with parental obesity and socioeconomical factors. J Publ Health 2007; 15: 163–170.
36. **Štich, V, Hainer, V, Barbes, P, et al.** Physical activity in the prevention and management of obesity. World Rev Nutr Diet 1997; 82: 219–228.
37. **Kunešová M, Hainer V, Tvrzická E.** Složení mastných kyselin v séru a v tukové tkáni a obezita. DMEV 1998; 1: 180–190.
38. **Hainer V.** How should the obese patient be managed? Possible approaches to a national obesity management network. Int J Obes Relat Metab Disord 1999; 23(Suppl 4): S14–S18.
39. **Mikulová R, Hainer V.** Uncoupling proteiny. Čas Lék čes 2001; 140: 387–391.
40. **Kabrnová K, Hainer V.** Úloha nutričních faktorů v léčbě obezity. Čas Lék čes 2005; 144: 529–533.
41. **Hlavatý P, Kunešová M.** Acylaci stimulující protein – vliv na metabolismus tukové tkáně. Čas Lék čes 2006; 145: 14–18.
42. **Hainer V, Toplak H, Mitrakou A.** Treatment modalities of obesity: what fits whom? Diabetes Care 2008; 31(Suppl 2): S269–S277.
43. **Pařízková J.** Impact of education on food behaviour, body composition and physical fitness in children. Brit J Nutr 2008; 99(Suppl 1): S26-S32.

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 184

Vybrané souhrny

Lees CW, Ali AI, Thompson AI, Ho GT, Forsythe RO, Marquez L, Cochrane CJ, Aitken S, Fennell J, Rogers P, Shand AG, Penman ID, Palmer KR, Wilson DC, Arnott ID, Satsangi J.

The safety profile of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up

Aliment Pharmacol Ther 2009; 29(3): 286–297.

Bezpečnostní profil anti-TNF terapie u nespecifických zánětů střevních

Anti TNF alfa terapie je široce využívána v terapii Crohnovy choroby (CD) a ulcerózní kolitidy (UK). Cílem referovaného přehledu byl bezpečnostní profil anti-TNF látek u všech nemocných léčených infliximabem v Edinburgu v letech 1999–2007. Byla získána kompletní data od 202 pacientů z původních 207 a zahrnovala celkem 157 jedinců s CD, celkem 42 s UK a 3 s celiakií. Medián následného sledování byl 2,4 roku (1,0–4,9) s celkovým úhrnným počtem 620 pacientských let. Asi 19,1 % pacientů s CD bylo následně léčeno adalimumabem. V následném sledování bylo zaznamenáno 7 úmrtí (3,3 %), pouze jedno úmrtí bylo do 1 roku užívání infliximabu (v 72. dni na plicní karcinom). Referováno bylo celkem šest případů maligních onemocnění (tři hematologické a tři bronchogenní) a šest případů suspektní demyelinizace (tři jako potvrzená neurologická onemocnění). V následných 90 dnech sledování nemocných na infliximabu bylo zaznamenáno celkem 95 nežádoucích účinků (36 závažných) u 58 z 202 nemocných (28,7 %). U 42 jedinců z téhož počtu 202 sledovaných (20 %) byly zjištěny infekční komplikace (22 vážných) a 27 z 202 (13,4 %) měli reakce po infuzi: z toho u 19 jedinců šlo o akutní reakce (4 závažné) a 8 opožděných (3 závažné).

Resumé: Užití anti-TNF terapie v klinické praxi komplikují závažná infekční, zhoubná a neurologická onemocnění. Přestože je důkaz kauzality nejasný, potenciální mechanismy a predisponující faktory je potřeba vždy zvlášť posoudit. V jednotlivých případech je potřebné risk to benefiční analýzu pečlivě zhodnotit a prodiskutovat před zahájením uvažované léčby.

Lu Lu Y, Jacobson DL, Ashworth LA, Grand RJ, Meyer AL, McNeal MM, Gregas MC, Burchett SK, Bousvaros A.

Immune response to influenza vaccine in children with inflammatory bowel disease

Am J Gastroenterol 2009; 104(2): 444–453.

Imunitní odpověď na protichřipkovou vakcinaci u dětí s nespecifickými záněty střevními

