

4
2016/155

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Z OBSAHU:

Angiologie kráčí vpřed [Karetová D.](#)

Studie SPRINT: Kam až snižovat systolický krevní tlak
[Souček M. et al.](#)

Matrix Gla protein jako přirozený inhibitor vaskulárních
kalcifikací a potenciální léčebný cíl
[Mayer O.](#)

Hodnocení hemodynamické významnosti koronárních
stenóz metodou frakční průtokové rezervy
[Jeřábek Š., Kovárník T.](#)

Prognostické faktory idiopatické plicní fibrózy (IPF) –
analýza Českého registru IPF
[Doubková M. et al.](#)

Význam HPV vakcinace mužů [Sehnal B. et al.](#)

Psychiatrie v realitě všedního dne [Češková E.](#)

Péče na konci života v České republice
[Holmerová I., Wija P.](#)

Cena J. E. Purkyně udělena prof. Soně Nevšimalové

Dne 8. června proběhl na zámku v Libochovicích 58. Purkyňův den, na němž byla předána Purkyňova cena prof. MUDr. Soně Nevšimalové, DrSc.

Předsednictvo ČLS JEP ocenilo zásadní přínos profesorky Nevšimalové jak pro obor dětské neurologie, tak i spánkové medicíny.

V roce 1963 Soňa Nevšimalová ukončila Fakultu všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze. Po promoci pracovala 8 let v Biologickém ústavu FVL UK – tuto zkušenost pak zúročila v oboru dětské neurologie, kterému se věnuje od roku 1971, kdy nastoupila na dnešní Neurologickou kliniku

1. LF UK a VFN. Kromě toho zásadním způsobem rozvíjela obor spánkové medicíny jako žačka doc. Bedřicha Rotha, zejména výzkumem narkolepsie a hypersomnie.

V roce 1997 byla jmenována profesorkou v oboru neurologie, v letech 1998–2007 byla přednostkou Neurologické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

Je autorkou řady monografií a stovek odborných prací, aktivně působí v mezinárodních i českých odborných společnostech.

Za redakci Časopisu lékařů českých gratulujeme!

Petr Sucharda



VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

VEDOUcí REDAKTOR

MUDr. Petr Sucharda, CSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

REDAKČNÍ RADA

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
předseda redakční rady
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. RNDr. Jiří Beneš, CSc.
Ústav biofyziky 1. LF UK
Salmovská 1, 120 00 Praha 2

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
Interní ambulantní oddělení - osteocentrum,
Ústřední vojenská nemocnice
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní
medicíny (KARIM) 2. LF UK FNM a IPVZ
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

MUDr. Otto Herber
Ordinace praktického lékaře pro dospělé
Nerudova 686, 278 01 Kralupy nad Vltavou

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.
II. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.
Osteocentrum LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11, 128 01 Praha 2

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

MUDr. Alena Šteflová, Ph.D., MPH
Kancelář WHO v ČR
Rytiřská 31, 110 00 Praha 1

prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.
Farmakologický ústav 2. LF UK
Plzeňská 221/130, 150 00 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA
Klinika dětské a dospělé ortopedie
a traumatologie 2. LF UK a FNM
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.
Ústav klinické biochemie a laboratorní
diagnostiky 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

OBSAH

Původní práce

Doubková M. et al. Prognostické faktory idiopatické plicní fibrózy (IPF) – analýza Českého registru IPF 22

Přehledové články

Karetová D. Angiologie kráčí vpřed 5

Souček M. et al. Studie SPRINT: Kam až snižovat systolický krevní tlak. 9

Mayer O. Matrix Gla protein jako přirozený inhibitor vaskulárních kalcifikací a potenciální léčebný cíl. 13

Jeřábek Š., Kovárník T. Hodnocení hemodynamické významnosti koronárních stenóz metodou frakční průtokové rezervy 17

Gruntová Z. et al. Dermatomyozitida 29

Sehnal B. et al. Význam HPV vakcinace mužů 34

Češková E. Psychiatrie v realitě všedního dne 40

Holmerová I., Wija P. Péče na konci života v České republice 43

Kinkorová J., Topolčan O. EPMA – 2. Světový kongres o personalizované medicíně 48

Dějiny lékařství

Surá A. Vyšetřování vraždy novorozence v 17. a 18. století 52

Čech P. Roger Wolcott Sperry 54

Recenze

Mediace a další vybrané formy mimosoudního řešení sporů ve zdravotnictví 51

Osobní zprávy 57

Aktuality 59

CONTENTS

Original articles

Doubková M. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis prognostic factors – analysis of the Czech registry. 22

Review articles

Karetová D. Angiology is moving forward 5

Souček M., Řiháček I., Novák J. SPRINT study: far lower systolic blood pressure. 9

Mayer O. Matrix Gla protein as natural inhibitor of vascular calcification and potential treatment target. 13

Jeřábek Š., Kovárník T. Functional assessment of coronary stenosis by fractional flow reserve 17

Gruntová Z., Drlík L., Slezáková L., Pařavová V. Dermatomyositis 29

Sehnal B., Chlíbek R., Sláma J. The importance of HPV vaccination in men ... 34

Češková E. Psychiatry in everyday life 40

Holmerová I., Wija P. End-of-life care in the Czech Republic. 43

Kinkorová J., Topolčan O. EPMA – 2nd World Congress 48

History of medicine

Surá A. Investigating a murder of a new born baby in the 17th and 18th century 52

Čech P. Roger Wolcott Sperry 54

Reviews

Mediace a další vybrané formy mimosoudního řešení sporů ve zdravotnictví 51

Personal News 57

News 59

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z.s., Praha 2016

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Online verze časopisu na: www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych

Registrací získáte přístup k plné on-line verzi časopisu a do jeho archivu.

Kontakt pro dotazy: info@prolekare.cz nebo +420 602 244 819



Vedoucí redaktor:
MUDr. Petr Sucharda, CSc.

Redaktor:
Mgr. Martin Čermák

**Vydává: Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně, z. s.**
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Pro ČLS JEP připravuje MeDitorial, s. r. o.
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Výroba a tisk
Ocean Design

Inzerce: ČLS JEP, z. s.
Sokolská 31, 120 00 Praha 2
tel.: +420 224 266 223
e-mail: nto@cls.cz; cзма@cls.cz

V ČR rozšiřuje: Nakladatelství Olympia, s. r. o.
Werichova 973, 252 64 Velké Přílepy

V SR: Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.
Stará Vajnorská 9, P. O. BOX 183, 830 00 BRATISLAVA
Infolinka: 0800 188 826, www.ipredplatne.sk
Email: info@ipredplatne.sk, objednavky@ipredplatne.sk

Vychází: 8krát ročně
Předplatné: na rok pro ČR je 800,00 Kč,
SR 43,20 €, jednotlivé číslo 100 Kč, SR 5,40 €.

**Informace o předplatném podává
a objednávky předplatitelů přijímá:**
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,
tel.: 296 181 805, e-mail: nto@cls.cz

Rukopis byl předán do výroby 11. 7. 2016.
Zaslané příspěvky se nevracejí.
Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

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

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučně nakladatelské právo k jeho užití. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění

Zasílání rukopisů – viz pokyny pro autory:
www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-pokyny

Angiologie kráčí vpřed

Debora Karetová

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 5–8

SOUHRN

Vaskulární medicína léčí řadu onemocnění – jak ischemické syndromy různých tepenných povodí (se specifiky jejich funkce), tak žilní a lymfatická postižení. Řada stavů, s nimiž se v angiologii setkáváme, jsou stavy urgentní, potenciálně život ohrožující. Příkladem jsou ruptury aneurysmat, akutní končetinová ischemie či hluboká žilní trombóza. Zde je nutný rychlý intervenční přístup.

Na straně druhé chronická cévní onemocnění (např. chronická ischemická choroba končetin nebo chronické onemocnění povrchových žil) vyžadují diferencovaný přístup dle manifestace a důraz je kladen na prevenci a léčbu disponujících stavů.

Pro pacienty je optimální péče odborníka, schopného stanovit rychlé diagnózu i léčebný plán, tedy specialisty v oboru angiologie. Ten úzce spolupracuje s cévním chirurgem a intervenčním radiologem (pokud sám není vyškolen v endovaskulárních intervencích).

Článek podává přehled hlavních novinek v daném oboru.

KLÍČOVÁ SLOVA

vaskulární medicína, onemocnění karotid, aneurysma aorty, tromboembolická nemoc, interdisciplinární přístup

SUMMARY

Karetová D. Angiology is moving forward

Vascular medicine treats many diseases – ischemic syndromes of different arterial bed (with the specifics of their territorial function), venous and lymphatic diseases. A number of states in angiology are urgent, potentially life-threatening. Examples include aneurysm rupture, acute limb ischemia, or deep vein thrombosis and pulmonary embolism.

On the other hand, chronic vascular disease (eg., peripheral arterial disease or chronic disease of superficial veins) require a differentiated approach according to the manifestation and the emphasis is given on prevention and treatment of disposing conditions.

The optimal care for patients bring the specialist in vascular medicine who is able to build a diagnostic and treatment work-up quickly. He works closely with vascular surgeons and interventional radiologists. The article gives an overview of the major innovations in the field of angiology.

KEYWORDS

vascular medicine, disease of the carotid arteries, aortic aneurysm, thromboembolism, interdisciplinary approach

PROČ JE ANGIOLOGIE SVÉBYTNÝM PODOBEM INTERNÍ MEDICÍNY

Před několika lety jsme v České republice získali náskok v oblasti vaskulární medicíny proti řadě západoevropských zemí v tom, že se angiologie stala samostatnou specializací s vlastní atestací, navazující na interní kmen. V současnosti se při reformě systému postgraduálního vzdělávání zdá, že tento obor opět bojuje o své uznání jako svébytného oboru, a to v kontrastu s tím, kam Evropa směřuje.

Celosvětově není situace v oboru vaskulární medicíny jednotná, takže například v Rusku či Polsku léčí žilní trombózy cévní chirurgové, zatímco v Jižní Americe nebo Asii výlučně hematologové (ti však léčí jen žilní trombózu a nikoliv plicní embolii). V evropském regionu si naopak neumíme představit, že by žilní trombóza a plicní embolie byla v rukou dvou specializací a zejména v péči někoho, kdo nemá internistické vzdělání.

Také na léčbě tepenných onemocnění participuje řada odborníků různých specializací. To platí zejména v oblasti endovaskulárních zákroků. S rozvojem těchto intervencí ubývá počet chirurgických výkonů, čímž původní princip, že o nemoci cévní se stará výlučně cévní chirurg, zcela ztrácí smysl. Ve srovnání s koncem minulého století je naopak mnohem větší důraz kladen na prevenci pokročilých stavů a obor se tak přesunul k internímu lékařství.

Není pochyb o tom, že pro pacienta je optimální, pokud je prevence, diagnostika, akutní i následná léčba cévního postižení v jedné ruce. Navíc nemocní s chronickými tepennými i žilními chorobami jsou obvykle polymorbidní

a nelze je léčit jinak než komplexně. Z tohoto úhlu pohledu se cévní medicína jeví být součástí vnitřního lékařství a v jednotlivých fázích choroby spolupracuje s chirurgy, radiology, dermatology, diabetology a dalšími specialisty. Jedině tak je možné mluvit o vaskulární medicíně v nejlepším slova smyslu, přinášející optimální léčebné výsledky.

NOVINKY V LÉČBĚ ONEMOCNĚNÍ KAROTID

V Evropě umírá 9 % mužů a 14 % žen na iktsu, přičemž onemocnění karotických tepen je jeho příčinou až u dvou třetin nemocných (1). Zatímco indikace revaskularizace karotického řečiště u *symptomatických* nemocných jsou jasné, mnohem složitější je situace u *asymptomatických* pacientů. Nemocní po prodělané tranzitorní ischemické atace nebo iktu, případně po epizodě monokulární přechodné slepoty, mají při průkazu hemodynamicky významné stenózy (> 70 %) být léčeni endarterektomií. V některých případech, zejména u mužů, je intervence indikována i v přítomnosti hraniční stenózy (tj. v pásmu 50–70 %). Vždy je nutno zohlednit i životní prognózu nemocného, předpokládající alespoň 5leté přežití. Operace má být načasována do 14 dnů od ischemické příhody, je zde tedy příklon k časnému řešení. Nutno však konstatovat, že nemocní s těžkým neurologickým postižením již z této léčby profitují minimálně.

Záchyt *asymptomatické stenózy* je výzvou, protože prevence iktu je zásadní motivací jak screeningu aterosklerotického postižení karotid u rizikových nemocných, tak i načasování a výběru optimálního léčebného postupu. To platí při

přítomnosti stenózy vnitřní, případně společně karotické tepny. Riziko iktu u stenózy nad 50 % není velké, „pouze“ 1 % ročně. Spíše než míra zúžení tepny o prognóze rozhoduje posouzení *struktury aterosklerotického plátu*.

Správná indikace intervenční léčby stenózy karotid se v případě asymptomatických jedinců odvíjí zejména od ultrasonografické charakteristiky zjištěného plátu: od jeho stability, resp. nestability. Významná je například mikrovaskularizace plátu, stejně jako echogenita, známky krvácení do plátu či nepravidelnosti jeho povrchu, určující trombogenní potenciál. Kromě optimální konzervativní léčby (vyloučení kouření, „středomořská“ dieta a zintenzivnění pohybu, podávání hypolipidemik, protidestičkové léčby a léčby arteriální hypertenze a diabetu) je v případě přítomnosti významné léze ($\geq 80\%$) a zejména v případě její progresu na místě provedení endarterektomie. K té je nutno volit centrum s nízkým rizikem perioperačního iktu nebo úmrtí (pod 3 %).

V současnosti je při řešení významných stenóz preferována chirurgická léčba před katetrizačním přístupem s implantací stentu. Nechirurgická léčba může mít více periprocedurálních komplikací. Výjimkami, kdy volíme primárně katetrizační léčbu s implantací stentu, jsou nemocní s anatomickými poměry krku, jež neumožňují chirurgický přístup, jedná-li se o postiradiační stenózu nebo jde-li o restenózu po předchozím chirurgickém výkonu. Podobně je preferována katetrizační léčba u nemocných s vysokým rizikem srdečních či plicních komplikací.

Nedávno publikovaná studie českých autorů ICSS (*International Carotid Stenting Study*) sledovala osud 1713 symptomatických nemocných randomizovaných k angioplastice a stentingu (CAS) či k endarterektomii (CEA). Po 5letém sledování se mezi skupinami nelišil počet fatálních nebo významně hendikepujících iktů, nicméně stenting byl spojen s větším výskytem periprocedurálních i následných příhod lehčího typu. Též podstudie s prováděním magnetické rezonance potvrdila více drobných lézí po angioplastice karotidy proti endarterektomii (2). Pokud je angioplastika karotidy metodou volby u daného nemocného, je tedy na místě užití protektivních prostředků k zábraně periprocedurálních embolizací.

ONEMOCNĚNÍ AORTY A JEJICH SOUČASNÁ LÉČBA

Z onemocnění aorty je nejběžnější její *aneurysmatické vyklenutí* v oblasti břišní aorty (AAA), jehož incidence se stárnutím populace narůstá. Přes pokroky v léčbě těchto stavů zůstává vysoká mortalita u symptomatických aneurysmat, dosahující v případě urgentní léčby při ruptuře až 50 %. Screening aneurysmat abdominální aorty je proto základním přístupem ke snížení mortality na tuto chorobu.

Velká dánská studie (VIVA) ukázala, že prevalence AAA u mužů ve věku 65–74 let činí 3,3 % a je dvojnásobná v případě rodinné anamnézy. Tato studie pokračuje a má ukázat, zda časný záchyt aneurysmat (ale i arteriální hypertenze a ischemické choroby dolních končetin) může zlepšit celkovou prognózu nemocných (3).

Screening šíře aorty u starších osob, zejména mužů nad 65 let věku, by měl být prováděn kardiologem rutinně v rámci echokardiografického vyšetření srdce. Zejména to platí při přítomnosti ischemické choroby srdeční, protože rozšíření aorty nad 3 cm je přítomné téměř u desetin nemocných

s ICHS. Dosud je však aneurysma běžněji zachycena při sonografii břicha indikované z jiných – nevaskulárních důvodů.

Aneurysma od 3 do 5 centimetrů šíře pravidelně sledujeme a léčíme *konzervativně*, zde je riziko ruptury malé; o něco větší je v případě neléčené arteriální hypertenze nebo chronické obstrukční plicní nemoci. Naopak aneurysma větší než 5,5 cm je indikované k *radikálnímu řešení* (exkluzi).

Metody endovaskulární implantace graftu (EVAR) jsou metodou volby u většiny léčených, zejména nemocných polymorbidních, starých a rizikových pro výkon v celkové anestezii. Časná mortalita (po 30 dnech) je podle dat z amerického registru s více než 21 tisíci nemocných v případě endovaskulární léčby nižší – 1,3 % oproti 3,7 % u chirurgicky léčených (4). Celkově tak narůstá počet léčených implantací stentgraftů do břišní aorty a klesá počet operovaných pro tuto diagnózu. Stentgrafty se technicky zdokonalují (jsou fenestrovány, větvené apod.) a umožňují tak i léčbu nemocných, kteří dříve nebyli z anatomických důvodů k léčbě stentgrafty považováni za vhodné. Endovaskulární léčba AAA při akutní komplikaci – ruptuře – nepřinesla výhody, studie IMPROVE neprokázala, že by tato metoda dávala lepší výsledky oproti chirurgické léčbě (5).

Závěrem je nutné uvést jen omezený význam farmakoterapie, jedině u statinů byl prokázán benefit v prevenci zvětšování diametru aorty.

JAK SE MĚNÍ PRŮBĚH A LÉČBA NEMOCNÝCH S ISCHEMICKOU CHOROUBOU DOLNÍCH KONČETIN

Prevalence ICHDK narůstá s věkem a u osob nad 70 let věku může být přítomná až ve 20 %. Při iniciálním postižení nemusejí působit symptomy, nicméně vždy při verifikaci diagnózy, tedy zjištění patologické hodnoty ischemického indexu $< 0,9$ (ABI – *Ankle Brachial Index*), je nemoc spojena s celkově horší kardiovaskulární prognózou, a to i u jedinců asymptomatických.

Kromě pacientů, kteří potíže negují, až polovina postižených má atypické bolesti v končetině a paradoxně pouze menšina nemocných s ICHDK trpí klasickými klaudikacemi. Pro tyto nemocné je vždy určující zahájení intervence u rizikových faktorů aterosklerózy (zejména podávání statinů) spolu s protidestičkovou léčbou; současně je nutné motivovat nemocné k pohybové léčbě, optimálně několikrát týdně pod dohledem rehabilitačních pracovníků.

Z vazoaaktivních léků jsou ve světě nejlepší výsledky s cilostazolem. Cilostazol je inhibitor fosfodiesterázy 3, který má kromě základního vazodilatačního účinku i příznivý protidestičkový efekt.

Co se týče zobrazení tepen, narůstá význam CT, případně MRI angiografie, nicméně digitální subtrakční angiografie (DSA) zůstává v výrazně symptomatických pacientů zlatým standardem. Angiografie je prováděna k posouzení možnosti revascularizace, k její případné současné realizaci, nebo předložení nálezu cévnímu chirurgovi, případně k určení nutnosti výše amputace s ohledem na zhojitelnost.

Riziko amputace je stále nejvyšší u diabetiků. Jak ukazují recentní publikovaná data z Maďarska, prevalence velkých amputací je 43/100 000 v obecné populaci a 318/100 000 u diabetiků (6).