Nemocní s nespecifickými záněty střevními (IBD) jsou často léčeni imusupresivy. Imunitní odpověď těchto nemocných na vakcíny nebyla dosud podrobněji studována. Autoři provedli prospektivní otevřenou studii, ve které hodnotili sérologickou odpověď na chřipkovou vakcínu u dětí s IBD. Studována byla séra od 146 dětí a mladých dospělých s IBD (96 jedinců s Crohnovou nemocí, 47 s ulcerózní kolitidou a 3 s indeterminovanou kolitidou). Sledována byla dynamika titrů po očkování trivalentní inaktivovanou protichřipkovou vakcínou (A/salomonIslands/3/2006(H1N1), A/Wisconsin/67/2005(H3N2), B/Malaysia/2506/2004 (B)). Pacienti byli rozděleni na jedince léčené bez imunosuprese a s imunosupresí. Ti imunosuprimovaní byli dále ještě rozděleni podrobněji dle zvolené imunosuprese (tacrolimus, TNF-alpha inhibitory, imunomodulátor, a kortikosteroidní léčba samotná). Dle výsledků bylo zjištěno, že více nemocných bylo vakcinací ochráněno vůči chřipkovému kmeni A/H1N1 a A/H3N2 než kmeni B ($P < 0,02$), bez ohledu na imunosupresivní stav. Podíly séroprotektivních pacientů a geometrické průměry jejich postvakcinačních titrů byly obdobné ve skupině imunuprimované stejně jako ve skupině bez imunosuprese. Analýza podskupiny nedostatečně navozující vakcinací požadovanou protekci ukázala, že nemocní na terapii antiTNF alfa vykazovali podstatně méně slibnou séroprotekci proti kmenu B (14 %) oproti pacientům bez imunospurese (39 %, $P = 0,025$). Žádné s vakcinací spojené nežádoucí závažné účinky nebyly zaznamenány.

Resumé: Protichřipková vakcinace indukuje významnou séroprotekci u nemocných s IBD, obzvláště proti kmenu A. Vakcína byla velmi dobře tolerována. Rutinní protichřipková vakcinace se u nemocných s IBD doporučuje bez ohledu na to, zda pacienti užívají imunosupresivní medikaci.

Maser EA, Deconda D, Lichtiger S, Ullman T, Present DH, Kornbluth A.

Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis

Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6(10): 1112–1116.

Cyklosporin a infliximab jako záchranná terapie u pacientů s ulcerózní kolitidou refrakterní na kortikosteroidní terapii.

Ve snaze indukovat remisi u nemocných s těžkou ulcerózní kolitidou, refrakterní na kortikosteroidní (KS) terapii, může být nasazen cyklosporin nebo infliximab. Cílem studie bylo zhodnotit výsledky využití léčby cyklosporinem po selhání terapie pomocí infliximabu a naopak. Retrospektivně bylo zkoumáno 19 nemocných s těžkou formou ulcerózní kolitidy refrakterní na terapii KS. Záchranná terapie jedním preparátem po selhání druhého a naopak byla definována jako léčba nasazená po selhání předchozího v průběhu 4 týdnů po přerušení dosavadní selhávající terapie. Celkem 10 pacientů obdrželo infliximab po selhání terapie cyklosporinem a 9 nemocných dostalo naopak cyklosporin po předchozím selhání terapie infliximabem. Remise bylo dosaženo u 4 (40 %) nemocných v záchranné skupině s infliximabem a 3 (33 %) v záchranné skupině s cyklosporinem. Remise trvaly v průměru 10,4 měsíce (4,4–17,03), respektive 28,5 měsíce (5,0–41,5). Těžké nežádoucí účinky byly zaznamenány u jednoho nemocného, u kterého došlo k rozvoji sepse a zemřel po podání záchranné léčby infliximabem. Jeden nemocný, který obdržel jako záchrannou léčbu cyklosporin, dostal herpetickou ezofagitidu, jiný dostal pankreatitidu a bakteriémii.

Resumé: Přibližně u jedné třetiny nemocných s těžkou formou ulcerózní kolitidy, refrakterní na KS terapii, po nasazení záchranné terapie cyklosporinem po selhání infliximabu a naopak, došlo k časově omezené remisi. Závažné nežádoucí účinky terapie se objevily v 16 % případů včetně jednoho úmrtí, což ukazuje na to, že rizika akutní záchranné terapie mohou převážit její přínosy.

MUDr. Petr Čáp, PhD.
Nemocnice Na Homolce
150 30 Praha 5, Rentgenova 2
e-mail: petr.cap@homolka.cz

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 185

Sjezd

XXXIV. angiologické dny s mezinárodní účastí

Praha, 26.–28. února 2009

Ve dnech 26.–28. února 2009 se v kongresových prostorách hotelu Diplomat v Praze konaly tradiční Angiologické dny, pořádané Českou angiologickou společností (ČAS) ČLS JEP. Bylo registrováno více než 400 účastníků, z toho 69 zahraničních hostů. Program probíhal paralelně ve třech sálech, některé bloky byly věnovány sesterské problematice. Velkým obohacením odborného programu byl blok amerických řečníků z Mayo Clinic.

V rámci kongresu bylo uděleno čestné členství doc. J. Bulvasovi a dr. Z. Kasalové za celoživotní přínos angiologii. Dále proběhly soutěže o nejlepší publikované původní práce, v nichž Prusíkovu cenu získal as. M. Chochola ze II. interní kliniky 1. LF UK v Praze za publikaci věnovanou problematice kmenových buněk u kritické končetinové ischémie, as. V. Tuka ze III. interní kliniky téže fakulty získal Reinišovu cenu za sledování parametrů toku v arteriovenózních shuntech u dialyzovaných nemocných. Jako nejlepší monografie roku 2008 byla oceněna kniha prof. J. Mazucha ze Slovenska. Ocenění za nejlepší práci s žilní problematikou získal dr. R. Malý z Hradce Králové za hodnocení výskytu žilní trombózy u psychiatrických pacientů a vyhodnocení vlivů specifické terapie na vznik trombózy.