Probíhá řada studií, které v indikaci léčby kritické končetinové ischemie porovnávají *léky potahované balónky* (DEB) nebo *léky potahované stenty* (DES) se samotnou perkutánní an-

gioplastikou (PTA). Většinou jde o lékový balon či stent krytý paklitaxelem. Sleduje se udržení dobré průchodnosti intervenovaného úseku a ovlivnění rizika restenózy.

K největším klinickým studiím posledních let patří studie LEVANT-I a LEVANT-II. Ve většině z těchto studií bylo 476 nemocných randomizováno (v poměru 2:1) k ošetření femoro-popliteálních tepen buď potahovaným balónkem, nebo pomocí prosté PTA. Roční průchodnost byla 65 % oproti 53 % ve prospěch DEB, což je ve shodě s dříve publikovanou studií IN.PACT SFA I (7).

Složitější je posuzování účinnosti různých metod v případě léčby infrapopliteálních tepen. Zde i dočasné zlepšení průchodnosti může mít zásadní vliv na zhojení defektu a odvrácení rizika amputace. V některých případech, pokud lze založit pedální bypass, je preferován postup chirurgický. Rozrůstá se počet i tzv. hybridních výkonů, kdy je určitý úsek tepeného řečiště řešen chirurgicky a jiný pomocí angioplastiky (s implantací stentu v ošetřeného úseku či bez ní).

REVOLUCE V LÉČBĚ ŽILNÍ TROMBÓZY

Dávno již neplatí, že všichni nemocní s trombembolickou nemocí (TEN), tj. s hlubokou žilní trombózou či s plicní embolií, musejí být hospitalizováni. Dokonce i nemocné s plicní embolizací je možno členit na vysoce rizikové a ty s nízkým rizikem (je míněna výše rizika úmrtí během 30 dnů od průkazu plicní embolie), u nichž je pak možná časná dimise (2.–3. den po přijetí), nebo je dokonce přípustná i ambulantní léčba (8, 9). Víme, že ambulantně lze léčit více než polovinu všech nemocných s prokázanou diagnózou hluboké žilní trombózy.

Nicméně ani u těchto pacientů by neměl být opomenut základní onkologický screening adekvátní věku a pohlaví. To platí zejména v případě idiopatických forem TEN. Ambulantní možnost léčby významně podporuje dostupnost nových perorálních antikoagulancií, označovaných jako NOAC (*new oral anticoagulants*) nebo také DOAC (*direct oral anticoagulants*), konkrétně gatranů (inhibujících trombin) či xabanů (blokujících faktor Xa).

Prvou molekulou registrovanou v ČR k léčbě TEN byl rivaroxaban, od roku 2015 je možno užívat i další z xabanů – apixaban a také inhibitor trombinu dabigatran. Oba xabany možno podávat od stanovení diagnózy, u dabigatranu je třeba léčbu zahájit po dobu 5–10 dnů nízkomolekulárním heparinem a posléze nemocného na dabigatran převést.

Ve smyslu účinnosti lze konstatovat, že všechny uvedené orální léky prokázaly v léčbě žilní trombembolické nemoci non-inferioritu oproti konvenční léčbě (enoxaparinem a warfarinem). Jejich hlavní výhoda spočívá v tom, že je není nutné rutinně monitorovat (na rozdíl od warfarinu) a pomocí xabanů lze perorálně léčit od 1. dne po stanovení diagnózy trombembolické nemoci.

Další velká výhoda tkví v dobrém bezpečnostním profilu – apixaban, rivaroxaban i dabigatran signifikantně snížily riziko velkého či klinicky významného krvácení (studie AMPLIFY, EINSTEIN či RE-COVER) (10–15). Podání přímých perorálních antikoagulancií je tedy v léčbě žilní trombózy a stabilní PE nejen efektivní, ale i bezpečnější oproti warfarinaci. Na rozdíl od regulované preskripce těchto léků v indikaci nevalvulární fibrilace siní je v případě TEN léčba dosažitelnější, specialista může v indikaci TEN předepsat xaban či gatran jako lék první volby.

Hlavní negativní argument proti jejich rozšiřujícímu se podávání byla nepřítomnost antidota pro případ nutnosti

urgentní operace nebo při život ohrožujícím krvácení. Proto byla v posledních letech vyvíjena antidota k ukončení jejich antikoagulační aktivity. Efekt dabigatranu již můžeme inhibovat monoklonální protilátkou (idarucizumabem) vázající molekulou léčiva. Léčivo Praxbind je již v ČR dostupné (16). Ve fázi klinického hodnocení je antidotum xabanů (andexanet α). To působí vyvázáním léčiva na „falešný substrát“, tedy na analog faktoru Xa, který nemá vlastní koagulační aktivitu.

ZÁVĚR

V uvedeném přehledu jistě nebyly zmíněny všechny novinky v oboru angiologie. Práce angiologa se za posledních 20 let dramaticky změnila – kromě léčby „klasických“ cévních chorob se setkává i s novými jednotkami, diagnostikovanými díky dostupnosti sofistikovaných vyšetření, jako je PET/CT. Takto například přibývá diagnóz aortitid a obecně neinfekčních zánětů velkých tepen (zejména *giant cell arteriitis*), některých forem naopak ubývá – například Buergerovy nemoci (thrombangiitid obliterans).

V řešení aneurysmat břišní aorty jsou implantace stent-graftů suverénní metodou, s jejich implantací přibývají zkušenosti i u akutních stavů, i případné následné komplikace po jejich zavedení musejí být zvládnuty.

Díky zlepšujícímu se instrumentáriu jsme schopni revaskularizaci častěji odvrátit amputace končetin a také v trombolytické léčbě rozsáhlých trombóz hlubokých žil jsme velmocí, máme v rukou velmi účinná antitrombotika.

Všechny tyto drahé nemocniční výkony však logicky vyžadují následnou péči v terénu, kde je role angiologa klíčová už v časně detekci onemocnění a léčbě bránící jeho progresi. Ve velkých vaskulárních centrech jsou ovšem již nyní personální potíže, i v důsledku stálých změn postavení oboru angiologie ve vzdělávacím systému; stejně tak nejsou pokryty všechny okresy dobře pracujícími angiology. Probíhající reforma systému vzdělávání, s hrozbou likvidace angiologie jakožto základního oboru (podle nové terminologie „specializačního oboru“), tuto situaci jistě nezlepší. Přesto nutno všem, kteří o dané věci budou rozhodovat, popřát, že pokud by se stali nemocnými s vaskulárním problémem, kež narazí na erudovaného angiologa.

Podpořeno projektem Prvouk P-35.

Literatura

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P et al. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015; 36: 2696–2705.
2. Kuliha M, Roubec M, Prochazka V et al. Randomized clinical trial comparing neurological outcomes after carotid endarterectomy or stenting. *Br J Surg* 2015;102: 194–201.
3. Joergensen TM, Houliand K, Green A et al. Abdominal aortic diameter is increased in males with family history of abdominal aortic aneurysms: results from the Danish VIVA-trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 48: 669–675.
4. Schermerhorn ML, Buck DB, O' Malley AJ et al. Long term outcomes of abdominal aortic aneurysm in the medicare population. *N Engl J Med* 2015; 373: 328–338.
5. IMPROVE Trial Investigators. Endovascular strategy or open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J* 2015; 36: 2061–2069.
6. Kolossvary E, Ferenci T, Kovats T et al. Trends in major lower limb amputation related to peripheral arterial disease in Hungary: a nationwide study (2004–2012). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50: 78–85.
7. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ et al. Trial of a paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 145–153.

8. Othieno R, Abu Affan M, Okpo E. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD003076.

9. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378: 41.

10. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al.; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010 Dec 23; 363(26): 2499–510.

11. Büller HR, Prins MH et al.; EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287.

12. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013 Sep 20; 11(1): 21.

13. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013 Aug 29; 369(9): 799–808.

14. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al.; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *Circulation* 2014 Feb 18; 129(7): 764–772.

15. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al.; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *N Engl J Med* 2009 Dec 10; 361(24): 2342–2352.

16. Pollack CV jr., Reilly PA, Eikelboom J et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*.2015; 373: 511–520.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

II. interní klinika – klinika kardiologie
a angiologie 1. lékařské fakulty UK
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze
U nemocnice 2, 128 08 Praha 2
Tel.: 224 962 644
e-mail: dkare@lf1.cuni.cz

Studie SPRINT: Kam až snižovat systolický krevní tlak

Miroslav Souček, Ivan Řiháček, Jan Novák

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 9–12

SOUHRN

Při léčbě systolické hypertenze neznáme nejméně výhodnější hodnotu krevního tlaku, která vede ke snížení kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární i celkové mortality.

Studie ACCORD, srovnávající intenzivní léčbu systolického krevního tlaku (< 120 mmHg) a standardní léčbu (< 140 mmHg), nedosáhla významného ovlivnění primárního cíle u pacientů s diabetem mellitem. Na podzim loňského roku byla přednesena a publikována studie SPRINT s příznivým ovlivněním kombinovaného primárního cíle (infarkt myokardu, jiné akutní koronární syndromy, cévní mozková příhoda, srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin při intenzivní léčbě systolického krevního tlaku, tedy < 120 mmHg), ale na druhé straně se statisticky významným výskytem vedlejších účinků (hypotenze, synkopy, renální poškození či selhání).

KLÍČOVÁ SLOVA

systolický krevní tlak, cílové hodnoty, kardiovaskulární příhody, hypotenze

SUMMARY

Souček M., Řiháček I., Novák J.
SPRINT study: far lower systolic blood pressure

There is still no consensus, which blood pressure value is the most profitable for the patients when treating the systolic hypertension in the context of reduction of cardiovascular events and cardiovascular and overall mortality.

Researchers of the ACCORD study were comparing intensive treatment of systolic blood pressure below 120 mmHg and standard treatment reaching below 140 mmHg and showed no influence of intensive treatment on the primary goal in individuals with diabetes mellitus. Last autumn, SPRINT study was presented and published showing the favourable effect of intensive (i. e. below 120 mmHg) blood pressure lowering on combined primary goal which was myocardial infarction, other acute coronary syndromes, ischemic stroke, heart failure or death from cardiovascular reasons. On the other hand, intensive treatment also resulted in statistically significant occurrence of adverse events (hypotension, syncope, renal injury or failure).

KEYWORDS

systolic blood pressure, target values, cardiovascular events, hypotension

ÚVOD

Vysoký krevní tlak (TK) je nejčastějším rizikovým faktorem kardiovaskulárních (KV) onemocnění, v ČR se vyskytuje ve 40,5 %. Jeho výskyt roste s věkem a u pacientů po 50. roce věku je nejčastější formou izolovaná systolická hypertenze (1).

Systolický tlak se stává významnějším parametrem než diastolický a je nezávislým rizikovým faktorem pro koronární příhody, cévní mozkové příhody (CMP), srdeční selhání a terminální selhání ledvin (2, 3, 4). Klinické studie ukázaly, že léčba hypertenze snižuje riziko KV příhod, např. výskyt CMP (o 35–40 %), infarktu myokardu (o 15–25 %) a srdečního selhání (až o 64 %) (2, 5, 6).

Bohužel nevíme přesně, na jaké hodnoty máme systolický TK snižovat. Observační studie ukázaly, že KV riziko se zvyšuje již od hodnoty 115 mmHg (7), ale z randomizovaných studií provedených v obecné populaci hypertoniků se prokázal prospěch z léčby při dosažení systolického TK < 150 mmHg a pro hodnoty nižší máme pouze limitovaná data (8, 9).

Ve studii ACCORD zahrnující pacienty s diabetem 2. typu nebyl rozdíl v ovlivnění KV příhod při systolickém tlaku < 120 mmHg ve srovnání s tlakem < 140 mmHg, pouze se prokázal nižší výskyt CMP (10). Recentní studie u pacientů, kteří prodělali CMP, srovnávala prospěch léčby mezi těmi, kteří dosahují hodnoty systolického TK < 130 mmHg ve srovnání

s < 150 mmHg. Výsledkem byl významný pokles pouze pro hemoragické mozkové příhody (11).

Hypotéza, že systolický TK < 120 mmHg by mohl snižovat výskyt klinických příhod více než standardní cíl < 140 mmHg, byl navržena v *National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)* expertním panelem již v roce 2007. Předpokládal se preventivní vliv intenzivního snižování systolického TK na redukcí KV komplikací u pacientů bez diabetu. Dosavadní směrnice o léčbě hypertenze, a to jak americké, tak evropské i české, přitom doporučují snižovat systolický TK jen pod 140 mmHg.

STUDIE SPRINT – SLEDOVANÁ POPULACE, DESIGN A METODIKA

Studie SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) byla zahájena na podzim roku 2010 ve 102 centrech v USA a v Portoriku (12). Jedná se o největší studii tohoto druhu, snažící se zjistit, zda snížení systolického TK na hodnoty nižší než dosud doporučované mohou ovlivnit KV a renální choroby.

Do studie byli zařazeni pacienti starší 50 let, s hypertenzí a zvýšeným KV rizikem, definovaným aktuálním cévním onemocněním, chronickým poškozením ledvin (eGFR 20–60 ml/1,73 m²), Framinghamským skóre > 15 % nebo věkem nad 75 let. Zhruba 30 % pacientů bylo ve věku 75

let a starších, 30 % mělo onemocnění ledvin a 30 % bylo Afroameričanů. Ze studie byli vyloučeni pacienti s diabetem a anamnézou CMP a s polycystickými ledvinami.

Studie randomizovala 9361 osob se systolickým TK 130–180 mmHg a zvýšeným KV rizikem na intenzivně léčenou skupinu s cílem snížit systolický TK pod 120 mmHg a skupinu léčenou standardně, s cílovým systolickým TK < 140 mmHg.

Pacienti s intenzivní kontrolou TK byli léčeni třemi a více antihypertenzivy, včetně diuretika (chlorthalidon), blokátoru kalciových kanálů (amlodipin) a inhibitoru ACE (lisinopril). Pacienti ze druhé skupiny byli léčeni méně intenzivní léčbou k dosažení cíle 140 mmHg. Užívali průměrně dvě antihypertenziva.

Primárním kombinovaným cílem studie byl výskyt infarktů myokardu, jiných akutních koronárních syndromů, CMP, srdečního selhání nebo KV úmrtí.

VÝSLEDKY

Po jednom roce trvání studie byl průměrný systolický TK 121,4 mmHg v intenzivně léčené skupině vs. 136,2 mmHg ve standardně léčené skupině. Průměrný rozdíl v hodnotě systolického TK mezi oběma skupinami činil 14,8 mmHg a byl zjištěn již po prvním roce studie a dále přetrvával. Průměrný diastolický TK po jednom roce léčby činil 68,7 mmHg v intenzivně léčené skupině a 76,3 mmHg ve standardně léčené skupině. Kromě domácího měření TK, které bylo pro studii

směrodatné, byl TK měřen také v ordinaci lékaře. Kontrola byla prováděna po 1 měsíci a dále po 3 měsících. TK byl měřen v ordinaci lékaře vždy 3× a ze 3 hodnot se bral průměr.

Během 3,2letého sledování byl průměrný systolický TK v intenzivně léčené skupině 121,5 mmHg a 134,6 mmHg ve standardně léčené skupině. Rozdíl činil 13,1 mmHg (viz obr. 1). Průměrný počet antihypertenziv činil 2,8, resp. 1,8.

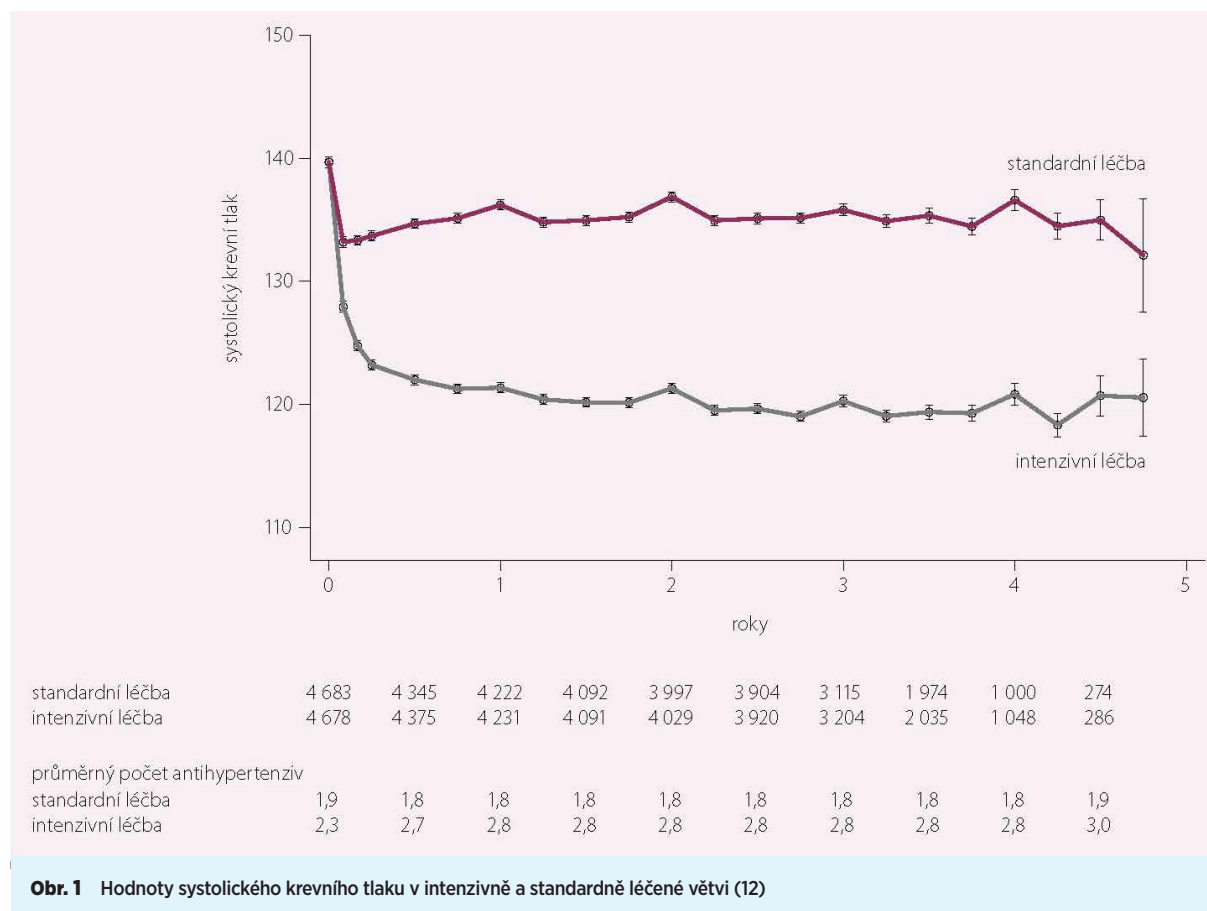
Primárního cíle studie bylo dosaženo u 562 účastníků studie, a to u 243 (1,65 % ročně) v intenzivně léčené skupině a u 319 (2,19 % ročně) ve standardně léčené skupině (HR 0,75).