Rok po úmrtí doc. V. Puchmayera, prvního předsedy samostatně konstituované České angiologické společnosti, proslovil pamětní přednášku doc. J. Linhart, DrSc., který shrnul vývoj angiologie jako oboru v IKEM od 60. let minulého století.

Velmi zdařilý byl blok pracovní skupiny pro intervenční angiologii, který byl věnován problematice endovaskulární léčby aneuryzmat abdominální aorty. Probíhal přímý přenos z katetrizačního sálu na II. interní klinice VFN v Praze, kde tým intervenčních angiologů (dr. P. Vařejka, dr. S. Heller) spolu s chirurgem a anesteziologem implantovali do břišní aorty stentgraft Aorfix a vysvětlovali strategii výkonu a jeho úskalí. I zahraniční účastníci oceňovali technickou kvalitu přenosu a zejména vlastní um lékařů, kteří výkon prováděli.

V sekci věnované trombembolické nemoci diskutovali autoři (prof. J. Widimský, prof. J. Malý) nová česká doporučení pro prevenci a léčbu plicní embolie.

V samostatném bloku byly představeny pilotní výsledky projektu MOET ICHDK (monitoring efektivní terapie ICHDK), do kterého je v současnosti zapojeno 300 praktických lékařů, kteří v rámci cíle projektu (časná detekce a optimalizace léčby periferní tepenné aterosklerózy) sledují 3500 nemocných s danou diagnózou.

Angiologové z Mayo Clinic v Rochesteru připravili pestrý blok s přednáškami s žilní problematikou, kde zaujal pohled na neinvazivní sledování žilní hemodynamiky, léčbu varikozity. Vedoucí angiologické skupiny dr. R. Shields podal přehled léčebné strategie u plicní embolie, kde trombolytická léčba je podávána jen u embolizací zásadně hemodynamicky destabilizujících, oproti Evropě a zvyklostem v České republice je také antikoagulační léčba u většiny ostatních stabilních nemocných realizována nefrakcionovaným heparinem. Impozantní byla prezentace rekanalizace dolní duté žíly pomocí perkutánního stentingu cestou kaválního filtru u chronických okluzí dolní duté žíly a ilických žil.

Stěžejní přednášku o vývoji rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v České republice v průběhu posledních více než 20 let přednesla prof. R. Cífková z IKEM. Konstatovala, že v České republice klesá celková i kardiovaskulární mortalita díky nižší úmrtnosti na cévní mozkové příhody a ischemickou chorobu srdeční. Je příznivý trend v poklesu prevalence arteriální hypertenze u žen, přičemž se celkově zlepšuje kontrola hypertenze u léčených, stejně tak příznivě klesá průměrná hodnota celkového cholesterolu a stoupá počet léčených. U mužů klesl počet kuřáků o třetinu, stoupá však jejich BMI.

Další samostatné bloky pokrývaly tematiku perkutánních intervencí v léčbě stenóz karotického řečiště a nových možností rekanalizace periferních tepen (subintimální rekanalizace, použití aterektomů), sekce kritické končetinové ischémie řešila výsledky aplikace autologních kmenových buněk, více-

násobnou sekvenční revaskularizaci pedálními bypassy, metodu rheoferézy.

Praktické byly workshopy týkající se role duplexní sonografie při vyšetření abdominální aorty, antikoagulační léčby a jejím monitoringu pomocí CoaguCheku (s prezentací zkušeností angiologickými sestrami), ambulantní angiologové sestavili blok s tématem diferenciální diagnostika bolesti v končetině za účasti ortopeda a neurologa.

V bloku České společnosti pro trombózu a hemostázu byla prezentována řada přednášek, přičemž práce dr. Z. Kudrnové z Trombotického centra VFN řešící příčiny žilního tromboembolismu byla oceněna jako nejlepší prezentace autora do 35 let věku. Nejlepší sesterskou přednáškou byla vyhodnocena „Cestovní trombóza“, prezentovaná sestrou M. Malou ze II. interní kliniky VFN v Praze.

Kongres měl tradičně i zdařilý doprovodný program. Neformální diskuze mohli domácí i zahraniční účastníci vést při pohledu na impozantní panoráma Hradčan z kavárny Slavia.