Studie byla předčasně ukončena po mediánu sledování 3,26 roku vzhledem k významně nižšímu výskytu primárního kombinovaného cíle v intenzivně léčené skupině oproti standardně léčené skupině (1,65 vs. 2,19 % ročně, HR intenzivně léčené skupiny oproti standardně léčené 0,75; 95% CI 0,64–0,89; p = 0,003). (Obr. 2)

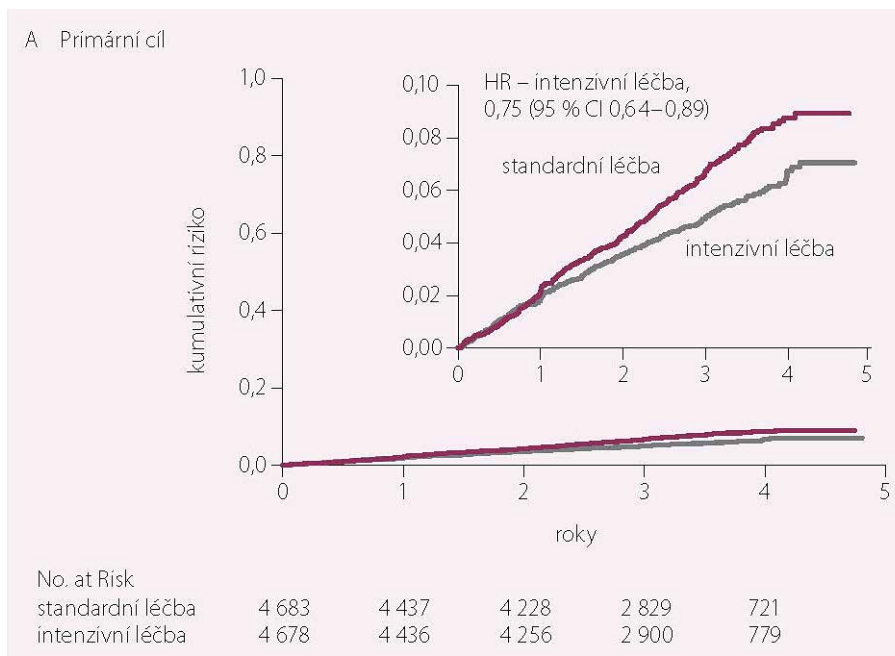
Celková mortalita byla také významně nižší v intenzivně léčené skupině (HR 0,73; 95% CI 0,60–0,90; p = 0,003) (viz obr. 3).

Studie SPRINT prokázala, že léčba vysoce rizikových hypertoniků ve věku 50 let a starších, snižující systolický TK pod 120 mmHg významně redukovala celkovou mortalitu (o 27 %) a vedla k nižšímu výskytu KV úmrtí o 43 % oproti standardní léčbě snižující systolický TK pod 140 mmHg.

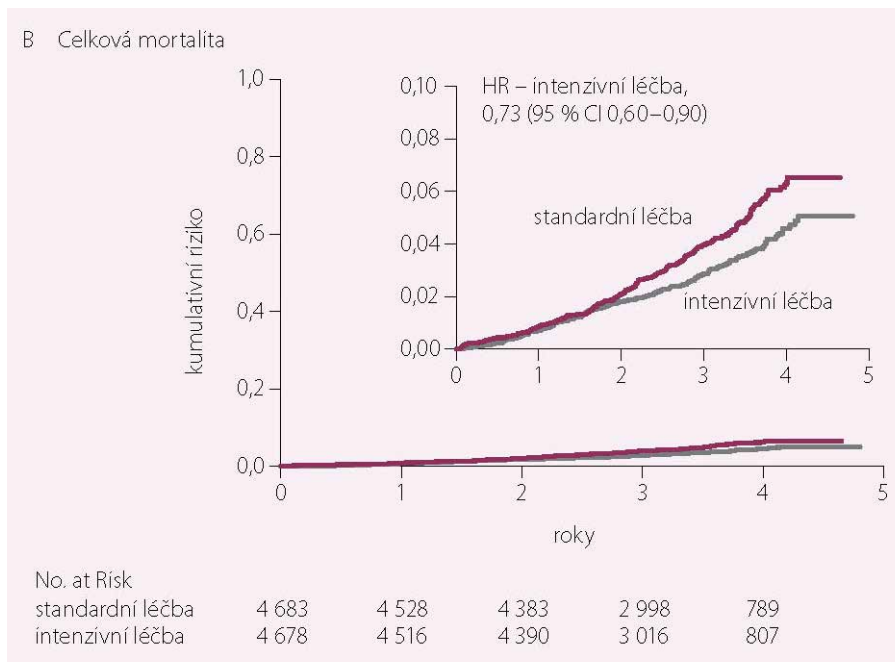
Na druhou stranu větev s nižším cílem systolického TK vykazovala vyšší výskyt vedlejších účinků: hypotenze (2,4 vs. 1,4 %; p = 0,001), synkopy (2,3 vs. 1,7 %; p = 0,050), abnormální elektrolytů (3,1 vs. 2,3 %; p = 0,020) a také výskyt akutního



Obr. 1 Hodnoty systolického krevního tlaku v intenzivně a standardně léčené větvi (12)



Obr. 2 Kombinovaný primární cíl v intenzivně a standardně léčené větvi (12)



Obr. 3 Celková mortalita v intenzivně standardně léčené větvi (12)

poškození ledvin nebo selhání byl vyšší v intenzivně léčené skupině (4,1 vs. 2,5 %; $p < 0,001$). Výskyt všech nežádoucích účinků byl rovněž vyšší v intenzivně léčené skupině (4,7 vs. 2,5 %; $p < 0,001$).

Tato studie prokázala, že intenzivní léčba TK může zabránit KV komplikacím a zachránit životy. Řešitelé studie SPRINT ovšem neprokázali statisticky významné ovlivnění jednotlivých parametrů KV komplikací, včetně infarktů myo-

lécba jen 76 příhodám primárního cíle; rozdíl činil 1,62 % a NNT 61. Úmrtí bylo 155 a 210 v obou léčebných skupinách; rozdíl činil 1,2 % a NNT 83. KV úmrtí bylo jen 37 vs. 65 v obou léčebných skupinách; rozdíl činil 0,6 % a NNT 167. Autoři nenalezli rozdíl ve výskytu CMP, infarktu myokardu a akutního koronárního syndromu. Příznivý výsledek primárního cíle byl způsoben poklesem výskytu srdečního selhání a KV úmrtí.

kardu, akutních koronárních syndromů a CMP.

Autoři současně uveřejněného editorialem Vlado Perkovic a Anthony Rodgers ze Sydneyské univerzity zdůrazňují, že není pravděpodobné, že by zvýšený výskyt nežádoucích účinků v intenzivně léčené skupině mohl převážit celkové příznivé účinky intenzivně léčené skupiny (13). Další editorial napsal Drazen a spol. (14). Zdůraznil, že klinické poselství studie SPRINT je velmi naléhavé pro klinickou praxi.

Studie SPRINT má také podstudii zvanou SPRINT-MIND, která dosud probíhá a má zjistit, zda nižší cílová hodnota systolického tlaku snižuje rovněž výskyt demence, zpomaluje pokles kognitivních funkcí a vede k menšímu postižení drobných cév mozku.

OMEZENÍ PRO VYUŽITÍ V KLINICKÉ PRAXI

Ve studii SPRINT se nepodařilo dosáhnout systolického TK < 120 mmHg, výsledná hodnota byla 121,5 mmHg, více než polovina účastníků měla systolický tlak vyšší, než bylo cílem studie. Ukazuje to na skutečnost, že dosažení cíle systolického tlaku < 120 mmHg v populaci pacientů s hypertenzí je jednak velmi náročné a jednak se výrazně zvyšují náklady na léčbu.

Studie SPRINT byla bohužel předčasně ukončena, což může být považováno za netaktické, i když velký počet dosažených primárních cílů ($n = 564$) přináší doklad o tom, že studie je validní.

Absolutní počty ukazují, že během 3,26 roku trvání studie zabránila intenzivní

Ve studii nebyla použita nefarmakologická léčba, i když průměrný BMI činil téměř 30.

Výsledky studie nelze použít pro celou populaci. Nebyli do ní bohužel zařazeni diabetici ani pacienti s dříve prodělanou CMP a osoby mladší 50 let.

DISKUSE

Studie ACCORD (15) měla obdobné cíle – snížení systolického TK pod 120 mmHg vs. pod 140 mmHg. Studie SPRINT však zahrnula 2× více účastníků.

Ve studii ACCORD došlo k redukci výskytu CMP zhruba o 40 %, ale představovaly jen sekundární cíl studie. Primární cíl studie ACCORD – celková mortalita – ovlivněn nebyl. Nicméně je překvapivé, že snížení systolického tlaku ve studii SPRINT ke snížení výskytu CMP nevedlo.

Studie ACCORD byla provedena primárně u hypertoniků s diabetem a její populace byla poněkud méně riziková než studie SPRINT.

ZÁVĚR

Výsledky studie SPRINT jistě vyvolají diskusi v odborných kruzích jak amerických, tak evropských, a uvidíme, zda se budou měnit doporučení pro diagnostiku a léčbu vysokého TK. Na závěry si budeme muset počkat. Domníváme se, že hodnota kolem 130 mmHg, jak je uvedena v našich doporučeních, je vyhovující, a víme, že snížení pod 120 mmHg kombinací léčbou je nákladné a dosažení této hodnoty je velmi obtížné (16, 17).

Seznam použitých zkratk

BMI	index tělesné hmotnosti
CMP	cévní mozková příhoda
KV	kardiovaskulární
NNT	počet nutný k léčbě
TK	krevní tlak

Literatura

- Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND et al. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001; 37: 869–874.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
- Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J et al. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 923–928.

4. Sundström J, Arima H, Jackson R et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 162: 184–191.

5. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure – lowering drugs: results of prospectively designed overview of randomised trials. *Lancet* 2000; 356: 1955–1964.

6. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739–745.

7. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.

8. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–1898.

9. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio. Sis): a open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 374: 525–533.

10. Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al.; ACCORD Study Group. Effect of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 373: 2180–2182.

11. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 507–515.

12. Wright JT, Williamson PK, Snyder JK et al.; The SPRINT Group. A randomised trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–2116.

13. Perkovic v, Rodgers A. Redefining blood-pressure targets – SPRINT starts the marathon. *N Engl J Med* 2015; 373: 2175–2178.

14. Drazen JM, Morrissey S, Campion EW, Jarcho JA. A SPRINT to the finish. *N Engl J Med* 2015; 373: 2174–2175.

15. Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al.; ACCORD Study Group. Effect of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 373: 2180–2182.

16. Filipovský J, Widimský J, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2013; 3: 1–15.

17. Souček M, Widimský J, Lánská V. Control of hypertension in patients with hypertension, diabetes a impaired fasting glucose by Czech primary care physicians. *Kidney Blood Press Res* 2006; 29: 366–372.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

II. interní klinika Lékařské fakulty MU

a Fakultní nemocnice u sv. Anny

Pekařská 53, 656 91 Brno

Tel.: 543 182 253

e-mail: miroslav.soucek@fnusa.cz

Matrix Gla protein jako přirozený inhibitor vaskulárních kalcifikací a potenciální léčebný cíl

Otto Mayer jr.

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň; Biomedicinské centrum LF UK Plzeň

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 13–16

SOUHRN

Vaskulární kalcifikace byly dlouho považovány pouze za pokročilé stadium aterosklerózy. Recentně však bylo prokázáno, že se jedná o vysoce regulovaný a potenciálně reverzibilní proces. Matrix Gla protein představuje přirozený inhibitor tkáňové kalcifikace a vitamin K je klíčovým faktorem biotransformace tohoto proteinu do aktivní formy. V poslední době přibývá důkazů, že biologická dostupnost vitamínu K a související aktivita MGP může významně ovlivňovat kardiovaskulární riziko. Článek shrnuje recentní poznatky o MGP, zmíněn je i možný přínos suplementace vitamínem K.

KLÍČOVÁ SLOVA

matrix Gla protein, vitamin K, vaskulární kalcifikace, kardiovaskulární choroby

SUMMARY

Mayer O. Matrix Gla protein as natural inhibitor of vascular calcification and potential treatment target

Vascular calcification was once regarded as an advanced stage of atherosclerosis only. However, calcification is currently considered as highly regulated and potentially reversible process. Matrix Gla protein (MGP) represents natural inhibitor of vascular calcification, whereas vitamin K is key co-factor of its maturation to the active form. There is accumulating evidence that vitamin K status and corresponding MGP activity may influence cardiovascular risk. This review summarizes pathophysiological mechanism and recent evidence relative to MGP. Moreover, available data concerning vitamin K supplementation are depicted.

KEYWORDS

matrix Gla protein, vitamin K, vascular calcifications, cardiovascular diseases

ÚVOD

Základním principem primární i sekundární prevence aterosklerotických chorob je farmakologické či nefarmakologické ovlivnění rizikových faktorů. Jakkoli základní komponentou kardiovaskulární prevence zůstává kontrola 4 konvenčních faktorů (tj hypertenze, hyperlipidemie, poruchy glukózového metabolismu a kouření) (1), multifaktoriální etiologie aterosklerózy i souvisejícího trombotického procesu připouští přinejmenším spoluúčast dalších (a to alespoň potenciálně ovlivnitelných) patofyziologických procesů. V posledních letech se ukazuje, že příkladem takového procesu by mohla být vaskulární kalcifikace.

VASKULÁRNÍ KALCIFIKACE A KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO

Kalcifikace cévní stěny (někdy nazývaná též kalcifikující vaskulopatie) byla donedávna vnímána jako jednosměrný pasivní proces bez vlastního většího klinického významu. To, že většina aterosklerotických lézí je v pokročilých stadiích kalcifikována, je díky snadné zobrazitelnosti běžnými rentgenovými metodami známo již desítky let. Klinické vnímání vaskulárních kalcifikací však bylo dlouho zúženo převážně na tzv. mediokalcinózu tepen dolních končetin jako projev sice pokročilé ischemické choroby dolních končetin, ale sám o sobě v podstatě benigní proces. Na druhé straně je průkaz vaskulárních kalcifikací u dialyzovaných pacien-

tů paradoxně považován za „terminální stadium vaskulární nemoci“ a jeden z projevů „vaskulární katastrofy“, dialýzu provázející. Tyto dva příklady však představují pouze krajní polohy problematiky a vaskulární kalcifikace je v převážné většině spíše subklinický proces, dlouhou dobu zachytitelný pouze pomocí speciálních vyšetřovacích technik.

Jedním z přístupů ke kvantifikaci kalcifikací koronárního řečiště je tzv. Agatstonovo skóre, získané ultrarychlou (*electron beam*) či multidetektorovou výpočetní tomografií (2). Jedná se o semiautomatický nástroj kvantifikace tkáňové kalcifikace kalkulovaný na základě denzity tkáně v Hounsfieldových jednotkách a plochy postižení. Metaanalýza 6 prospektivních studií zahrnující 27 622 subjektů doposud asymptomatických z hlediska manifestní kardiovaskulární choroby prokázala, že přítomnost jakéhokoliv detekovatelného Agatstonova skóre (tj. většího než 0) byla spojena s asi 4,3× vyšším rizikem úmrtí či infarktu myokardu ve srovnání se subjekty s Agatstonovým skórem rovným nule (2). Jiná předcházející metaanalýza 4 prospektivních studií nalezla kvantitativní závislost mezi Agatstonovým skórem a kardiovaskulárním rizikem, kdy středně zvýšené skóre (1–100) bylo spojené s asi dvojnásobným rizikem budoucí kardiovaskulární příhody, zatímco skóre přesahující 400 dokonce s více než 10× vyšším rizikem (3).

Patologicko-anatomicky kalcifikace v kardiovaskulárním systému představují převážně diskretní koncentrické usazování kalcia v hladké svalovinné tepenné medii, může

k ním však docházet i přímo v myokardu nebo v srdečních chlopních. Teoreticky se předpokládá, že přítomnost kalcifikace ve sklerotických lézích představuje jakýsi kompenzační mechanismus ke zvýšení stability sklerotického plátu, a tedy že její nálezh paradoxně implikuje též spolupřítomnost naopak „měkkých“ (tj. nekalcifikovaných) nestabilních plátů (4, 5). Z klinického hlediska je však daleko důležitější, že vaskulární (či tkáňová) kalcifikace představuje vysoce regulovaný (z hlediska patofyziologie sdílí mnohé charakteristiky s embryonální mineralizací kosti) a hlavně přinejmenším do určité míry reverzibilní proces (6).

MATRIX GLA PROTEIN JAKO INHIBITOR KALCIFIKACE

MGP (matrix Gla [γ-karboxylglutamát] protein) je cirkulující přirozený inhibitor kalcifikace secernovaný především chondrocyty a kromě toho též buňkami hladké svaloviny *tunica media* arteriální stěny (7, 8). Význam MGP poprvé nastínily experimentální studie s transgenní myší, kde byla absence genu pro syntézu MGP provázána masivními cévními kalcifikacemi a předčasným úmrtím na vaskulární příhodu (9). Krucciální roli v syntéze MGP hraje vitamin K, a to jako kofaktor enzymu γ-glutamát karboxylázy, který konvertuje zbytky kyseliny glutamové na γ-karboxylglutamát (Gla) (10). Klíčové místo vitaminu K v prevenci vaskulárních kalcifikací potvrzují poměrně bohaté důkazy o nežádoucím účinku warfarinu (antagonisty vitaminu K) ve smyslu těchto komplikací, kdy warfarinem indukovaná kalcifikace představuje experimentální model tohoto patofyziologického stavu u laboratorních zvířat (11).

Antikalcemické vlastnosti MGP zajišťuje pět γ-karboxylglutamátových (Gla) reziduí, které slouží jako vazebná skupina pro kalcium. Maturace biologicky aktivního MGP však zahrnuje ještě druhý transformační krok, fosforylaci tří serinových zbytků. Biologická role tohoto transformačního kroku není zcela jasná, neboť antikalcemickou aktivitu zajišťuje již ten první. Předpokládá se nicméně, že hraje roli v regulaci sekrece MGP ze syntetizující buňky (12, 13) a dále pak zprostředkovává vazbu cirkulujícího MGP na kalciová depozita (např. v cévní stěně) (14). Účinnost těchto dvou transformačních kroků není vždy kompletní a celkem lze kvantifikovat až 9 různých cirkulujících izoform MGP s rozdílným stupněm karboxylace a fosforylace (viz obr. 1), navíc s mnohdy velmi obtížně interpretovatelným biologickým chováním z hlediska antikalcemických vlastností.

	dpMGP		pMGP		
ucMGP	dp-ucMGP	+	p-ucMGP	→	t-ucMGP
	+		+		
cMGP	dp-cMGP	+	p-cMGP	→	(t-cMGP)
	↓		↓		
	t-dpMGP		t-pMGP		

Obr. 1 Cirkulující kvantifikovatelné izoformy matrix Gla proteinu v závislosti na stupni karboxylace a fosforylace (upraveno dle: Dalmeijer et al., 2013)
Pozn.: dp = defosforylovaná; p = fosforylovaná; uc = nekarboxylovaná; c = karboxylovaná; t = totální.

Karboxylovaná a fosforylovaná izoforma, tj. p-cMGP (*phosphorylated-carboxylated-matrix Gla protein*) je sice plně biologicky aktivní izoformou, avšak jako biomarker není vhodná, neboť její pokles může být interpretován nejen jako pokles celkové antikalcemické kapacity, ale zároveň i jako její konzumpce při zvýšené přítomnosti kalcifikovaných lézí a naopak akcelerované antikalcemické aktivitě. Izoformy t-ucMGP či p-ucMGP (*total uncarboxylated / phosphorylated-uncarboxylated MGP*) zase neobsahují karboxylované glutamátové zbytky (a postrádají tedy vlastní antikalcemickou aktivitu), díky přítomnosti fosforylovaných zbytků serinu jsou však schopny adherence na kalciová depozita a jejich sníženou hodnotu lze považovat za surogát zvýšeného výskytu vaskulárních kalcifikací (a následně i zvýšené mortality) (14, 15). Izoforma dp-cMGP naopak karboxylovanou skupinu obsahuje, a měla by tedy být teoreticky schopna antikalcemické aktivity (a její zvýšená hladina teoreticky provázána poklesem mortality). Ve skutečnosti je však její vztah k riziku smrti zcela opačný (je v pozitivní asociaci) – zřejmě kvůli tomu, že není schopna adherovat na kalcifikovanou strukturu, a tedy ani exprimovat antikalcemickou funkci (16).

Jako biomarker antikalcemické aktivity MGP je tedy nakonec nevhodnější zcela inaktivní izoforma, tj. dp-ucMGP (*dephosphorylated-uncarboxylated MGP*). Cirkulující koncentrace dp-ucMGP odráží především biologickou dostupnost vitaminu K, která je zase především funkcí příjmu tohoto vitaminu. Nízká biologická dostupnost vitaminu K vede k nedokonalé maturaci MGP a následně k méně účinné inhibici vaskulárních kalcifikací (17). Cirkulující koncentrace izoformy dp-ucMGP tak poměrně těsně koreluje nejen s rozsahem koronárních kalcifikací kvantifikovaným pomocí Agatstonova skóre (12, 18), ale i přímo s kardiovaskulárním mortalitním a morbiditním rizikem.

DP-UCMGP IZOFORMA JAKO PREDIKTOR KARDIOVASKULÁRNÍHO RIZIKA

Role MGP (resp. koncentrace jeho cirkulující izoformy dp-ucMGP) v globálním kardiovaskulárním riziku potvrzuje poměrně konzistentně řada retrospektivních i prospektivních studií. V obecné populaci (starší osoby bez anamnézy manifestní vaskulární choroby) van den Heuvel et al. (19) zjistili, že osoby v nejvyšším tercilu dp-ucMGP (> 400 pmol/l) vykazovaly v průběhu více než 5letého sledování asi 2,7x vyšší riziko fatální či nefatální kardiovaskulární příhody než osoby v nejnižším tercilu. Hodnota dp-ucMGP vyšší než median (> 921 pmol/l) byla spojena s vyšším mortalitním rizikem i u pacientů s chronickou renální insuficiencí (kde byla navíc asociována i se stadiem této choroby) (20).

Na našich vlastních datech jsme roli dp-ucMGP jakožto mortalitního prediktoru potvrdili v souboru stabilizovaných pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční nebo po ischemické cévní mozkové příhodě. Pacienti v nejvyšším kvartilu dp-ucMGP (≥ 977 pmol/l) vykazovali i po komplexní adjustaci asi o 90 % vyšší riziko 5leté celkové či kardiovaskulární mortality než ti s hodnotami nižšími (16).

Specifickou roli zřejmě MGP může hrát při levostranném srdečním selhávání, kde spolupřítomnost nízké aktivity systému MGP pravděpodobně dále zhoršuje závažnost sr-

dečního selhávání i životní vyhlídky těchto pacientů. Ve dvou studiích, jež provedli Ueland et al. (21, 22) u pacientů s manifestním srdečním selháváním (147 se symptomatickou aortální stenózou v jedné studii, 179 s idiopatickou dilatační kardiomyopatií či srdečním selháváním ischemické etiologie ve studii druhé), byly zvýšené koncentrace dp-ucMGP spojené nejen s významně vyšší mortalitou nebo častější indikací transplantace srdce, ale i s některými dynamickými markery srdečního selhávání (hodnoty natriuretických peptidů, ejekční frakce a funkční stav dle NYHA).

V naší vlastní analýze stabilizovaných pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční jsme zjistili, že pacienti s (třeba ještě asymptomatickým) zvýšeným BNP (mozkový natriuretický peptid; > 100 ng/l) a zároveň elevovaným dp-ucMGP (≥ 977 pmol/l) vykazovali nezávisle asi pětinašobně vyšší riziko úmrtí než ti s „normálními“ hodnotami těchto parametrů (15).

Lze předpokládat, že patofyziologicky hraje nízká aktivita MGP při srdečním selhávání roli nejen ve smyslu vaskulárních (koronárních) kalcifikací, ale též cestou akcelerace kalcifikace i dalších tkání, jako jsou myokard či srdeční chlopně. To dokládá například experimentální studie modelu post-infarktové remodelace u myšího srdce, kde tlakové přetížení levé komory vedlo k rychlé expresi mRNA pro MGP v kardiomyocytu (23). V patofyziologickém mechanismu nízké aktivity MGP u srdečního selhávání jsou však též uvažovány procesy nezávislé na vaskulárních či tkáňových kalcifikacích, např. cestou ovlivnění některých růstových faktorů (vaskulární endotelový růstový faktor [VEGF], transformující růstový faktor beta [TGF- β], kostní morfogenetický protein [BMP]) (24,25).

Další mechanismus, který je třeba v kontextu MGP a kardiovaskulárního rizika zmínit, je tepenná tuhost. Progresivní, věkově podmíněné tuhnutí stěny velkých tepen představuje jeden ze základních fenotypů cévního stárnutí. Je přitom celkem jednoznačně prokázáno, že tepenná tuhost sama o sobě (kvantifikovaná jako rychlost pulzové vlny) představuje nezávislý faktor kardiovaskulární mortality i morbidity (26). Kromě „přirozeného“, věkově podmíněného tuhnutí cévní stěny však existuje řada procesů, které mohou dynamiku tuhnutí individuálně urychlovat. Jak již bylo řečeno výše, kalcifikace cévní stěny představuje zejména koncentrické ukládání kalcia v tepenné medii, a je tedy celkem biologicky přijatelné, že antikalcemický účinek MGP by mohl významněji ovlivňovat i tepennou tuhost.

Tuto asociaci jsme potvrdili v naší studii, realizované na náhodném vzorku obecné populace (studie postMONICA). V souboru 1087 subjektů byla nalezena významná lineární asociace mezi dp-ucMGP a aortální rychlostí pulzové vlny (jakožto parametru tepenné tuhosti), kdy osoby v nejvyšším kvartilu dp-ucMGP (≥ 671 pmol/l) vykazovaly zároveň asi o 70 % vyšší riziko zvýšené rychlosti pulzové vlny (16). Podobné výsledky našla paralelně i jiná, rovněž populačně zaměřená studie (27).

MÁ SUPLEMENTACE VITAMINEM K POTENCIÁL OVLIVNIT KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO?

Tuto z klinického hlediska zřejmě nejdůležitější otázku prozatím nelze jednoznačně (alespoň podle principů EBM – *evidence-based medicine*) zodpovědět, ale určité pozitivní signály z epidemiologických studií jsou k dispozici již nyní.

Především je nutno zmínit, že existují dvě izoformy vitamínu K: fylochinon (K1) se zdrojem především v listové zelenině a menachinon (K2) se zdrojem převážně v mase, vejcích, sýru a kvasnicích – ten, jak dosavadní důkazy naznačují, bude zřejmě pro suplementaci vhodnější.

V prospektivní populační studii s kohortou 16 057 žen byl každý vzestup menachinonu ve stravě o 10 mg provázen 9% redukcí incidence kardiovaskulárních příhod (28). Podobný efekt byl pozorován i v jiné populační kohortě 4807 subjektů, kde udávaný příjem menachinonu na úrovni nejvyššího tercilu byl spojen s 57% redukcí kardiovaskulární mortality (a stejný výsledek byl zjištěn pro incidenci těžké aortální stenózy) (29). Podobně bylo pozorováno, že vysoký dietní přísun menachinonu (ale nikoliv již fylochinonu) je spojen i s redukcí koronárních kalcifikací, kvantifikovaných pomocí Agatstonova skóre (30).

Velmi limitovaná jsou zatím data z intervenčních studií. Experimentální studie s warfarinem indukovanými aortálními kalcifikacemi u potkanů prokázala, že vysoké dávky menachinonu dokáží navodit regresi těchto změn (31). Intervenční studie s vitamínem K1 a D u postmenopauzálních žen prokázala zlepšení elastických vlastností velkých tepen při srovnání pouze s monoterapií vitamínem D či placebem (32), v jiné studii zase bylo pozorováno zpomalení progresu koronárních kalcifikací (33). Nejnovější tříletá randomizovaná intervenční studie s menachinonem u 244 postmenopauzálních žen prokázala zlepšení tepenné elasticity oproti placebu (34). Definitivní důkaz přínosu v podobě velké randomizované intervenční studie s jednoznačným výstupem však prozatím chybí.

ZÁVĚR

Dostupná data celkem konzistentně dokazují, že biologická dostupnost (status) vitamínu K a související antikalcemická aktivita MGP mohou sloužit přinejmenším jako biomarker kardiovaskulárního rizika. Epidemiologické důkazy i první malé intervenční studie dokonce naznačují určitý pozitivní potenciál suplementace vitamínem K2.

Seznam použitých zkratk

BNP	mozkový natriuretický peptid
dp-ucMGP	dephosphoryled-uncarboxyled matrix Gla protein
Gla	γ -carboxyglutamate
MGP	matrix γ -carboxyglutamate protein
NYHA	New York Heart Association (klasifikace srdečního selhání)
p-cMGP	phosphoryled-carboxyled matrix Gla protein
p-ucMGP	phosphoryled-uncarboxyled matrix Gla protein
t-ucMGP	total uncarboxyled matrix Gla protein

Literatura

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952.
2. Greenland P et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *Circulation* 2007; 115: 402–426.

3. **Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS.** Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1285–1292.
4. **Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA et al.** Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995; 92: 2157–2162.
5. **Falk E, Shah PK, Fuster V.** Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–671.
6. **Demer LL, Tintut Y.** The leading edge of vascular calcification. *Trends Cardiovasc Med* 2015; 25: 275–277.
7. **Price PA, Urist MR, Otawara Y.** Matrix Gla protein, a new gamma-carboxyglutamic acid-containing protein which is associated with the organic matrix of bone. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 117: 765–771.
8. **Shanahan CM, Proudfoot D, Farzaneh-Far A, Weissberg PL.** The role of Gla proteins in vascular calcification. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1998; 8: 357–375.
9. **Luo G, Ducey P, McKee MD et al.** Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix Gla protein. *Nature* 1997; 386: 78–81.
10. **Schurgers LJ, Cranenburg EC, Vermeer C.** Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008; 100: 593–603.
11. **Kruger T, Oelenberg S, Kaesler N et al.** Warfarin induces cardiovascular damage in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2618–2624.
12. **Cranenburg EC, Koos R, Schurgers LJ et al.** Characterisation and potential diagnostic value of circulating matrix Gla protein (MGP) species. *Thromb Haemost* 2010; 104: 811–822.
13. **Schurgers LJ, Spronk HM, Skepper JN et al.** Post-translational modifications regulate matrix Gla protein function: Importance for inhibition of vascular smooth muscle cell calcification. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2503–2511.
14. **Cranenburg EC, Brandenburg VM, Vermeer C et al.** Uncarboxylated matrix Gla protein (ucMGP) is associated with coronary artery calcification in haemodialysis patients. *Thromb Haemost* 2009; 101: 359–366.
15. **Mayer O jr., Seidlerová J, Vaněk J et al.** The abnormal status of uncarboxylated matrix Gla protein species represents an additional mortality risk in heart failure patients with vascular disease. *Int J Cardiol* 2016; 203: 916–922.
16. **Mayer O jr., Seidlerová J, Wohlfahrt P et al.** Desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein is associated with increased aortic stiffness in a general population. *J Hum Hypertens* 2016 Jul; 30(7): 418–423.
17. **Theuwissen E, Smit E, Vermeer C.** The role of vitamin K in soft-tissue calcification. *Adv Nutr* 2012; 3: 166–173.
18. **Dalmeijer GW, van der Schouw YT, Vermeer C et al.** Circulating matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification and vitamin K status in healthy women. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 624–628.
19. **van den Heuvel EG, van Schoor NM, Lips P et al.** Circulating uncarboxylated matrix Gla protein, a marker of vitamin K status, as a risk factor of cardiovascular disease. *Maturitas* 2014; 77: 137–141.
20. **Schurgers LJ, Barreto DV, Barreto FC et al.** The circulating inactive form of matrix Gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: A preliminary report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 568–575.
21. **Ueland T, Gullestad L, Dahl CP et al.** Undercarboxylated matrix Gla protein is associated with indices of heart failure and mortality in symptomatic aortic stenosis. *J Intern Med* 2010; 268: 483–492.
22. **Ueland T, Dahl CP, Gullestad L et al.** Circulating levels of non-phosphorylated undercarboxylated matrix gla protein are associated with disease severity in patients with chronic heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2011; 121: 119–127.
23. **Mustonen E, Pohjolainen V, Aro J et al.** Upregulation of cardiac matrix Gla protein expression in response to hypertrophic stimuli. *Blood Press* 2009; 18: 286–293.
24. **Bostrom K, Zebboudj AF, Yao Y et al.** Matrix Gla protein stimulates VEGF expression through increased transforming growth factor-beta1 activity in endothelial cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 52904–52913.
25. **Yao Y, Zebboudj AF, Shao E et al.** Regulation of bone morphogenetic protein-4 by matrix Gla protein in vascular endothelial cells involves activin-like kinase receptor 1. *J Biol Chem* 2006; 281: 33921–33930.
26. **Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C.** Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318–1327.
27. **Pivin E, Ponte B, Pruijm M et al.** Inactive matrix Gla-protein is associated with arterial stiffness in an adult population-based study. *Hypertension* 2015; 66: 85–92.
28. **Gast GC, de Roos NM, Sluijs I et al.** A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 504–510.
29. **Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE et al.** Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: The rotterdam study. *J Nutr* 2004; 134: 3100–3105.
30. **Beulens JW, Bots ML, Atsma F et al.** High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis* 2009; 203: 489–493.
31. **Schurgers LJ, Spronk HM, Soute BA et al.** Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood* 2007; 109: 2823–2831.
32. **Braam LA, Hoeks AP, Brouns F et al.** Beneficial effects of vitamins D and K on the elastic properties of the vessel wall in postmenopausal women: a follow-up study. *Thromb Haemost* 2004; 91: 373–380.
33. **Shea MK, O'Donnell CJ, Hoffmann U et al.** Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1799–1807.
34. **Knapen MH, Braam LA, Drummen NE et al.** Menaquinone-7 supplementation improves arterial stiffness in healthy postmenopausal women. A double-blind randomised clinical trial. *Thromb Haemost* 2015; 113: 1135–1144.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. MUDr. Otto Mayer jr., CSc.
 II. Interní klinika LF UK a FN Plzeň
 E. Beneše 13, 301 00 Plzeň
 Tel.: 377 402 797
 Fax: 377 402 929
 e-mail: mayero@fnplzen.cz

Hodnocení hemodynamické významnosti koronárních stenóz metodou frakční průtokové rezervy

Štěpán Jeřábek, Tomáš Kovárník

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 17–21

SOUHRN

Rozhodnutí o provedení koronární intervence by mělo být spojeno s objektivním průkazem ischemie. Koronární angiografie poskytuje morfoloický obraz věnčitých tepen, zpravidla však nedokáže přesně odpovědět na základní otázku, jaký je vliv konkrétní léze na koronární průtok a zda ošetření této stenózy povede ke zlepšení prognózy pacienta.

Frakční průtoková rezerva se v průběhu let stala nejen zlatým standardem, ale i rutinní metodou hodnocení hemodynamické významnosti koronárních stenóz. V následujícím sdělení budou probrány základy koronární fyziologie a princip metody spolu s praktickými aspekty měření a přehledem nejdůležitějších klinických studií.

KLÍČOVÁ SLOVA

frakční průtoková rezerva, koronární fyziologie, ischemická choroba srdeční

SUMMARY

Jeřábek Š., Kovárník T.

Functional assessment of coronary stenosis by fractional flow reserve

Revascularization of coronary artery stenosis should be based on the objective evidence of ischemia. Coronary angiography provides excellent spatial and temporal resolution for the visualization of the coronary arteries, but is of limited value in defining the functional significance of a particular lesion.

Fractional flow reserve (FFR) has become routine practice in the cardiac catheterization laboratory and is considered nowadays as the gold standard for invasive assessment of physiologic stenosis significance. This paper reviews the concepts behind the coronary physiology and FFR, its practical application and summarizes current evidence from key clinical trials.

KEYWORDS

fractional flow reserve, coronary physiology, coronary artery disease

ÚVOD

Princip měření průtoku v místě koronární stenózy je stejně starý jako koronární angioplastika sama. Již první balónkové katétry zkonstruované Andreasem Grüntzigem měly lumen pro měření proximálních a distálních tlaků (1). Vzhledem k četným technickým komplikacím, zejména pak velikosti instrumentaria, však metoda ve své době nedoznala většího rozmachu a koncept začaly znovu rozvíjet až počátkem 90. let týmy kolem De Bruyna a Pijlse [2–4]. Potřeba hodnotit funkční dopad koronárních stenóz byla zdůrazněna výsledky řady studií, ve kterých bylo prokázáno, že hemodynamicky nevýznamné léze řešené konzervativně mají velmi dobrou prognózu, kterou může nevhodně indikovaná intervence zhoršit (5, 6).

Angiografie zůstává přes rozvoj neinvazivních zobrazovacích metod diagnostickým zlatým standardem s dosud nepřekonaným prostorovým a časovým rozlišením. Přesto má pouze limitovanou výpovědní hodnotu v posuzování hraničních stenóz v rozmezí 40–80 % (7, 8). Bez ohledu na morfoloii lze za významnou stenózu považovat pouze takovou, která způsobuje ischemii myokardu a tím symptomy nemocného. Neinvazivní radionuklidové zátěžové testy či dobutaminová echokardiografie umožňují detekovat myokardiální ischemii s vysokou mírou specifity i senzitivity, selhávají však v bližším určení ischemického povodí a vyvolávající léze. V případě nukleárních perfuzních modalit

existuje riziko podhodnocení rozsahu ischemie nebo falešně negativní nález při pokročilém postižení více tepen (9–13).

Spolu s vývojem intrakoronárních tlakových vodičů a narůstajícím množstvím klinických dat se postupně stala zlatým standardem invazivního stanovení funkční významnosti koronárních stenóz metoda frakční průtokové rezervy (FFR). Přesvědčivé výsledky rozsáhlých randomizovaných studií upevnily v aktuálních evropských doporučeních indikaci intervencí na základě měření FFR na úroveň IA (14, 15).

KORONÁRNÍ FYZIOLOGIE A KONCEPT FFR

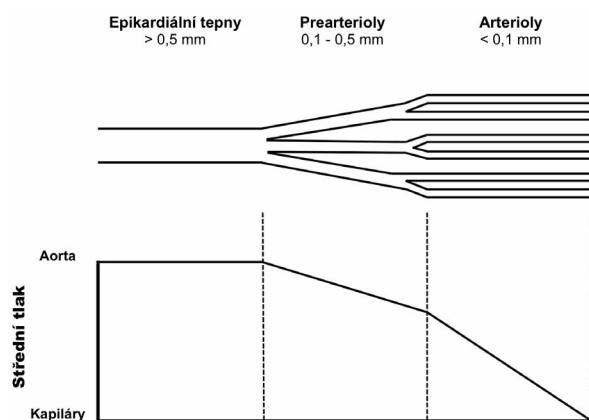
Koronární řečiště je ve zjednodušeném kompartmentovém modelu rozděleno do tří úseků: proximálně jsou epikardiální tepny o průměru > 0,5 mm, které se dále větví na prearterioly a arterioly o průměru 100–500 um, resp. < 100 um (viz obr. 1).