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.,
vědecká sekretářka ČAS ČLS JEP
II. interní klinika kardiologie a angiologie
1. LF UK a VFN Praha
U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2
e-mail: debora.karetova@lf1.cuni.cz

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 186

Zprávy

SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Spolek lékařů českých v Praze pořádá v dubnu, květnu a v červnu 2009 pravidelné přednáškové večery s diskuzí. Začátek je vždy v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

DNE 6. DUBNA 2009
Přednáškový večer Neurologické kliniky
1. LF UK a VFN v Praze
přednosta: prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.

Hennerův večer
K 80. narozeninám prof. MUDr. Jiřího Tichého, DrSc.

Koordinátor: prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.
1. E. Růžička: Úvod (5 min)
2. T. Zima: Děkani 1. lékařské fakulty UK (15 min)
3. E. Růžička: Historie Haškovcovy a Hennerovy neurologické kliniky (15 min)
4. K. Šonka: Neurologie 21. století (15 min)
5. Gratulace (20 min)
Diskuze

DNE 20. DUBNA 2009
Přednáškový večer Ústavu pro péči o matku a dítě v Praze
ředitel: doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.

Traplův večer
Prenatální diagnostika

Koordinátor: doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.
1. J. Feyereisl: Úvod (5 min)
2. J. E. Jirásek: Základy prenatálního vývoje (15 min)
3. L. Krofta: Sonoembryologie (15 min)
4. K. Koterová: Růstové křivky I. trimestru gestace (10 min)
5. K. Dlouhá: Screening I. trimestru gestace (10 min)
6. I. Kučerová: Ultrazvukový screening v II. trimestru (15 min)
7. I. Hromadníková: Fetální DNA a RNA v těle matky (15 min)
Diskuze

DNE 27. DUBNA 2009
Přednáškový večer Ortopedické kliniky dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol
přednosta: doc. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA

Popelkův večer
Onemocnění a poranění hlezenního kloubu

Koordinátor: doc. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA
1. T. Trč: Úvod (5 min)
2. D. Stehlík: Anatomie a biomechanika hlezna (10 min)
3. A. Schejbalová: Onemocnění hlezna dětského a adolescentního věku (10 min)
4. T. Trč, M. Handl: Patologie hlezna dospělých a možnosti terapie (10 min)
5. M. Hanus: Poranění a možnosti terapie TC kloubu v dětství a adolescenci (10 min)
6. M. Handl, T. Trč: Poranění hlezna v dospělosti (10 min)
7. T. Trč: Závěr (5 min)
Diskuze

DNE 4. KVĚTNA 2009
Přednáškový večer Kliniky dětské chirurgie
2. LF UK a FN Motol
přednosta: prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc.

Kafkův večer
Dětská chirurgie

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc.
1. J. Šnajdauf: Úvod (5 min)
2. O. Petrů: Význam ERCP u cyst choledochu (10 min)
3. A. Kučera: Traumatická ruptura bránice (10 min)
4. P. Kuklová: Atrézie jícnu – long gap (10 min)
5. L. Kavalcová: Totální aganglionóza kolon (10 min)
6. J. Trachta: Zkušenosti dětského chirurga z Konga (10 min)
Diskuze

DNE 11. KVĚTNA 2009
Slavnostní večer České lékařské společnosti JEP, Spolku lékařů českých v Praze a Fyziologického ústavu 1. LF UK v Praze

Purkyňův večer
140. výročí úmrtí J. E. Purkyně

Koordinátor: prof. MUDr. Otomar Kittnar, DrSc.
1. O. Kittnar: Úvod (5 min)
2. V. Riljak, K. Jandová, D. Marešová, M. Langmeier, J. Pokorný: Nikotin a centrální nervový systém: historie, současnost, možná rizika (10 min)
3. D. Marešová, J. Bortelová, S. Trojan: Vliv etanolu na činnost korových neuronů za vývoje (10 min)
4. K. Jandová, V. Riljak, D. Marešová, M. Langmeier, J. Pokorný: Magnézium a jeho možný protektivní účinek v CNS (10 min)
5. M. Nedbalová, A. Jandová, A. Čoček, J. Pokorný: Účinek magnetického pole na inhibici adherence leukocytů u nádorových pacientů (10 min.)
6. E. Medová, O. Kittnar, M. Mlček, J. Slavíček, J. Charvát, M. Szabo: Změny elektrického pole srdečního u pacientů diabetiků (typ 2) po převedení z inzulínu na PAD (10 min)
7. E. Filatová, O. Kittnar, M. Mlček, J. Slavíček, J. Charvát, J. Chlumský, P. Šváb: Konfigurace elektrického pole srdce u asymptomatických diabetiků 2. typu s diastolickou dysfunkcí levé komory (10 min)
Krátká vystoupení:
prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc. – předseda SLČ v Praze
prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. – předseda ČLS JEP
Společenský program

DNE 18. KVĚTNA 2009
Přednáškový večer Chirurgické kliniky
3. LF UK a FNKV
přednosta: prof. MUDr. Robert Gürlich, CSc.,
společně s Ústavem patologie 3. LF UK,
přednosta: prof. MUDr. Václav Mandys, CSc.