Jednotlivé kompartmenty jsou stanoveny arbitrárně podle převažující funkce, anatomicky není možné přesné hranice určit. Velké tepny probíhající v epikardu (v myokardu interventrikulárního septa v případě septálních větví) jsou konduktivními cévami, ve kterých za normálních podmínek téměř nedochází k poklesu tlaku. Střední a distální arteriální kompartment tvoří tzv. mikrocirkulaci, která je zodpovědná za vlastní koronární rezistenci.

Tonus prearteriol, jejichž hlavní funkcí je udržování vyrovnaného perfuzního tlaku na úrovni arteriol, je dominantně řízen koronárním průtokem a modulovaný autonomním nervovým systémem a funkcí endotelu. Arterioly jsou regulovány metabolismem myokardu (16, 17).

FFR specificky posuzuje pouze epikardiální kompartment, nezávisle na stavu mikrovaskulárního řečiště.

Frakční průtoková rezerva je definována jako poměr maximálního průtoku krve distálně za stenózou a normálního průtoku ve stejném povodí za hypotetické absence stenózy. Vzhledem k autoregulačním schopnostem koronárního řečiště je za klidových podmínek odvození průtoku z tlakové křivky obtížné. Toto lze obejít farmakologickým navozením stavu maximální hyperemie, kdy je vztah mezi perfuzním tlakem a průtokem lineární. Průtok je za těchto podmínek přímo úměrný rozdílu středního arteriálního tlaku a centrálního žilního tlaku a nepřímo úměrný rezistenci. Při hyperemii je hodnota rezistence minimální, centrální žilní



Obr. 1 Kompartmentový model koronárního řečiště (upraveno dle: Camici et al., 2007)

1. Frakční průtoková rezerva je definována jako poměr maximálního myokardiálního průtoku při přítomné stenóze (Q_s) a normálního maximálního průtoku myokardem (Q_N):

$$FFR = \frac{Q_s}{Q_N}$$

2. Průtok je roven podílu tlakového rozdílu a myokardiální rezistence:

$$Q_s = \frac{P_d - P_v}{R} \quad \text{a} \quad Q_N = \frac{P_a - P_v}{R}$$

P_a = střední arteriální systémový tlak, P_d = střední tlak distálně za stenózou, P_v = centrální žilní tlak

3. Při maximální hyperemii indukované zátěží nebo farmakologicky je rezistence minimální a konstantní:

$$FFR = \frac{Q_s}{Q_N} = \frac{P_d - P_v}{P_a - P_v}$$

4. Centrální žilní tlak je ve většině případů zanedbatelný:

$$FFR = \frac{P_d}{P_a}$$

Obr. 2 Zjednodušené teoretické odvození výpočtu průtoku koronární tepnou z tlaku měřeného před a za stenózou. Předpokladem je dosažení maximální hyperemie.

tlak se obecně u většiny pacientů blíží nule, hodnota FFR je tedy vypočtena jako poměr středního tlaku za stenózou a středního tlaku v aortě (viz obr. 2).

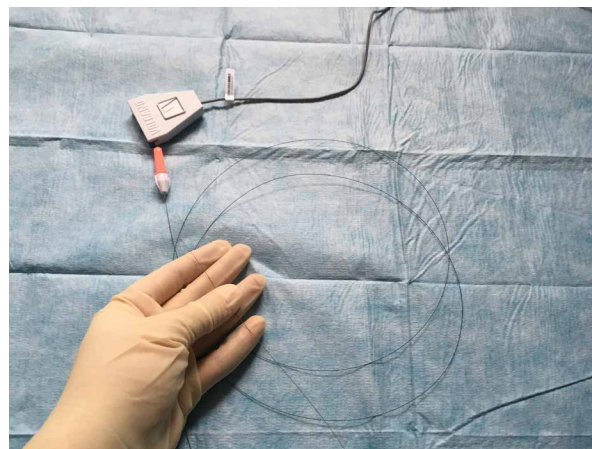
PRAKTICKÉ ASPEKTY

Před začátkem měření je nutná intrakoronární aplikace nitrátu k prevenci spasmů. Vodicí drát s tlakovým senzorem je následně zaveden přes vodicí katétr do koronární tepny a umístěn distálně za stenózou (viz obr. 3). Tlak v aortě je měřen vodicím katétretem a obě tlakové křivky jsou simultánně zobrazovány spolu s vypočtenou hodnotou FFR (viz obr. 4). Hyperemie je navozena nejčastěji adenosinem ve formě intrakoronárního bolusu, případně intravenózní infuzí. Alternativou je papaverin, který však již není prakticky využíván pro riziko maligních komorových arytmií. Nově je v klinické praxi testován regadenoson (viz tab. 1) (18–20).

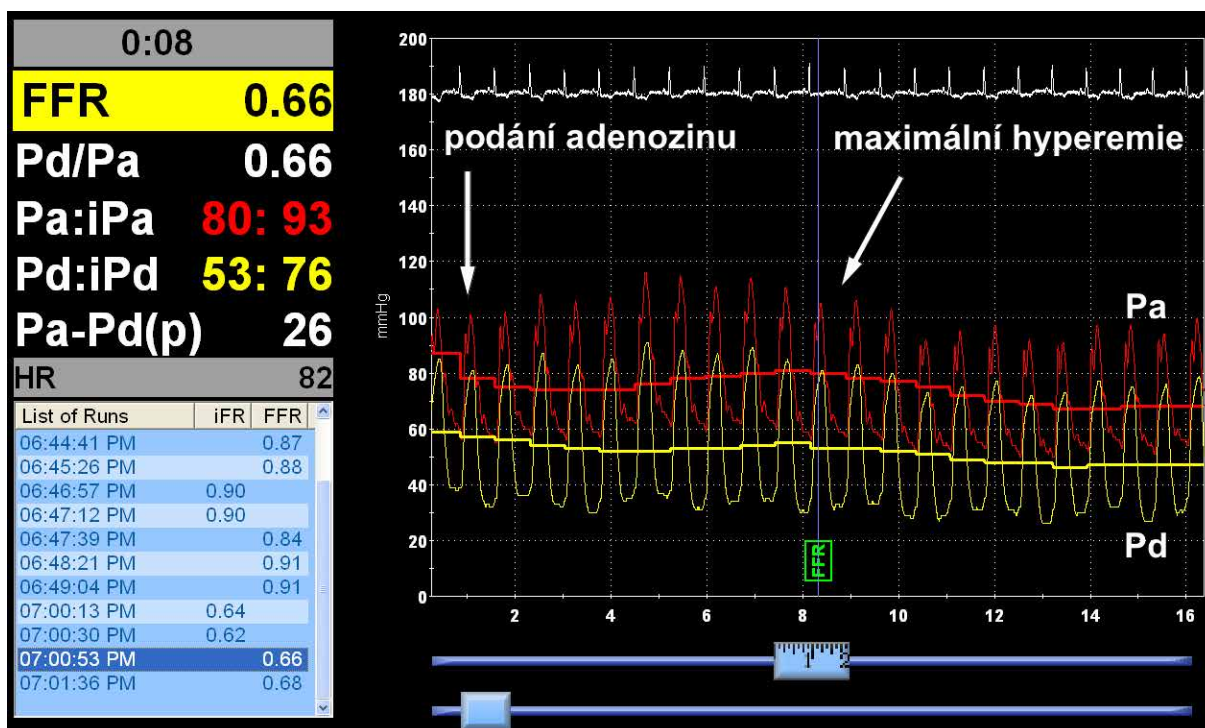
Dosažení maximální hyperemie je indikované konstantní stabilní hodnotou FFR, při bolusovém podání pak nesmí být odchylka mezi jednotlivými měřeními větší než 0,01. Normální hodnota FFR pro jakoukoliv tepnu u kohokoliv je vždy rovna 1, což je dáno vlastností epikardiálního kompartmentu, ve kterém v nepostižené tepně nedochází k poklesu tlaku, a to ani při hyperemii. Za průkaz ischemie je brána hodnota FFR 0,75, při hodnotě > 0,80 je naopak bezpečné lézi neintervenovat; úzkou šedou zónu tvoří FFR v pásmu 0,76–0,80. Dle výsledků studie FAME, ze které vycházejí i současná evropská doporučení pro revaskularizaci myokardu, je prahovou hodnotou a indikací k intervenci FFR 0,80 (viz tab. 2) (14, 23).

Frakční průtoková rezerva vykazuje velmi vysokou reprodukovatelnost, není závislá na systémovém krevním tlaku ani tepové frekvenci a zohledňuje velikost zásobeného povodí (viz obr. 5) stejně jako přítomnost kolaterál nebo grafů. Přes všechny zmíněné výhody zůstává zcela zásadním předpokladem správného měření dosažení maximální vazodilatace (21).

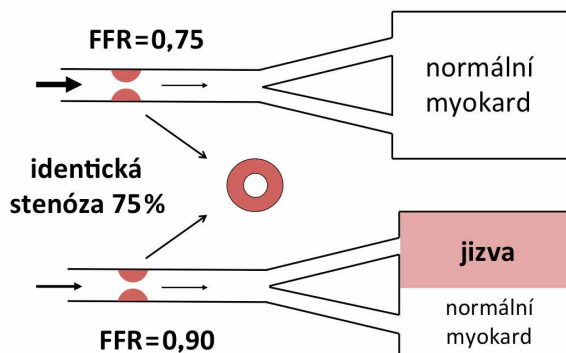
Při nedostatečné hyperemii FFR poskytuje falešně vyšší hodnoty a hrozí podhodnocení funkční významnosti stenózy. To je i jedním z hlavních omezení metody, kdy neexistuje spolehlivý ukazatel, který by verifikoval, že bylo maximální hyperemie dosaženo. FFR není validována u pacientů



Obr. 3 Intrakoronární vodič připravený k zavedení do katétru. Tlakový senzor je umístěn 3 cm od hrotu.



Obr. 4 Záznam měření po intrakoronárním podání adenosinu. Hodnota FFR 0.66, ale i nízký poměr klidových tlaků Pd/Pa ještě před navozením hyperemie svědčí pro jasně významnou stenózu.



Obr. 5 Diskrepance mezi morfologickým nálezem a funkčním dopadem. FFR zohledňuje masu viabilního myokardu, který je postiženou tepnou zásobován (*upraveno dle: Pijls, Sels, 2012*).

s akutním koronárním syndromem s elevacemi úseku ST a u nemocných s dekompenzovaným srdečním selháním. Do studií rovněž nebyli zahrnuti nemocní s hypertrofií levé komory (interventrikulární septum > 13 mm). Při významně zvýšeném tlaku v pravé síni je nutné tuto hodnotu zahrnout do výpočtu podle upraveného vzorce.

KLINICKÉ STUDIE DEFER, FAME, FAME-2

DEFER byla první větší randomizovaná studie sledující klinický dopad funkční revaskularizace oproti intervencím vedených pouze za základě morfologického nálezu. Pacienti se stabilní ischemickou chorobou srdeční a angiograficky hraniční stenózou jedné tepny podstoupili revaskularizaci

Tab. 1 Farmaka užívaná k indukci hyperemie koronárního řečiště

Vazodilatace epikardiálního řečiště
izosorbid dinitrát 200 μ g i. c. bolus před začátkem měření
Vazodilatace mikrocirkulace
adenosin i. c. bolus 80 μ g do levé věnčité tepny, 40 μ g do pravé věnčité tepny
adenosin kontinuálně i. v. 140 μ g/kg/min
regadenoson 400 μ g jednorázový i. v. bolus (do centrální nebo periferní žíly)

Tab. 2 Prahové hodnoty FFR měření

FFR > 80	nevýznamná léze
FFR 0,75–0,80	šedá zóna
FFR \leq 80	indikace k intervenci
FFR < 75	průkaz ischemie

při hodnotě FFR < 0,75, zatímco nemocní s hodnotou FFR \geq 0,75 byli rozděleni do invazivně léčené skupiny a do skupiny s podáváním samotných farmak.

Po 5letém sledování studie DEFER prokázala bezpečnost odložení intervence funkčně nevýznamné léze [6]. Obdobně ani po 15 letech nebyl shledán přínos koronární intervence při FFR \geq 0,75, úmrtnost v intervenované a konzervativní větvi činila 31,1 vs. 33 % ($p = 0,79$) (22). Jistou limitací je doba vzniku studie (probíhala v letech 1997 a 1998) a tehdejší postupy, které již neodpovídají současným standardům.

Studie FAME a FAME-2 se zaměřily na pacienty se stabilní ischemickou chorobou srdeční a postižením více koronárních tepen, indikací k intervenci ve funkční skupině byla hodnota FFR \leq 80. První zmíněná studie ukázala při ročním

sledování u celkem 1005 pacientů významně menší výskyt infarktu myokardu nebo úmrtí ve skupině intervenovaných podle FFR ve srovnání s nemocnými ošetřenými intervencí na základě angiografického obrazu (7,3 vs. 11,1 %; $p = 0,04$) (23).

Je nutné zmínit, že po 5 letech nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami. K primárnímu kombinovanému cíli zahrnujícímu úmrtí, infarkt myokardu a opakovanou revaskularizaci došlo u 31 % pacientů v angiograficky vedené větvi a u 28 % v FFR větvi ($p = 0,31$). Potvrdila se ovšem dlouhodobá bezpečnost při odložení výkonu u hemodynamicky nevýznamné stenózy, ve skupině FFR byla i významně menší spotřeba stentů (1,9 vs. 2,7; $p < 0,0001$) (24).

Studie FAME-2 porovnávající výsledky funkčně vedené revaskularizace s optimální farmakoterapií proti samotné farmakologické léčbě byla předčasně ukončena po randomizaci 1230 pacientů pro významný nárůst urgentních revaskularizací ve skupině léčené pouze farmakologicky (12,7 vs. 4,3 %; HR = 0,32; 95% CI = 0,19–0,53; $p < 0,001$) (25, 26).

Aktuálně probíhá studie FAME-3, která si dala za cíl prokázat non-inferioritu perkutánních koronárních intervencí vůči chirurgické revaskularizaci (CABG) u nemocných s postižením více tepen (27). Zda se v době lékových stentů druhé generace a za použití metody FFR podaří změnit postupy vycházející ze studie SYNTAX, jejíž výsledky ukázaly u choroby tří tepen převahu CABG (28), bude jednou z očekávaných událostí intervenční kardiologie.

KLIDOVÉ INDEXY

V posledních několika letech došlo k výraznému rozvoji nových metod, které nejsou závislé na maximální hyperemii v koronárním řečišti, tzv. klidových indexů. Jedná se především o index iFR (*instantaneous wave-free ratio*), jehož základním principem je měření tlakového gradientu ve střední části diastoly, kdy je hodnota intramyokardiální rezistence spontánně nízká a stabilní.

Metoda využívá stejný intrakoronární vodič jako FFR, vlastní měření však probíhá při normální perfuzi věnitých tepen. Řada dosud publikovaných prací potvrdila správnost konceptu iFR i dobrou korelaci s FFR, širšímu klinickému užití nicméně zatím brání absence větších randomizovaných studií (29–31).

ZÁVĚR

Funkční vyšetření se dnes právem stává rutinní součástí invazivního hodnocení věnitých tepen. Odstraňuje pochyby, zda daná léze způsobuje ischemii myokardu, či nikoliv. Jedná se o zásadní informaci, neboť jen odstranění ischemie vede ke zlepšení prognózy nemocných. Intervence stenózy, která nezpůsobuje ischemii myokardu, byť technicky bezchybná, má za následek zatížení pacienta rizikem vzniku restenózy nebo trombózy ve stentu a podmiňuje nutnost užívání duální antiagregace, aniž by pacientovi přinášela prospěch.

Vyšetření pomocí měření frakční průtokové rezervy je však nutné brát jen jako jeden z faktorů v rozhodování o typu léčby. Bylo by jistě chybou redukovat indikaci koronární intervence pouze na jediné číslo. Je také třeba mít na paměti omezení stanovení FFR, jakými jsou neexistence ukazatele dosažení maximální hyperemie (jež je dle definice základním předpokladem správného FFR měření), inherentní variabili-

ta, udávaná až v rozsahu 10 %, nebo možná falešná pozitivita v situaci výrazně zvýšeného průtoku přes stenózu u lézí nezpůsobujících omezení koronární rezervy. Některé z těchto limitů by mohly být překonány tzv. klidovými indexy.

Tento typ vyšetření zatím není zahrnut v doporučeních a před potvrzením jejich validity bude nutné vyčkat na výsledky probíhajících randomizovaných studií. Pro rutinní praxi v katetrizační laboratoři je ovšem zásadní přijmout změnu paradigmatu, že morfologická vyšetření selhávají v hodnocení funkční významnosti lézí, které označujeme pojmem „hraniční“ a u nichž je jednoznačně nutné ověřit jejich hemodynamický dopad před indikací koronární intervence.

Podpořeno Grantovou agenturou Univerzity Karlovy v Praze (projekt č. 191415).

Seznam použitých zkratk

CABG	aortakoronární bypass
FFR	frakční průtoková rezerva
i. v.	intravenózně
i. c.	intrakoronárně
iFR	instantaneous wave-free index

Literatura

1. Gruentzig A, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301(2): 61–68.
2. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL et al. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 87(4): 1354–1367.
3. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P et al. Fractional flow reserve: A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995; 92(11): 3183–3193.
4. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334(26): 1703–1708.
5. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356(15): 1503–1516.
6. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(21): 2105–2111.
7. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1994; 330(25): 1782–1788.
8. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Coronary anatomy to predict physiology: fundamental limits. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6(5): 817–832.
9. Heijnenbroek-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MG. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J* 2007; 154(3): 415–423.
10. McArdle BA, Dowsley TF, deKemp RA et al. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(18): 1828–1837.
11. de Jong MC, Genders TS, van Geuns RJ et al. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2012; 22(9): 1881–1895.
12. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF et al. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(4): 1343–1353.
13. Lima RS, Watson DD, Goode AR et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(1): 64–70.

14. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2949–3003.

15. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35(37): 2541–2619.

16. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007; 356(8): 830–840.

17. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010; 121(21): 2317–2325.

18. De Bruyne B, Pijls NH, Barbato E et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation* 2003; 107(14): 1877–1883.

19. McGeoch RJ, Oldroyd KG. Pharmacological options for inducing maximal hyperaemia during studies of coronary physiology. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71(2): 198–204.

20. Nair PK, Marroquin OC, Mulukutla SR et al. Clinical utility of regadenoson for assessing fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiovasc Interv* 2011; 4(10): 1085–1092.

21. Pijls NH, Tonino PA. The crux of maximum hyperemia: The last remaining barrier for routine use of fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiovasc Interv* 2011; 4(10): 1093–1095.

22. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J* 2015; 36(45): 3182–3188.

23. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360(3): 213–224.

24. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PAL et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(10006): 1853–1860.

25. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367(11): 991–1001.

26. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014; 371(13): 1208–1217.

27. Zimmermann FM, De Bruyne B, Pijls NHJ et al. Rationale and design of the Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) 3 Trial: A comparison of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery in patients with multivessel coronary artery disease. *Am Heart J* 2015; 170(4): 619–626.

28. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360(10): 961–972.

29. Sen S, Escaned J, Malik IS et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(15): 1392–1402.

30. Sen S, Asrress KN, Nijjer S et al. Diagnostic classification of the instantaneous wave-free ratio is equivalent to fractional flow reserve and is not improved with adenosine administration. Results of CLARIFY (Classification Accuracy of Pressure-Only Ratios Against Indices Using Flow Study). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(13): 1409–1420.

31. Petraco R, Al-Lamee R, Gotberg M et al. Real-time use of instantaneous wave-free ratio: Results of the ADVISE in-practice: An international, multi-center evaluation of instantaneous wave-free ratio in clinical practice. *Am Heart J* 2014; 168(5): 739–748.

32. PijlsNH, Sels JW. Functional measurement of coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(12): 1045–1057.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Štěpán Jeřábek

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie

1. lékařské fakulty UK

a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Tel.: 724 306 768

e-mail: stepan.jerabek@lf1.cuni.cz

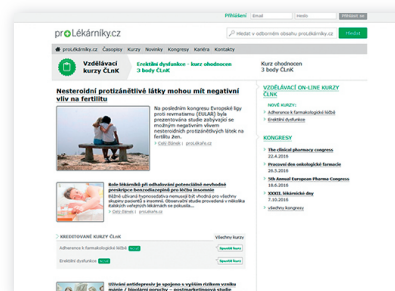
pr  Lékárníky.cz

+ on-line vzdělávání lékárníků
a farmaceutů

+ kurzy ohodnoceny body ČLnK

+ registrace a celý vstup je zdarma

Více na www.prolekarniky.cz/kreditovane-kurzy



Informace a kontakt:

Andrea Opletalová

info@prolekarniky.cz

MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,

Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Prognostické faktory idiopatické plicní fibrózy (IPF) – analýza Českého registru IPF

¹Martina Doubková, ²Michal Uher, ³Vladimír Bartoš, ⁴Martina Šterclová, ⁵Ladislav Lacina, ⁶Vladimíra Lošťáková, ¹¹Ilona Binková, ⁷Martina Plačková, ⁶Monika Žurková, ⁸Radka Bittenglová, ⁹Jana Pšikalová, ¹⁰Lenka Šišková, ¹¹Pavla Lisá, ¹¹František Petřík, ¹²Jaroslav Polák, ¹⁰Vladimír Řihák, ¹Jana Skříčková, ⁴Martina Vašáková

¹Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno, ²Institut biostatistiky a analýz LF MU Brno,

³Plicní klinika LF UK a FN Hradec Králové, ⁴Pneumologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice v Praze,

⁵Klinika pneumologie a hrudní chirurgie Nemocnice Na Bulovce v Praze,

⁶Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc,

⁷Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF OU a FN Ostrava, ⁸Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň,

⁹Pneumologicko-alergologické oddělení Kroměřížské nemocnice,

¹⁰Plicní oddělení Krajské nemocnice T. Bati Zlín, ¹¹Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol v Praze,

¹²Dopravní zdravotnictví a. s., Nemocnice s poliklinikou Praha Italská

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 22–28

SOUHRN

Idiopatická plicní fibróza (IPF) je progresivní a obvykle fatální forma idiopatické intersticiální pneumonie (IIP). IPF je charakterizována selháním alveolární reepitelizace, perzistencí fibroblastů, depozicí extracelulární matrix a poruchou alveolární architektiky, která vede k respiračnímu selhání. Cílem naší práce bylo zjistit klinické charakteristiky, průběh nemoci a prognostické faktory u pacientů s IPF v běžné klinické praxi.

Analýzovali jsme 202 pacientů, kteří byli pro IPF sledováni v síti center pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních procesů v České republice. Diagnostika IPF vycházela z doporučení American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS). Naším cílem bylo ověřit prognostické faktory nemoci a osud našich pacientů.

Do analýzy bylo zahrnuto 73 mužů a 129 žen, s mediánem věku 67 let. IPF byla histologicky ověřena u 66 (33 %) pacientů. Medián času od prvních klinických příznaků do stanovení diagnózy byl 12 měsíců. U 57 nemocných (28,3 %) byla diagnóza stanovena do 6 měsíců od začátku symptomů. Osm (4 %) pacientů mělo akutní exacerbaci.

V jednorozměrné analýze byly zjištěny následující faktory, negativně ovlivňující přežití v době diagnózy: vyšší věk, paličkovité prsty, vyšší stupeň dušnosti dle NYHA (New York Heart Association), průkaz neutrofilní alveolitydy v bronchoalveolární tekutině (BALT), vyšší věk bez histologické verifikace, kardiovaskulární komorbidity, diabetes a osteoporóza. Jako příznivé prognostické faktory byly zjištěny: lepší hodnoty vitální kapacity (VC), celkové plicní kapacity (TLC) a plicní difuze (DLCO, KCO).

Vícerozměrná analýza ukázala, že nepříznivá prognóza nemoci je asociována s vyšším věkem a vyšším stupněm dušnosti. Průkaz lymfocytární alveolitydy v BALT a lepší hodnoty vstupních parametrů VC a DLCO byly spojeny s lepším přežitím. Nebyl zjištěn žádný rozdíl v přežití mezi pohlavími a mezi kuřáky a nekuřáky. Přítomnost emfyzému neměla vliv na mortalitu a ani na rozsah plicní fibrózy na HRCT hrudníku. Medián přežití dosahoval 51,6 měsíce od diagnózy a nejčastější příčinou smrti bylo respirační selhání.

KLÍČOVÁ SLOVA

Idiopatická plicní fibróza, prognóza, léčba

SUMMARY

Doubková M. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis prognostic factors – analysis of the Czech registry

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a rare, progressive and usually fatal form of idiopathic interstitial pneumonia. IPF is characterized by failure of alveolar re-epithelization, persistence of fibroblasts, deposition of extracellular matrix, and distortion of lung architecture, which ultimately results in respiratory failure.

We analysed 202 consecutive patients with IPF diagnosed at the Departments of Pulmonary Diseases and Tuberculosis in the Czech Republic, who they were included in the nationwide Czech IPF registry. Our aim was to determine prognostic factors of IPF and outcome of the disease.

There were 129 males and 73 females who were the median age 67 years. IPF was biopsy-proven in 66 (33 %) of patients. Median time from the first symptom to diagnosis was 12 months. Diagnosis was made in 57 patients (28.3 %) within 6 months from the onset of respiratory symptoms. 8 (4 %) patients had an acute exacerbation during the course of the disease.

In uniparametric (univariate) analysis as prognostic factors associated with poorer survival were found: higher age, higher degree dyspnea scores, clubbing fingers, comorbidities (arterial hypertension, osteoporosis), patients without histology biopsy, and bronchoalveolar increased neutrophil count. We found these positive prognostic factors: higher levels of VC (vital capacity), TLC (total lung capacity) and DLCO (diffusing capacity for carbon monoxide).

In multiparametric (multivariate) analysis as prognostic factors associated with mortality were found: higher age, higher degree of dyspnoe score. Increased lymphocytes in bronchoalveolar fluid, higher level of VC a DLCO were associated with better survival. There was no difference in survival of patients by sex, by smoking status. No significant difference in survival rates was found between IPF with and without emphysema, between the extent of fibrosis on HRCT (high resolution computed tomography) of thorax and mortality. Median survival was 51.6 months. 58 (28.7 %) patients died. The most frequent reason of dead was IPF progression with respiratory failure.

KEYWORDS

Idiopathic pulmonary fibrosis; prognosis; treatment

ÚVOD

Idiopatická plicní fibróza (IPF) je nejběžnějším typem idiopatické intersticiální pneumonie a má velmi špatnou prognózu, která je způsobená progresí rozsáhlé fibrotické přestavby plicního parenchymu. Řadí se mezi méně běžná plicní onemocnění a její etiologie není přesně známa. Základním etiopatogenetickým mechanismem IPF je opakované poškození alveolárního epitelu a abnormální proliferace fibroblastů s tvorbou extracelulární matrix. Zánět může být přítomen sekundárně (1).

Medián věku při diagnóze IPF se pohybuje mezi 60 a 70 roky (1, 2). Rizikovými faktory jsou kouření cigaret, expozice organickým i anorganickým prachům, gastroezofageální reflux a infekce (1-3). Pacienti obvykle trpí postupně se zhoršující dušností, neproduktivním kašlem a umírají na respirační selhání po 2-4 letech od stanovení diagnózy (1-3). Průběh nemoci a přežití jsou ovlivněny přítomností akutních exacerbací, které jsou spojené se skokovým zhoršením plicních funkčních parametrů a progresí plicního nálezu (1).

Stanovení diagnózy IPF vyžaduje nález obvyklé intersticiální pneumonie (UIP - *usual interstitial pneumonia*) na HRCT hrudníku (*high resolution computed tomography* - výpočetní tomografie s vysokým rozlišením) v korelaci s klinickým obrazem nebo histologickým ověřením UIP plicní biopsií. Plicní biopsie již není zlatým standardem pro diagnostiku. IPF je spojena s UIP, ale ne každá UIP značí IPF. UIP může být pozorována jako plicní postižení i u jiných onemocnění, například revmatických (1).

IPF trpí kolem 5 milionů lidí na celém světě (4). Epidemiologická data nejsou přesně známa, ale nemoc má stoupající výskyt. Prevalence se ve světě pohybuje mezi 13 a 20/100 000 a incidence činí 6,8-16,3/100 000 obyvatel (4).

V ČR není aktuální epidemiologická situace známa. Studie odhadovaly incidenci na 1/100 000 a prevalenci na 6,5-12/100 000 obyvatel, nicméně údaj je zřejmě podhodnocen vzhledem k poddiagnostikovanosti této nemoci (5). IPF se u nás věnoval již v roce 1953 docent Ladislav Levinský. První sdělení o IPF publikoval na stránkách *Časopisu lékařů českých* (6).

MATERIÁL A METODY

Celkem bylo analyzováno 202 pacientů zadaných do Českého registru IPF. Zadávajícími centry podle počtu pacientů byly: Hradec Králové, Thomayerova nemocnice v Praze, Brno, Nemocnice Na Bulovce v Praze, Olomouc, Ostrava, Plzeň, Kroměříž, Zlín a Fakultní nemocnice Motol v Praze.

DIAGNOSTIKA A PACIENTI

IPF byla diagnostikována podle konsenzu *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS) z roku 2011 (1). Kritéria IPF jsou následující:

- vyloučení jiné známé příčiny intersticiálního plicního procesu;
- plicní funkční vyšetření s restriktivní ventilační poruchou a/nebo snížením plicní difuze;
- jinak nevysvětlitelná dušnost;
- potíže trvající více než 3 měsíce;
- bilaterálně bazálně při plicní auskultaci slyšitelné krepitace (*velcro crackles*, připodobňované rozepínání suchého zipu);

- charakteristický HRCT nález v plicní tkáni (změny maximálně subpleurálně bazálně typu retikulárních a lineárních opacit, voštinovitá plíce - *honeycomb lung*, trakční bronchiectazie, mimimum opacit mléčného skla - *ground glass*);
- negativní laboratorní testy na průkaz autoprotilátek s negativním revmatologickým nálezem (3).

Všechny sporné nálezy HRCT byly ověřovány druhým čtením v Thomayerově nemocnici v Praze.

Zdrojem statistických dat byl Český registr IPF spuštěný v roce 2012. Jedná se o pilotní data.

METODY

U 202 pacientů zařazených do celorepublikového registru jsme analyzovali klinické, fyziologické a radiologické charakteristiky v době diagnózy. Jako prognostické faktory byly v době diagnózy (bazální ukazatele) hodnoceny:

- věk;
- pohlaví;
- klinické příznaky (dušnost, kašel, fenotypový projev paličkovitých prstů s nehty tvaru hodinového skla);
- fyziologické parametry v klidu:
 - spirometrie: FVC - forsírovaná vitální kapacita, *forced vital capacity*; FEV1 - jednosekundová forsírovaná vitální kapacita, *forced expiratory volume in 1 second*;
 - pletysmografie: VC - vitální kapacita, *vital capacity*; TLC - totální plicní kapacita, *total lung capacity*; plicní difuze (DLCO - difuzní kapacita plic, *diffusing lung capacity for carbon monoxid*; KCO - *transfer factor*);
- hodnoty krevních plynů (parciální tlak kyslíku, saturace kyslíku);
- status kuřáctví;
- *body mass index* (BMI);
- přítomnost akutní exacerbace;
- HRCT nález - alveolární a intersticiální skóre, přítomnost emfyzému na HRCT hrudníku,
- cytologické vyšetření bronchoalveolární tekutiny (BALT) získané bronchoalveolární laváží (BAL);
- léčebné modality.

Plicní funkční testy

Spirometrie, pletysmografie a plicní difuze byly prováděny ve shodě s doporučením ATS/ERS (7-9).

HRCT nálezy

U všech nemocných bylo provedeno HRCT hrudníku v době diagnózy a v průběhu sledování. HRCT skóre alveolární (0-5) a intersticiální (0-5) dle Gay et al. a Šterclové et al. (10, 11) bylo hodnoceno na úrovních aortálního oblouku, bifurkace trachey, maximální šíře pravé komory, kupole pravé poloviny bránice. Čím vyšší skóre, tím větší rozsah postižení. Hodnoceno bylo zesílení interlobárních sept, rozsah voštiny a opacity mléčného skla.

Bronchoalveolární laváž

Cytologické vyšetření bronchoalveolární tekutiny (BALT) získané bronchoalveolární laváží bylo provedeno v době diagnózy u všech nemocných (12). Normální nálezy byly definovány takto: lymfocyty < 15 %, neutrofilní granulocyty < 3 %, eozinofilní granulocyty < 0,5 %, makrofágy > 80 % (12).

Statistické metody

Byla provedena jednorozměrná analýza přežití, kde je každý faktor hodnocen samostatně a jeho vliv na přežití je

kvantifikován jako HR (*hazard ratio* – jakým způsobem daný parametr ovlivňuje riziko úmrtí: HR > 1 zvyšuje riziko úmrtí a naopak HR < 1 snižuje riziko úmrtí).

Dále byla provedena vícerozměrná analýza, která hodnotí všechny faktory najednou, přičemž méně významné jsou z modelu postupně vyřazeny (nicméně základní demografické proměnné jako je věk a pohlaví a primární léčbu v modelu ponecháváme vždy). Hladina významnosti $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKY

Analýzována byla data 73 (36 %) žen a 129 (64 %) mužů. 66 (33 %) mělo diagnózu potvrzenou histologicky. Průměrný věk činil 67 let. 8 pacientů (3,5 %) mělo familiární formu IPF (rodinný výskyt). Anamnéza kuřáctví byla přítomná u 105 nemocných – 28 (14 %) současných a 77 (38 %) bývalých kuřáků. Hlavními symptomy byly dušnost u 193 (96 %) a kašel u 160 (79,2 %) pacientů. Fenotypový projev paličkovitých prstů s nehty tvaru hodinového skla byl zaznamenán u 113 (56 %). Medián času mezi začátkem symptomů a stanovením diagnózy dosahoval 12 měsíců. Základní charakteristiky pacientů s IPF jsou uvedeny v tab. 1. Mezi nejčastější komorbidity patřily arteriální hypertenze, diabetes mellitus a hyperlipidemie (viz tab. 2).

Tab. 1 Základní popis souboru pacientů registru IPF (n = 202)

Charakteristiky v době diagnózy	Zastoupení pacientů z celkových 202
Ženy	73 (36,1 %)
Muži	129 (63,9 %)
Věk v době dg.	67 let
Doba trvání symptomů do diagnózy	12 měsíců
Doba trvání symptomů ≤ 6 měsíců	57 (28,3 %)
BMI	28,4
BMI > 30	69 (34,2 %)
Námahová dušnost	193 (95,5 %)
NYHA I, II	129 (63,8 %)
NYHA III, IV	73 (36,2 %)
Krepitus	193 (95,5 %)
Paličkovité prsty	113 (56,2 %)
HRCT hrudníku	202 (100 %)
Histopatologický nálezh	
– typický	58 (28,7 %)
– netypický	8 (4 %)
– neprovedeno	136 (67,3 %)
Respirační infekce	63 (31,2 %)
Nekuřák	97 (48 %)
Bývalý kuřák	77 (38,1 %)
Kuřák	28 (13,9 %)
Pirfenidon	59 (29,2 %)
Trojkombinace SK + NAC + AZA	33 (16,3 %)
NAC + IPP	79 (39,1 %)
Žádná léčba	31 (15,3 %)

Pozn.: NYHA = *New York Heart Association* (klasifikace srdečního selhání); HRCT = *high resolution computed tomography* (výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností); BMI = *body mass index*; SK = systémové kortikoidy; NAC = N-acetylcystein; AZA = azathioprin; IPP = inhibitory protonové pumpy.

Restrikční ventilační porucha a snížení plicní difuze bylo nejčastější plicní funkční abnormalitou.

HRCT hrudníku bylo provedeno u všech pacientů; průměrné intersticiální skóre činilo 2,72 a alveolární 1,20. Výskyt emfyzému byl pozorován u 16 pacientů (7,9 %).

BAL byl proveden u všech nemocných v čase diagnózy; neutrofilní alveolitida byla zjištěna u 169 (83,7 %), lymfocytární u 46 (22,8 %), eozinofilní alveolitidou u 155 (76,7 %) pacientů.

KLINICKÝ PRŮBĚH A LÉČBA

33 (16,3 %) pacientů bylo léčeno kombinací kortikosteroidů s azathioprinem a N-acetylcysteinem, 59 (29 %) pirfenidonem, 79 (39 %) N-acetylcysteinem s inhibitory protonové pumpy, 31 (15,3 %) neuzívalo žádnou léčbu (viz tab. 1). 10 pacientů je zařazeno na transplantační listinu. U 8 (4 %) pacientů byla zaznamenána akutní exacerbace.

PŘEŽITÍ

Medián přežití od stanovení diagnózy dosahoval 51,6 měsíce (4,3 roku). Během sledování 58 (28,7 %) subjektů zemřelo. Nejčastější příčinou smrti bylo respirační selhání (v 66 % případů).

V jednorozměrné analýze (viz tab. 3 a 4) jsme prokázali prognostické faktory mající negativně vliv na přežití v době diagnózy: vyšší věk, paličkovité prsty, závažnější stupeň dušnosti dle NYHA, alveolitida s převahou neutrofilních granulocytů v BALT, pacienti bez histologického ověření, komorbidity – kardiovaskulární (arytmie, hypertenze) a osteoporóza. Jako parametry snižující riziko úmrtí byly prokázány: vyšší hodnoty plicních funkcí (VC, TLC, DLCO, KCO) v době diagnózy.

Ve vícerozměrné analýze byly zjištěny tyto faktory ovlivňující negativně přežití: vyšší věk, vyšší stupeň dušnosti.

Tab. 2 Komorbidity u pacientů s IPF

Nemoc	Počet pacientů z celkových 202
Alergie	7 (3,5 %)
Arteriální hypertenze	107 (53 %)
Arytmie	16 (7,9 %)
Asthma bronchiale	6 (3,0 %)
Cévní onemocnění mozku	11 (5,4 %)
Deprese	11 (5,4 %)
Diabetes mellitus	48 (23,8 %)
GERD	22 (10,9 %)
Hepatopatie	7 (3,5 %)
Hyperlipidemie	53 (26,2 %)
Chlopenní vada srdce	10 (5,0 %)
CHOPN	9 (4,5 %)
ICHS	43 (21,3 %)
Malignita	13 (6,4 %)
Neuropatie	7 (3,5 %)
Osteoporóza	24 (11,9 %)
Tyreopatie	18 (8,9 %)
Trombóza a embolie	10 (5,0 %)

Pozn.: GERD = *gastroesophageal reflux disease*; CHOPN = chronická obstrukční plicní nemoc; ICHS = ischemická choroba srdeční.