Polákův večer
50 let od vydání knihy prof. E. Poláka „Kapitoly o fysiologických předpokladech v chirurgii hrudní"

Koordinátor: doc. MUDr. Robert Gürlich, CSc.
1. R. Gürlich: Úvod (5 min)
2. F. Vyhnánek: E. Polák – fyziologické předpoklady v chirurgii (7 min)
3. M. Očadlík, D. Jirava, F. Vyhnánek, Z. Vernerová: Primární plicní synovialosarkom (5 min)
4. F. Vyhnánek, D. Jirava, M. Očadlík, V. Rychterová: Solitární fibrózní nádor pleury (5 min)
5. R. Gürlich, P. Salaj: Pseudotomur retroperitonea u nemocného s hemofilií A a inhibitorem fVIII (5 min)
6. R. Kostka, F. Vyhnánek, P. Skála, V. Mandys, L. Koldová: Stromální nádory zažívacího traktu (5 min)
7. L. Denemark, L. Havlůj, L. Koldová: Maligní karcinoid hlavy pankreatu (5 min)
8. R. Kostka, T. Bajtler, B. Sosna: Liposarkom semenného provazce (5 min)
9. R. Ston, L. Havlůj, Z. Pelák, J. Šach: Akrospiron levé paže (5 min)
10. L. Vlček, M. Bernat, M. Dvořáček: Infikovaná výduť stehenní tepny – extraanatomická rekonstrukce (5 min)
Diskuze

DNE 25. KVĚTNA 2009
Přednáškový večer IV. interní kliniky
1. LF UK a VFN v Praze
přednosta: prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

Prusíkův večer
Idiopatické střevní záněty – nové trendy

Koordinátor: MUDr. Karel Lukáš, CSc.
1. A. Žák: Úvod (5 min)
2. J. Kotlas: Genetické aspekty (10 min)
3. A. Novotný: Současný názor na patofyziologii (10 min)
4. F. Novák: Akutní komplikace (10 min)
5. T. Švestka: Chronické komplikace (10 min)
6. K. Lukáš: Biologická léčba (10 min)
7. E. Meisnerová: Parenterální výživa (10 min)
Diskuze

DNE 1. ČERVNA 2009
Přednáškový večer Spolku slovenských lekárov Bratislava
předseda: prof. MUDr. I. Riečanský, CSc.

11. Večer slovenských lekárov Bratislava
Oxidačný stres a jeho účasť v patológii niektorých ochorení

Koordinátor: prof. Dipl. Ing. Zdeňka Ďuračková, Ph.D.
1. Z. Ďuračková: Úvod (5 min)
2. Z. Ďuračková, J. Muchová, Z. Paduchová, L. Andrezalová: Súčasný pohľad na oxidačný stres (10 min)
3. J. Muchová, Z. Paduchová, Z. Orszaghová, A. Liptáková, Z. Ďuračková: Účasť oxidačného stresu v patológii niektorých ochorení a jeho ovplyvnenie prírodnými polyfenolmi (10 min)
4. J. Trebatická, A. Viktorínová: Oxidačný stres a ióny kovov u detí yperkinetickou poruchou aktivity a pozornosti (10 min)
5. V. Jakuš, J. Kostolanská, M. Sapák: Úloha glykačného a oxidačného stresu v rozvoji neskorších diabetických komplikácií u detí s diabetes mellitus typ 1 (10 min)
6. L. Turecký, V. Kupčová, K. Plank, E. Uhlíková, Ľ. Divéky: Paraoxonáza a žlčové kyseliny v sére žien s intrahepatálnou cholestázou gravidných (10 min)
Diskuze

prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.
vědecký sekretář

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
předseda

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 187

DANIEL BOVET

(1907–1992)

Daniel Bovet se narodil 23. března 1907 ve švýcarském Neuchâtelu. Jeho matka Amy se za svobodna jmenovala Babutová; otec Pierre Bovet, profesor experimentální pedagogiky na univerzitě v Ženevě a ředitel tamního Institutu J.-J. Rousseaua, užíval Daniela i jeho tři sestry jako pokusné králíky k zábavnému ověřování svých výchovných teorií a povzbuzoval děti ke kultivaci hub ve sklepě nebo plísní na zavařeném ovoci. Daniel vychodil v rodišti základní i střední školu, na ženevské univerzitě vystudoval biologii a 1927 obdržel licenciát, v roce 1928 se stal asistentem objevitele defibrilace srdce prof. Frédérica Battelliho v laboratoři fyziologie, v roce 1929 asistentem genetika prof. Emila Guyénota v laboratoři zoologie. Téhož roku obhájil dizertaci ze zoologie a srovnávací anatomie a získal doktorát přírodních věd.

Následujících 18 let (1929–1947) strávil v Pasteurově ústavu v Paříži. Začal jako asistent v Laboratoři terapeutické chemie, kterou v letech 1912–1944 vedl profesor Ernest François Auguste Fourneau (1872–1949), tvůrce lokálního anestetika Stovainu (1903), antispirochetového Stovarsolu (1922) i chemoterapeutika proti trypanosomiáze Moranylu (1923). Fourneauova skupina zkoumala podstatu bakteriostatického působení oranžového barviva sulfamyldiaminobenzenu, zavedeného 1935 do lékařské praxe Gerhardem Domagkem pod názvem Prontosil. Ten potlačuje růst a množení streptokoků *in vivo*, ne však *in vitro*, z čehož Bovet s kolegy usoudil, že Prontosil účinkuje teprve poté, co se metabolickým štěpením z jeho celistvé molekuly uvolní aktivní složka. Tuto složku působící na streptokoky v těle i v kulturách pak po měsících usilovné práce izoloval a identifikoval s Anne-Marií Staubovou jako **sulfanilamid**. Oproti patentově chráněnému a drahému Prontosilu byl stejně účinný sulfanilamid volně dostupný a levnější. Pro zmírnění vedlejších účinků syntetizoval Bovet se spolupracovníky v dalších letech mnoho derivátů sulfanilamidu, čímž vytvořil celou rodinu sulfonamidů, jejichž užití se u streptokokových infekcí jako pneumonie, meningitida či spála osvědčilo jako první a v předantibiotické éře jediná účinná léčba zachraňující miliony životů za druhé světové války i po ní. Práce Bovetovy skupiny tak dodala Domagkovu objevu praktickou hodnotu.

To, že se stal Fourneauovým žákem a spolupracovníkem, označil později Bovet sám za nejšťastnější krok svého života. Dalším neméně šťastným bylo setkání s neurochemičkou Filomenou Nittiovou, sestrou bakteriologa z téhož institutu Federica Nittiho. Jejich otec Francesco Saverio Nitti, v letech 1919–1920 předseda italské vlády, emigroval po nástupu Mussoliniho do Francie, kde roku 1927 založil Concentrazione antifascista (Antifašistické sdružení) a deník La Libertà (Svoboda). Filomena se 19. března 1938 za Boveta provdala, stala se jeho pevnou oporou v životě i v laboratoři a byla spoluautorkou mnoha z jeho více než čtyř stovek publikací. Její věrnou spolupráci přerušily jen porody tří dětí – dvou dcer a syna Daniela-Pierrea, pozdějšího profesora informatiky na univerzitě v Římě.

Už při výzkumu sulfonamidů našel Bovet své životní téma v hledání kompetitivních inhibitorů čili blokátorů endogenních aminů plnících úlohu transmiterů – histaminu, acetylcholinu, adrenalinu a sérotoninu. Zvláštní pozornost věnoval mediátoru alergických odpovědí – histaminu. Věděl, že je vysoce toxický, není-li vstřebán ve střevě, a podobně jako v případě Prontosilu usoudil, že účinná je pouze část molekuly a její působení je blokováno jejím nosičem. Jelikož tělo nemá žádné přirozené antihistaminikum, rozhodl se nalézt umělý blokátor. Věděl, že histamin strukturálně připomíná adrenalin a acetylcholin, jejichž přirozenými antagonisty jsou sympatolytika a parasympatolytika. Začal tedy jejich studiem. Myšlenky Paula Ehrlicha, Hanse Fischera a Judy Quastela rozvinul do antimetabolitové hypotézy, že chemická sloučenina – stavbou molekuly i vlastnostmi podobná tělnímu metabolitu – může bránit jeho funkci na způsob zablokování zámku nepatrně odlišným klíčem.

V roce 1937 syntetizoval s Anne-Marií Staubovou preparát 929-F (F jako Fourneau) – první antihistaminikum **thymoxyethyldiethylamin**, pro praktické užití dosud příliš toxický (Action protectrice des éthers phénoliques au cours de l'intoxication histaminique. C R Seanc Soc Biol (Paris) 1937; 124: 547–549, s A.-M. Staubovou). Bovet, který 1939 převzal vedení Laboratoře terapeutické chemie, provedl proto do roku 1941 se spolupracovníky asi 3000 pokusů, v nichž vytvořil většinu dnes běžných **antihistaminik**, počínaje prvním klinicky účinným a netoxickým blokátorem histaminu **pyrilaminem** čili **mepyraminem**, jako Neo-Antergan úspěšně zavedeným do praxe 1944 (Propriétés antihistaminiques du N-p-methoxybenzyl-N--diaminoethyl-α-amino-pyridine. C R Seanc Soc Biol (Paris) 1944; 138: 99–100, s R. Horcloisem a F. Walthertem) a užívaným dodnes.

Bovetova antihistaminika nedokázala ještě blokovat některé fyziologické odpovědi na histamin (např. histaminem indukovanou žaludeční sekreci). Pokračovatelům zůstala příležitost dospět k představě dvou histaminových receptorů. Za určení toho druhého a nález jeho blokátoru (1972) pak britský farmakolog James Whyte Black dostal Nobelovu cenu v roce 1988.