Naopak lymfocytární alveolitida v BALT, lepší vstupní hodnoty VC a DLCO byly spojeny s nižším rizikem mortality (viz tab. 5). Nebyl zjištěn žádný signifikantní rozdíl mezi pohlavími, mezi kuřáky a nekuřáky, mezi rozsahem plicní fibrózy na HRCT hrudníku a přežitím. Žádná z léčebných modalit statisticky významně neovlivnila přežití.

Tab. 3 Komorbidity u pacientů s IPF

Faktor	HR (95% IS)	p-hodnota
Pohlaví – ženy	0,78 (0,45–1,37)	0,389
Věk v době diagnózy	1,05 (1,03–1,09)	< 0,001
Doba trvání symptomů v letech	1,14 (0,90–1,46)	0,280
Doba trvání symptomů ≤ 6 měsíců	0,97 (0,55–1,71)	0,909
BMI	1,01 (0,95–1,07)	0,822
Obezita: BMI > 30	0,82 (0,95–1,07)	0,481
Kašel	1,35 (0,58–3,16)	0,491
Námahová dušnost	1,80 (0,25–13,08)	0,563
NYHA III + IV vs. I + II	3,59 (2,11–6,13)	< 0,001
Paličkovité prsty	2,02 (1,12–3,65)	0,019
Emfyzém na HRCT hrudníku	1,30 (0,64–2,65)	0,470
HRCT nález typický vs. atypický	0,53 (0,24–1,16)	0,112
Histopatologický nález: netypický vs. typický	0,43 (0,06–3,28)	0,412
Histopatologický nález: neprovedeno vs. typický	2,16 (1,18–3,96)	0,013
Respirační infekce	1,21 (0,71–2,06)	0,477
Bývalý kuřák vs. nekuřák	0,73 (0,41–1,32)	0,297
Kuřák vs. nekuřák	0,59 (0,27–1,30)	0,190
Alergie	0,68 (0,16–2,78)	0,588
Arteriální hypertenze	1,84 (1,06–3,20)	0,030
Arytmie	2,90 (1,36–6,20)	0,006
Asthma bronchiale	0,04 (0,00–5,87)	0,211
Cévní onemocnění mozku	2,06 (0,93–4,56)	0,074
Deprese	2,46 (0,87–6,98)	0,090
Diabetes mellitus	1,99 (1,12–3,53)	0,019
GERD	0,70 (0,25–1,94)	0,492
Hepatopatie	1,14 (0,41–3,17)	0,800
Hyperlipidemie	1,08 (0,61–1,91)	0,786
Chlopenní vada srdce	2,15 (0,96–4,80)	0,062
CHOPN	0,89 (0,22–3,65)	0,869
ICHS	1,06 (0,59–1,91)	0,846
Malignita	0,85 (0,26–2,76)	0,787
Nefropatie	2,12 (0,76–5,87)	0,150
Tyreopatie	1,42 (0,60–3,34)	0,422
Tromboembolická nemoc	1,82 (0,72–4,60)	0,206
Osteoporóza	2,13 (1,10–4,11)	0,025

Pozn.: BMI = *body mass index*; NYHA = *New York Heart Association* (klasifikace srdečního selhání); HRCT = *high resolution computed tomography*; GERD = *gastroesophageal reflux disease*; ICHS = ischemická choroba srdeční; IPF = idiopatická plicní fibróza; HR = *hazard ratio* (HR > 1 zvyšuje riziko úmrtí a naopak HR < 1 snižuje riziko úmrtí).

Tab. 4 Jednorozměrná analýza faktorů v době diagnózy ovlivňujících přežití pacientů s IPF (n = 202). Statisticky významné hodnoty jsou vyznačeny tučně

Faktor	HR (95% IS)	p-hodnota
Lymfocyty (%)	0,97 (0,93–1,00)	0,086
Lymfocyty > 15 %	0,43 (0,17–1,07)	0,069
Neutrofilní granulocyty (%)	1,02 (1,00–1,04)	0,116
Neutrofilní granulocyty > 3 %	2,97 (1,18–7,46)	0,020
Eozinofilní granulocyty (%)	1,00 (0,94–1,06)	0,984
Eozinofilní granulocyty > 0,5 %	1,54 (0,75–3,14)	0,237
Makrofágy (%)	1,00 (0,99–1,02)	0,888
Vitální kapacita (% NH)	0,98 (0,97–0,99)	0,002
Jednovteřinová vitální kapacita (% NH)	1,00 (0,98–1,01)	0,577
Totální kapacita (% NH)	0,98 (0,96–1,00)	0,012
Transfer faktor (% NH)	0,96 (0,94–0,98)	< 0,001
Transfer koeficient (% NH)	0,98 (0,97–1,00)	0,016
Alveolární skóre	0,96 (0,72–1,28)	0,797
Intersticiální skóre	1,29 (0,93–1,80)	0,131

Pozn.: HR = *hazard ratio* (HR > 1 zvyšuje riziko úmrtí a naopak HR < 1 snižuje riziko úmrtí).

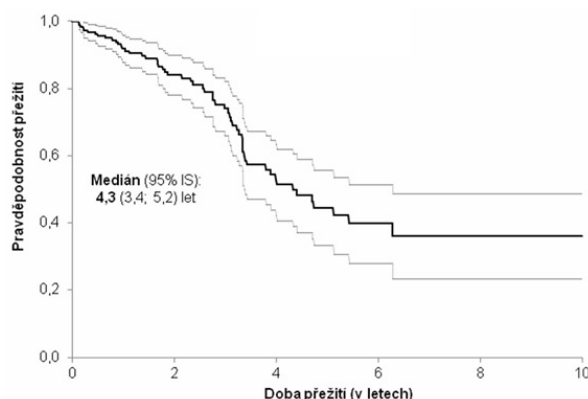
Tab. 5 Vícerozměrný model hodnotící vliv faktorů v době diagnózy významně ovlivňující přežití pacientů s IPF (n = 202)

Faktor	HR (95% IS)	p-hodnota
Pohlaví: ženy	0,54 (0,29–1,01)	0,053
Věk v době dg.	1,07 (1,03–1,11)	< 0,001
NYHA III + IV vs. I + II	2,40 (1,22–4,72)	0,001
Arteriální hypertenze	1,60 (0,85–3,02)	0,144
Pirfenidon vs. jiná léčba	1,23 (0,39–3,94)	0,724
Trojkombinace vs. jiná léčba	0,84 (0,42–1,67)	0,612
Neléčení vs. jiná léčba	1,18 (0,41–3,39)	0,761
Pirfenidon vs. trojkombinace	1,48 (0,43–5,10)	0,539
Pirfenidon vs. neléčení	1,05 (0,26–4,22)	0,950
Trojkombinace vs. neléčení	0,71 (0,23–2,16)	0,545
Lymfocyty v BALT > 15 %	0,19 (0,06–0,56)	0,002
Eozinofilní granulocyty > 0,5 %	2,05 (0,92–4,54)	0,078
Vitální kapacita (% NH)	0,97 (0,95–0,99)	< 0,001
Jednovteřinová vitální kapacita (% NH)	0,99 (0,97–1,00)	0,100
Transfer koeficient (% NH)	0,98 (0,97–1,00)	0,012

Pozn.: NYHA = *New York Heart Association* (klasifikace srdečního selhání); trojkombinace = kortikoidy + azathioprin + N-acetylcystein; BALT = bronchoalveolární tekutina; NH = normální hodnota; HR = *hazard ratio* (HR > 1 zvyšuje riziko úmrtí a naopak HR < 1 snižuje riziko úmrtí).

DISKUSE

Nové poznatky o etiopatogenezi IPF zcela změnil pohled na léčebné možnosti. IPF se vyskytuje s vyšší četností u mužů (13). Průměrný věk u našich pacientů při stanovení diagnózy 67 let je v souladu s celosvětovými daty (1). Etiologie nemoci není známa, ale kouření cigaret je asociováno s IPF (3, 14). Současné studie ukazují lepší přežití u nekuřáků (15), my



Obr. 1 Kaplanova-Meierova křivka přežití pacientů s idiopatickou plicní fibrózou (n = 202)

jsme však tuto souvislost nepozorovali. Familiární (rodinný) výskyt je pozorován do 5 % případů IPF, což je ve shodě s naším výsledkem (3). Průměrná doba stanovení diagnózy od prvních příznaků se pohybuje od 6 měsíců do 2 let (16). Nejčastějšími symptomy v době diagnózy jsou suchý kašel a střední až těžký stupeň dušnosti při zátěži. Paličkovité prsty jsou přítomné u 50 % pacientů (1). Etiopatogeneze paliček (*clubbing finger*) není přesně známa, ale předpokládá se vliv chronické aktivace makrofágů a produkce profibrotických reparačních faktorů (17).

Nejčastějšími komorbiditami v zahraničních publikacích jsou diabetes mellitus, ischemická choroba srdeční a gastroezofageální reflux (18). GER je zvažován jako možný rizikový faktor vzniku a progresu IPF (18). Tyto závěry potvrdila i naše studie.

Klinický průběh IPF neumíme jasně předpovídat a kritéria progresu IPF nejsou zcela dobře definována (19). Nicméně geny a epigenetické faktory (zevní prostředí, kouření) mají vliv na vznik, vývoj a klinický fenotyp IPF (20, 21). Známe tři rozdílné průběhy nemoci (22–24). Větší část pacientů vykazuje pozvolný pokles plicních funkcí, někteří jsou dlouhodobě stabilní (zejména osoby starší 75 let) a asi 10–20 % má rychlý pokles plicních funkčních parametrů (16, 20). Selman et al. ve své práci definují pacienta s rychlou progresí jako toho, u něhož doba mezi začátkem symptomů a diagnózou byla kratší než 6 měsíců a byla asociována se zhoršením klinickým, funkčním a radiologickým (20). V této studii byl zjištěn významný rozdíl v přežití mezi těmito dvěma skupinami: pacienti s rychlou progresí přežívali 27 měsíců, zatímco pacienti s pomalou progresí 93 měsíců (16, 20) – tyto dvě skupiny pravděpodobně reprezentují rozdílné fenotypy IPF. V naší práci nebyl dostatek dat pro potvrzení těchto závěrů.

Pro prognostické účely IPF se užívají různé klinické a fyziologické determinanty. Prediktory mortality rozdělujeme na základní (bazální v době diagnózy) a dynamické (longitudinální po dobu sledování) (22, 25).

Ve shodě se zahraničními daty nebyl prokázán vliv pohlaví (26, 27). Věk v novějších studiích není prognostickým faktorem (22, 28), ale v naší práci byl vyšší věk spojen s horším přežitím. Histologicky neověřeni pacienti měli horší prognózu než ti s plicní biopsií, pravděpodobným důvodem je opět věk a špatný zdravotní stav způsobený pokročilým plicním procesem. Stupeň dušnosti a paličkovité prsty jsou

označovány ve shodě s našimi závěry jako prognostické ukazatele a jsou obvykle dávány do vztahu k déletrvajícím fibrotizujícím onemocnění, delší době do stanovení diagnózy a pokročilosti onemocnění (24).

Několik studií popsal jako další negativní prognostický faktor přežití horší vstupní plicní funkční ukazatele FVC, VC, TLC a DL_{CO} (29, 30), což je v souladu s našimi závěry. Nižší hodnoty těchto parametrů, zejména DL_{CO} , jsou způsobeny větším rozsahem plicní fibrózy a závažností onemocnění. Další možný prediktor mortality je hodnota PaO_2 (parciální tlak kyslíku) v klidu (31), ačkoli existují i práce, které toto nepotvrdily (32). Údaje pro analýzu krevních plynů v našem souboru byly nedostatečné, proto jsme je nemohli hodnotit.

Prognostickým je i 6MWT (*six-minute walk test* – šestiminutový test chůze), absolvovaná vzdálenost a nejnižší desaturace kyslíku během chůze (33). Bohužel v naší kohortě chyběl dostatek dat pro analýzu 6MWT.

Pro IPF je charakteristické zmnožení neutrofilních granulocytů obvykle s malou příměsí eozinofilů v BALT, lymfocyty bývají zvýšeny minimálně. V naší kohortě byla lymfocytární alveolitida spojena s lepším přežitím a medián lymfocytů v BALT činil 22 %. Neutrofilie v BALT je popisována jako špatný prognostický faktor ve vztahu k přežití v uniparametrických analýzách (34), multiparametrické analýzy to však nepotvrzují (35, 36). Tyto výsledky jsou ve shodě s našimi.

Plicní hypertenze (PH) je uváděna jako další prediktor mortality v longitudinálních studiích a její přítomnost vede ke zhoršení plicních funkčních parametrů (28, 37). My jsme pro hodnocení vlivu PH na mortalitu neměli dostatečné množství dat. Vztah mortality a BMI (*body mass index*) popisují ve své studii Alakhas et al. – nejlepší přežití vykazovali pacienti s BMI > 30, i když vysoké BMI je samo o sobě relativní kontraindikací k provedení plicní transplantace (38). My jsme vliv BMI na přežití nepotvrdili.

HRCT nález rozsahu plicní fibrózy je zvažován jako jeden z možných prognostických faktorů (39). Kombinace plicní fibrózy a emfyzému (CPFE – *syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema*) byla poprvé popsána v roce 2005 (40). Emfyzém je zaznamenán v zahraničních publikacích u 28–35 % nemocných (41, 42). Sugino et al. ve své studii popisují špatnou prognózu pacientů s CPFE oproti IPF. Pacienti s CPFE s paraseptálním emfyzémem a vyšším systolickým plicním arteriálním tlakem měli kratší dobu přežití (43). V naší práci toto zjištěno nebylo, pravděpodobně to souvisí s malým množstvím dat.

AE-IPF (akutní exacerbace) je popsána u 5–10 % všech IPF pacientů (23, 44), mortalita je vysoká, pohybující se mezi 50 a 100 % (16, 45). Výskyt AE-IPF nemá vztah k závažnosti vstupního plicního funkčního postižení (16). V naší kohortě bylo AE pozorováno u 8 (4 %) pacientů, což je v korelaci s výše uvedenými zahraničními daty. AE je asociována se zhoršením klinickým, funkčním i radiologickým (46).

Dalším hodnoceným faktorem byla terapie. Od roku 2012 již není pro IPF doporučována léčba trojkombinací kortikoidy + azathioprin + N-acetylcystein (47). Dle výsledků studie z roku 2014 nebyl zaznamenán ani pozitivní vliv léku s antioxidačním účinkem N-acetylcysteinu na plicní funkční parametry ve srovnání s placebem (48). V naší kohortě bylo toto trojkombinací léčeno jen 16 % nemocných. V léčbě se pokračovalo přechodně jen u pacientů, kteří z ní zaznamenali profit. Od roku 2011 máme možnost v ČR podávat pacientům s IPF a mírnou až středně těžkou formou onemocnění (FVC

50–80 %, $DL_{CO} > 35$ %) antifibrotický lék pirfenidon ovlivňující primární proces fibrogenese. U pacientů léčených pirfenidonelem bylo zaznamenáno zpomalení deklinace plicních funkcí v čase a lepší přežití oproti skupině neléčených (49). Žádná léčebná možnost v naší studii neměla vztah k přežití, důvodem byla krátká doba sledování.

Medián přežití, který je v různých studiích uváděn od 2 do 4 let od stanovení diagnózy, je ve shodě s našimi výsledky (19, 50). Příčinou smrti u nemocných s IPF je obvykle respirační selhání (51). Tento závěr potvrdila i naše analýza. Dalšími příčinami jsou kardiovaskulární choroby (srdeční selhání, ischemická choroba srdce), bronchogenní karcinom, infekce, plicní embolie (26, 52).

ZÁVĚR

IPF je méně běžné onemocnění se špatnou prognózou. IPF registr nám umožňuje získat první data o českých pacientech a srovnávat je se zahraničními.

V jednorozměrné analýze byly námi zjištěné negativní faktory ve vztahu k přežití v době diagnózy následující: vyšší věk, vyšší stupeň dušnosti, paličkovité prsty, nález zvýšených hodnot neutrofilních granulocytů v BALT, kardiovaskulární komorbidity, diabetes a osteoporóza, pacienti bez histologického ověření. V jednorozměrné analýze jsme zjistili jako pozitivní prognostický ukazatel lepší hodnoty plicních funkčních parametrů (VC , TLC , DL_{CO} , K_{CO}) v době diagnózy.

Ve vícerozměrné analýze byly v době diagnózy potvrzeny tyto negativní faktory ovlivňující přežití: vyšší věk, vyšší stupeň dušnosti. Lymfocytární alveolitida v BALT a lepší vstupní funkční ukazatele (VC , K_{CO}) byly spojeny s delším přežitím.

Literatura

- Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.
- American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304.
- Vašáková M, Šterclová M. Idiopatická plicní fibróza – doporučený postup pro diagnózu, léčbu a sledování (2. aktualizace). <http://www.pneumologie.cz/guidelines>
- Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR et al. Incidence, prevalence and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2010; 137: 129–137.
- Kolek V. Epidemiology of cryptogenic fibrosing alveolitis in Moravia and Silesia. *Acta Palacki Olomouc Fac Med* 1994; 137: 49–50.
- Levinský L. Chronická difuzní intersticiální plicní fibróza (idiopatická). 1. sdělení. *Čas Lék Čes* 1953; 92: 976–981.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338.
- Wanger J, Clausen JL, Coates A et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26: 511–522.
- Macintyre N, Crapo JE, Viegi G et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26: 720–735.
- Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB et al. Idiopathic pulmonary fibrosis – predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1063–1072.
- Šterclová M, Vašáková M. Kvantifikace rozsahu postižení u nemocných s fibrotizujícími intersticiálními procesy. *Čes Radiol* 2013; 67: 204–208.
- Skřičková J, Kolaříková R. Standardní postup při provádění bronchoalveolární laváže (BAL) a vyšetřování bronchoalveolární tekutiny (BAT). http://www.pneumologie.cz/soubory/BAL_Standard_Studia_po_rezenci_8_2004.pdf
- Raghu G, Weycker D, Edelsberg J et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 810–816.
- Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 242–248.
- Antoniou KM, Hansell DM, Rubens MB et al. Idiopathic pulmonary fibrosis outcome in relation to smoking status. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 190–194.
- Kim DS, Collard HR, King TE jr. et al. Classification and natural history of idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 285–292.
- Toovey OT, Eisenhauer HJ et al. A new hypothesis on the mechanism of digital clubbing secondary to pulmonary pathologies. *Med Hypotheses* 2010; 75: 511–513.
- Gribbin J, Hubbard R, Smith C et al. Role of diabetes mellitus and gastro-oesophageal reflux in the aetiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 927–931.
- Mura M, Poretta M, Bargagli E et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J* 2012; 40: 101–109.
- Selman M, Carrillo G, Estrada A et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS One* 2007; 2: e482.
- Noth I, Zhang Y, Ma SF et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 309–317.
- Barlo NP, van Moorsel Ch, van den Bosch et al. Predicting prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010; 27: 85–95.
- Martinez FJ, Safrin S, Weycker D et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005; 142: 963–967.
- King TE jr., Tooze JA, Schwarz MI et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171–1181.
- Carbone R, Balleari J, Grosso M et al. Predictors of mortality of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12: 97–104.
- Lee SH, Shim HS, Cho SH et al. Prognostic factors for idiopathic pulmonary fibrosis: clinical, physiologic, pathologic and molecular aspects. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011; 28: 102–112.
- Doubková M, Binková I, Jančíková J et al. Jak včasná je diagnostika idiopatické plicní fibrózy a jak úspěšná je její terapie? *Stud Pneumol Phtiseol* 2007; 67: 113–119.
- Nadrous HF, Myers JL, Decker PA et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in patients younger than 50 years. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 37–40.
- Collared HR, King TE JR, Bartelson BB et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 538–542.
- Jegal Y, Kim DS, Shim TS et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 639–644.
- Stephan S, de Castro Pereira, Coletta EM et al. Oxygen desaturation during a 4-minute step test: predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2007; 24: 70–76.
- Miki K, Maekura R, Hiraga T et al. Prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2003; 97: 482–490.
- Flaherty KR, Andrei AC, Murray S et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 803–809.
- Kinder BW, Brown KK, Schwarz MI et al. Baseline BAL neutrophilia predicts early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2008; 133: 226–232.
- Tabuena RP, Nagai S, Tsutsumi T et al. Cell profiles of bronchoalveolar lavage fluid as prognosticators of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia among Japanese patients. *Respiration* 2005; 72: 490–498.
- Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 22: 239–244.