Od třicátých let 20. století se Bovet zabýval výzkumem inhibitorů adrenalinu. Z jeho struktury vyšel ke studiu fragmentů základní struktury námelových alkaloidů jako jeho antagonistů; on ani kdokoliv jiný však neuspěl ve snaze najít ze základního výzkumu cestu k léčebnému využití (Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif: adrénaline, acétylcholine, histamine et leurs antagonistes. Bâle, S. Karger, 1948, s F. Bovet-Nittiovou).

Za spolupráce s farmaceutickou společností Rhône-Poulenc (1942 až 1947) studoval Bovet myorelaxační účinky indiánského šípového jedu kurare, jehož aktivní složku tubokurarinchlorid izoloval roku 1935 Velšan Harold King. Užití myorelaxancia dovolovalo snížit dávku anestetika při chirurgických operacích, přirozená látka však byla drahá a měla nestandardní vlastnosti. Bovet s Filomenou a kolegy hledal analoga kurare s předvídatelnějšími účinky a levnější výrobou. K poučení z první ruky navštívil i Brazílii. V roce 1946 objevil selektivní kurariformní vlastnosti u preparátu 2559-F, připraveného v Pasteurově ústavu Y. de Lestrangem, a tak nalezl **první syntetické kurarimimetikum**, selektivitou účinku s přírodním alkaloidem srovnatelné – gallamin (do lékařské praxe byl zaveden pod názvem Flaxedil). Bovetovo usilovné hledání syntetických analog s optimálními vlastnostmi přineslo v následujících letech více než 400 preparátů včetně **sukcinylcholinu**, který pro krátkodobý účinek a neškodnost rychle produkovaných metabolitů došel v anesteziologii trvalého uplatnění. Bovet zkoumal souvztažnost struktury a účinku syntetických kurarovitých preparátů a k jejich třídění zavedl termíny „pachykurarové" a „leptokurarové" (Curare. Experientia, 1949; 4: 325–348, s F. Bovet-Nittiovou).

V roce 1947 ho k vybudování a vedení Laboratoře terapeutické chemie podle pařížského vzoru pozval ředitel státního Istituto Superiore di Sanità (Vrchního zdravotního ústavu) v Římě prof. Domenico Marotta. Bovet pozvání přijal, ujal se této práce a ještě téhož roku získal italské občanství. Až dosud publikoval ve francouzštině, nyní přešel k italštině a později i k angličtině (Introduction to Antihistaminic Agents and Antergan Derivatives. Annals of the New York Academy of Sciences, 1950; 50: 1089–1126).

Za svého působení v římském ústavu se Bovet stále více věnoval **psychofarmakologii**. Od studia projevů modifikace mechanismů acetylcholinu fyzostigminem, atropinem a nikotinem na králičím elektroencefalogramu došel k průkazu, že **antiparkinsonika blokují účinky nikotinu** na ústřední nervovou soustavu a že jsou to centrálně působící blokátory acetylcholinu (The Action on Nicotine-Induced Tremors of Substances Effective in Parkinsonism. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1951; 102: 22–30, spoluautor V. C. Longo).

CLC 4-09 1.4.2009 9:17 Str. 188

Svým dílem poutal Bovet od počátku značnou pozornost odborných kruhů a sklízel za ně pocty: 1934 Plantamourovu cenu přírodovědecké fakulty v Ženevě, 1936 Damouretteovu cenu Francouzské Akademie, 1941 Muteauovu cenu Italské akademie věd, 1949 Cameronovu cenu univerzity v Edinburku, Bürgiho cenu univerzity v Bernu a (spolu s manželkou) Paternovu cenu univerzity v Palermu, 1952 Addinghamovu zlatou medaili univerzity v Leedsu. V roce 1946 se stal rytířem francouzské Čestné legie. Pro širší veřejnost však zůstával skryt v tichu laboratoří a novinářům neposkytl jediný rozhovor – až do roku 1957.

V roce 1957 byla Bovetovi udělena Nobelova cena „za jeho objevy týkající se syntetických sloučenin, které tlumí působení určitých tělních látek, zejména pak jejich působení na cévní soustavu a kosterní svaly." Na slavnosti ve Stockholmu 10. prosince 1957 přednesl prezentační projev profesor farmakologie Královského Karolinského institutu Börje Karl Magnus Uvnäs. Připomněl, že laureátovo dílo vyrůstalo na odhaleních významu biogenních aminů ve 20. letech, poskytujících příležitost k hledání syntetických antagonistů k léčebnému využití, což Bovet 1937 přivedl k objevu prvního antihistaminika. Připomněl neúnavné studium vztahů chemické struktury a biologické aktivity u syntetických náhražek přírodních alkaloidů kurare a námelu – studium, jehož nejcennějším plodem byl pro pokrok anesteziologie významný objev blokátorů neurotransmiteru acetylcholinu. Nakonec zmínil nové pole Bovetova zájmu v psychofarmakologii.

Den poté vystoupil Bovet ve Stockholmu s přednáškou „The Relationship Between Isosterism and Competition Phenomena in the Field of Drug Therapy of the Autonomic Nervous System and that of Neuromuscular Transmission". Vysvětlil podstatu izosterismu a hovořil o svých výzkumech kompetitivních blokátorů endogenních aminů, opřených o dřívější poznání podobně působících rostlinných alkaloidů: studium inhibitorů adrenalinu dospělo k alkaloidům námelu, aniž pokročilo od základního výzkumu; po odhalení d-tubokurarinu jako aktivní složky kurare nalezl se spolupracovníky syntetické náhražky gallamin a sukcinylcholin; studium izosterických inhibitorů histaminu dovedl k objevu pyrilaminu, po němž během 10 let provedlo 500 chemiků 5000 syntéz potenciálních antihistaminik. Poslední část přednášky věnoval své cestě k psychofarmakologii, k pochopení úlohy acetylcholinu v ústřední nervové soustavě a antiparkinsonik jako jeho blokátorů. Závěrem předestřel otázku interakce léku s receptorem jako výzkumný úkol pro následovníky.

Nobelova cena spustila příval čestných doktorátů evropských i amerických univerzit (Palermo, Rio de Janeiro, Ženeva, Montpellier, Paříž, Nancy, Praha, Štrasburk, Georgetown). V roce 1959 dostal Bovet italský Řád za zásluhy. Nyní se náhle stal objektem zájmu světového tisku, žasnoucího nad tím, že tento skromný nadšenec si žádný ze svých objevů nedal patentovat, a nemá tak z jejich obchodního využití zhola nic.

V přesvědčení, že „klíč k duševním nemocem spočívá v chemii", soustředil Bovet v 60. letech své badatelské úsilí na výzkum interakcí sloučenin a mozku. V letech 1964–1971 působil jako profesor farmakologie v sardinském městě Sassari; studoval tu rozdíly v chování mezi inbredními plemeny myší v odpověď na psychofarmaka (Effects of Nicotine on Avoidance Conditioning of Inbred Strains of Mice. Psychopharmacologia, 1966; 10: 1–5, spoluautoři F. Bovet-Nittiová a A. Oliverio; Genetic Aspects of Learning and Memory in Mice Science, 1969; 163: 139–149, s týmiž spoluautory) a střízlivě přemýšlel o politických, sociálních a ekonomických dopadech vědeckých objevů (Role of the Scientist in Modern Society. Perspectives in Biology and Medicine, Summer, 1965; 533–545). V letech 1969–1975 byl ředitelem Laboratoře psychobiologie a psychofarmakologie Národní výzkumné rady (Consiglio Nazionale delle Ricerche) v Římě, v roce 1971 byl jmenován profesorem psychobiologie na římské univerzitě a zde až do odchodu na odpočinek do roku 1982 významně přispíval k základnímu výzkumu chemických vlivů na ústřední nervovou soustavu člověka.

Daniel Bovet zemřel 8. dubna 1992 v Římě na rakovinu.

POUŽITÁ LITERATURA

1. **Daintith J, Mitchell S, Tootill E, Gjertsen D.** Biographical Encyclopedia of Scientists, 2nd ed. Bristol and Philadelphia: Institute of Physics Publishing 1994; 1: 107.
2. **Kelly EC.** Encyclopedia of Medical Sources. Baltimore: The Williams & Wilkins Company 1948; 145 (Fourneau).
3. **Magill FN. (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991: 740–748.
4. **McMurray EJ. (ed.)** Notable Twentieth-Century Scientists I. New York: Gale Research Inc. 1995; I: 230–232.
5. **Niklíček L, Štein K.** Dějiny medicíny v datech a faktech. Praha: Avicenum 1985; 252, 271, 275, 285 a 308.
6. **Procacci G.** Dějiny Itálie. Praha: Nakladatelství Lidové noviny 1997; 333, 350 (F. S. Nitti).
7. **Rubin RP.** A Brief History of Great Discoveries in Pharmacology: In Celebration of the Centennial Anniversary of the Founding of the American Society of Pharmacology and Experimental Therapeutics. Pharmacological Reviews 2007; 59(4): 289–359.
8. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004; 306–307.
9. **Wasson T. (ed.)** Nobel Prize Winners. New York: The H. W. Wilson Company 1987; 130–132.
10. World Who's Who in Science from Antiquity to the Present. Chicago: Marquis Who's Who Inc. 1968; 221 (Bovet), 592–593 (Fourneau).

MUDr. Pavel Čech
Kabinet dějin lékařství 3. LF UK
Ruská 87, 100 00 Praha 10
e-mail: pavel.cech@lf3.cuni.cz

Bohatý je ten, kdo ví, kdy má dost.

ČÍNSKÉ PŘÍSLOVÍ