- 37. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD et al.** Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 129; 746–752.
- 38. Alakhras M, Decker PA, Nadrou HF et al.** Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 1448–1453.
- 39. Wells AU, Desai SR, Rubens MB et al.** Idiopathic pulmonary fibrosis. A Composite Physiologic Index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 962–969.
- 40. Cottin V, Nunes H, Brillet PY et al.** Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586–593.
- 41. Kurashima K, Takayanagi N, Tsuchiya N et al.** The effect of emphysema on lung function and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2010; 15: 843–848.
- 42. Mejia M, Carillo G, Rojas-Serrano J et al.** Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136: 10–15.
- 43. Sugino K, Ischida F, Kikuchi N et al.** Comparison of clinical characteristics and prognostic factors of combined pulmonary fibrosis and emphysema versus idiopathic pulmonary fibrosis alone. *Respirology* 2014; 19: 239–245.
- 44. Lazor R, Bonetti A, Nicod LP et al.** Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Rev Med Suisse* 2010; 6: 2228–2230, 2232.
- 45. Song JW, Hong SB, Lim CM et al.** Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011; 37: 356–363.
- 46. Hyzy R, Huang S, Myers J et al.** Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 1652–1658.
- 47. Raghu G, Anstrom KJ, King TE et al.** Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968–1977.
- 48. Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ et al.** Randomized trial of acetylcystein in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2093–2101.
- 49. King TE jr., Bradford JZ, Catro-Bernardini S et al.** A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–2092.
- 50. Ley B, Collard HR, King TE JR et al.** Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431–440.
- 51. Saydain G, Islam A, Afessa B et al.** Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 839–842.
- 52. Panos R, Mortenson RL, Nicolli SA.** Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: cause and assessment. *Am J Med* 1990; 88: 396–404.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Martina Doubková

Klinika nemocí plicních a TBC Lékařské fakulty MU
a Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
Tel.: 532 232 565
e-mail: doubkovamartina@seznam.cz

Dermatomyozitída

Zuzana Gruntová, Lubomír Drlík, Lenka Slezáková, Veronika Pařavová

Nemocnice Šumperk a. s.

Čas. Lék. Čes. 2016; 155: 29–33

SOUHRN

Dermatomyozitída je idiopatické zápalové ochorenie proximálnych priečne pruhovaných svalov a kože. Manifestuje sa akútne (v priebehu týždňov) alebo chronicky (v priebehu mesiacov až rokov). Vyskytuje sa u detí aj u dospelých. K diagnostike prispievajú laboratórne, klinické, EMG a histopatologické vyšetrenia. Choroba pozitívne reaguje na liečbu kortikosteroidmi, imunosupresívami, prípadne imunoglobulínmi. V článku sú popísané tri prípady pacientov s dermatomyozitídou.

KLÍČOVÁ SLOVA

dermatomyozitída, príznaky, diagnostické kritéria, liečba

SUMMARY

Gruntová Z., Drlík L., Slezáková L., Pařavová V.
Dermatomyositis

Dermatomyositis is an idiopathic inflammatory disease affecting proximal skeletal muscles and the skin. The manifestation can be acute (over weeks) or chronic (over months to years). Dermatomyositis affects children as well as adults. Very helpful for the diagnosis are laboratory, clinical, EMG and histopathological tests. The disease responds positively to corticosteroid, immunosuppressive or immunoglobulin therapy. Three various cases of DM are described in this article.

KEYWORDS

dermatomyositis, symptoms, diagnostic criteria, treatment

ÚVOD

Dermatomyozitída (DM) je chronické zápalové ochorenie svalov a kože (1). V popredí dominuje proximálna symetrická svalová slabosť končatín s charakteristickými edematóznymi zmenami na koži. Vzácné môžu byť postihnuté aj iné orgány. Najčastejší výskyt u dospelých je medzi 40. a 60. rokom života s incidenciou 5–10 prípadov na 1 milión obyvateľov za rok. Častejšie bývajú postihnuté ženy ako muži. U detí je incidencia 1–5 prípadov na 1 milión s mediánom manifestácie v 6,5 rokoch. Zvláštnou jednotkou je amyopatická DM s kožnými príznakmi bez svalového postihnutia. U pacientov s DM je 3–8× väčšie riziko vzniku malígneho ochorenia.

ETIOLÓGIA A RIZIKOVÉ FAKTORY

Príčina nie je známa. Genetické faktory môžu zohrávať určitú rolu. Bola potvrdená zvýšená incidencia HLA B8 v juvenilnej forme a HLA DR3 a HLA DR 14 u dospelých pacientov (2). Spúšťačom ochorenia môžu byť infekcie: toxoplazmóza, streptokokové infekcie, parvovirus B19, coxsackie vírus, prípadne medikamenty a UV žiarenie.

Za najpravdepodobnejšiu príčinu ochorenia sa považuje reakcia špecifických autoprotilátok alebo imunokomplexov proti endomýziu. Svalové vlákna sú poškodzované infiltrujúcimi zápalovými bunkami.

DERMATOMYOZITÍDA A TUMORY

Súvislosť dodnes nie je jasná. Incidencia tumorov súvisiacich s dermatomyozitídou v dospelom veku sa pohybuje medzi 15–50 % (3). Dermatomyozitída predchádza malígnemu ochoreniu v 40 % prípadov. Oba stavy môžu vzniknúť aj súčasne (26 %) alebo malígne ochorenie môže vzniknúť ako prvé (34 %) (4). Najčastejšie ide o karcinóm ovárií, pľúc, kolorektálny karcinóm a non-Hodgkinov lymfóm (5).

PATOGENÉZA

Mechanizmus poškodenia kože a svalov je neznámy. V biopsii kože je opuch vo vrchnej vrstve *dermis* s riedkym perivaskulárnym mononukleárnym bunkovým infiltrátom a depozitami mucínu. Imunofluorescencia je nešpecifická. Pozitívitu vykazujú protilátky proti aminoacetyl-tRNA ako Jo-1 a PM/SCL alebo Mi-2, ANA protilátky (6).

KLINICKÝ OBRAZ

Je variabilný. U pacientov sa môžu najskôr objaviť len príznaky z ochorenia svalov, prípadne len kožné zmeny. Vzácné môžu byť pacienti bez ťažkostí. Ochorenie zväčša začína chrípkovitými príznakmi (horúčka, slabosť, malátnosť). Charakteristickým znakom je fotosenzibilita.

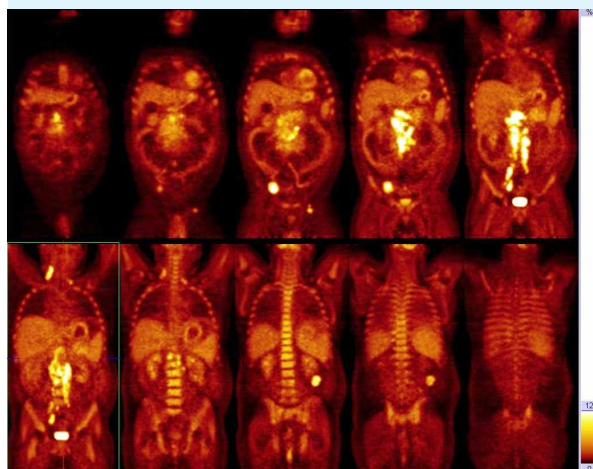
Zo svalových príznakov je to bolesť a slabosť symetrických proximálnych priečne pruhovaných svalov krku, trupu, končatín. Pacient sa sťažuje na nemožnosť učešať sa, má slabosť pri chôdzi do schodov. V pokročilejšom štádiu môže mať problémy s prehltaním, chraptom, prípadne rhinoláliou. Vznikajú atrofie, s postupom ochorenia sa môžu objaviť aj svalové kontraktúry.

Dominujúcim kožným príznakom je červenofialový opuch horných viečok (tzv. heliotropný erytém). Z ďalších príznakov je to plochý erytém na ramenách, krku (šálový príznak), na bedrách (príznak puzdra na pištoľ), mierne zvýšený, väčšinou nesvrbiaci erytém nad extenzormi v oblasti ručných kĺbov a kolien (Gottronov príznak). Voľným okom možno pozorovať periunguálny erytém s teleangiektáziami, ktorý je veľmi bolestivý. Veľký prínos u tohto ochorenia má kapilaroskopia, kde je vidieť dilatáciu, avaskularizáciu, predĺženie, stočenie prípadne hemorágiu kapilár.

U detí začína dermatomyozitída subfebríliami, malátnosťou, nechutenstvom a slabosťou. V klinickom obraze je fialové zafarbenie viečok (heliotropný erytém), Gottronove papuly na hánkach, *livedo reticularis* na končatinách, šupinaté



Obr. 1



Obr. 2 Hypermetabolizmus glukózy svedčiaci pre prítomnosť viabilného nádorového tkaniva v ložisku na dorzálnnej kontúre hlavy pankreasu, v mnohopočetných lymfatických uzlinách vpravo na krku, bilaterálne supraklavikulárne, v pečenej hile, v retroperitoneu a mezenterálne a v ložisku za ľavou obličkou.



Obr. 3

ložiská na lakťoch prípadne kolenách, ktoré môžu imitovať psoriázu. Na rozdiel od nej má dieťa celkové chrípkové príznaky. Sťažuje sa na neschopnosť dočiahnuť na hor a rýchlu únavu počas hier.

Kožné príznaky môžu byť dlho prítomné bez svalových symptómov. Ako choroba postupuje, môže dôjsť k ťažkostiam pri prehítaní a k torpídnej svalovej slabosti, ktorá môže dieťa pripútať na lôžko. Kalcinóza kože a svalov sa vyvíja neskôr a môže mať za následok silné bolesti a spazmy (6).

Postihnutie pľúc sa stále viac považuje za hlavnú komplikáciu DM a častú príčinu morbidity a mortality (7). Najčastejšie ide o intersticiálnu pľúcnu fibrózu, aspiračnú pneumóniu a ventilačnú nedostatočnosť.

LABORATORNE VYŠETRENIE

Sedimentácia a proteíny akútnej fázy môžu byť v norme (8). V dôsledku svalového postihnutia dochádza k elevácii kreatínkinázy (predovšetkým CK-MM izoenzýmu), ktorá často koreluje s aktivitou ochorenia a je spájaná s horšou prognózou; ďalej myoglobínu v sére a v moči a svalových enzýmov (laktátdehydrogenáza, transamináza, aldoláza, aspartátaminotransferáza).

ĎALŠIE VYŠETRENIA

V kapilaroskopickom obraze je jedným z hlavných hodnotených kritérií počet kapilárnych kľučiek, tvar, šírka a priebeh ramien. Normálne kľučky sú pomerne vysoké a štíhle, tvarovo málo vinuté. Za patologických okolností pozorujeme ich morfológické zmeny, redukciu ich počtu, abnormálne rozloženie a krvácanie. Za diagnosticky cenný je považovaný nález aspoň dvoch patologických znakov na dvoch prstoch.

Elektromyografia pomáha v detekcii poškodených svalov. V ihlovej EMG je nález kombinácie spontánnej aktivity (fibrilácie, pozitívne ostré vlny) s myopatickými zmenami. Zmeny vo svaloch sú multifokálne, preto je nutné vyšetrovať viac svalov v rôznych lokalitách. Pozitívne nálezy bývajú vo svaloch šije a chrbta. Avšak negatívne EMG vyšetrenie DM nevyučuje.

Ako zlatý štandard na diagnostiku DM sa používa svalová biopsia. Možno pozorovať zápalovú infiltráciu perimyziálneho spojiva, mikrovaskulárne depozitá imunoglobulínov a mikroinfarkty.

Magnetická rezonancia umožňuje sledovať rozsah a závažnosť postihnutia, prípadne monitorovať jeho aktivitu.

Tab. 1 Diagnostické kritériá DM (Bohan & Peter, 1975)

1. symetrická proximálna slabosť
2. zvýšené hodnoty kreatínkinázy (MM izoenzýmu), aldolázy alebo myoglobínu
3. elektromyografické známky myopatie
4. svalová biopsia s rysmi zápalovej myopatie
5. typické kožné prejavy u dermatomyozitídy

Pozn.: Diagnóza istá – aspoň 3 kritéria a kožné prejavy, diagnóza pravdepodobná – 2 kritéria a kožné prejavy.

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA

Lupus erythematoses, psoriasis vulgaris, periarteritis nodosa, reumatická artritída, CREST syndróm.

Tab. 2 Klasifikácia DM

U dospelých	1. klasická forma	a) samostatná b) paraneoplastická c) v koincidencii s inými chorobami spojivového tkaniva
	2. klinicky amyopatická forma	a) amyopatická b) hypomyopatická
Juvenilná	1. klasická forma	
	2. klinicky amyopatická forma	a) amyopatická b) hypomyopatická

TERAPIA

Liekom voľby sú kortikosteroidy. Dávka závisí na stupni ochorenia. Úvodná dávka prednisonu môže byť až 60 mg/deň, udržiavacia sa pohybuje medzi 5 a 15 mg/deň. Pokiaľ klinický obraz pretrváva a kreatínkináza neklesá, je možnosť podať intravenózne bolus 1 g methylprednisolonu 2–3 po sebe nasledujúce dni (3). Ďalšou voľbou sú imunosupresíva (azathioprin, cyklosporin). Účinné sú aj kombinácie kortikosteroidov s imunosupresívami. Môžu sa použiť antimalariá, prípadne inhibítory TNF α . Nutnou súčasťou terapie je fotoprotekcia. V akútnej fáze ochorenia je dôležitý klud na lôžku, následne rehabilitácia ako prevencia spazmov končatín. Prognóza ochorenia sa zlepšuje včasnou diagnózou a liečbou (10).

U detskej dermatomyozitídy a polymyozitídy dochádza ku kompletnej remisii asi u polovice prípadov. Výsledky sú lepšie u pacientov s včasnou diagnózou a zahájenou liečbou. Asi 30–40 % má chronicky aktívnu chorobu a vyžadujú predĺženú terapiu.

VLASTNÉ POZOROVANIE

KAZUISTIKA Č. 1

Šesťdesiatročný muž bol v decembri 2011 hospitalizovaný na internom oddelení s ťažkosťami pri elevácii pravej ruky, neschopnosťou vstať zo stoličky a bolesťami v dolných končatinách v celom rozsahu. Ďalej sa sťažoval na pocit suchosti v očiach a viaznutie sústa v hornej časti pažeráka. Pracoval ako strážnik. Ďalej v anamnéze bol údaj o invalidnom dôchodku, ktorý pacient mal pre stav po cievnej mozgovej príhode z roku 2008. Alergie neudával. Užíval hydrochlorothiazid, perindopril, kyselinu acetylsalicylovú, alopurinol, sertralín.

Pri konziliárnom dermatologickom vyšetrení dominoval erytém na tvári a krku (šálový príznak), ktorý nesvrbel a bol bez fotosenzitivity, erytémovo-makulózne ložiská v oblasti lakťov, lýtok, nad ručnými a kolennými kĺbmi (Gottronove papuly) (viz obr. 1).

V laboratórnom obraze bola elevácia kreatínkinázy 13,66 (< 3 μ kat/l), laktátdehydrogenázy 4,67 (< 3,45 μ kat/l), myoglobínu 497,1 (12,1–75 μ g/l). ANA protilátky ukazovali slabú pozitivitu. Onkologické markery (CEA, CA 19-9, CA 72-4, AFP), krvný obraz a proteíny akútnej fázy boli bez patologických hodnôt. ENA, ANCA, CIK, C3 a C4 komplement boli negatívne.

Pacient podstúpil elektromyografické vyšetrenie so záverom myopatia. Na základe tohto nálezu bola vykonaná vo Fakultnej nemocnici Olomouc svalová biopsia. V histopatologickom náleze svaloviny boli v interstíciu disperzné drobné lymfoidné infiltráty perivazálne a disperzné atro-

fujúce svalové vlákna. Nález svedčí pre myopatiu, najskôr dermatomyozitída. V histopatologickom náleze kože bola atrofujúca epidermis s ľahkou hyperkeratózou, v korii zmiešaná zápalová infiltrácia a homogenizácia kolagénneho väziva.

U pacienta bola zahájená liečba pulznou dávkou kortikosteroidov, methylprednisolon 1 g intravenózne, následne prechod na perorálnu terapiu prednison 40 mg *pro die* a methotrexát 5 mg jedenkrát za týždeň. Lokálna liečba spočívala v kortikosteroidných krémoch. Terapia mala dobrý klinický efekt. Svalová slabosť sa upravila a erytémy úplne regredovali.

V apríli 2012 pacient prišiel na kožnú ambulanciu pre chrípkové príznaky (únava, malátnosť, subfebrília). Bolo doplnené ultrazvukové vyšetrenie brucha a uzlín v axilách, inguinách a krku. Výsledok vyšetrenia preukázal paket uzlín na krku vpravo. Pacient bol následne odoslaný na ORL vyšetrenie, kde došlo k exstirpácii lymfatickej uzliny. Výsledkom histopatologického vyšetrenia bol nález malobunečného metastazujúceho karcinómu. Ďalej pacient podstúpil ERCP vyšetrenie, kde sa preukázalo zúženie lumen pankreatického vývodu na prechodu hlava/telo. Na PET/CT vyšetrení bol zvýšený hypermetabolizmus glukózy v supraklavikulárnych uzlinách, na krku, v pečenevom hile, retroperitoneu, panvy a v ľavom triesle (viz obr. 2). V máji 2012 bol diagnostikovaný karcinóm pankreasu (TxN1M1 IV štádiom). Pacient bol odovzdaný do starostlivosti onkológa, kde bola podaná jedna séria paliatívnej chemoterapie.

V júni 2012 došlo k celkovému zhoršeniu stavu pacienta a k úmrtiu.

KAZUISTIKA Č. 2

V novembri 2012 prišla na kožnú ambulanciu 47 ročná pacientka, ktorá bola odoslaná z reumatologickej ambulancie kvôli psoriasisiformným prejavom na prstoch rúk a vo vlasovej krajine. Ďalej udávala bolesti ramenných a bedrových kĺbov. Infekt a známky po kliešťovi negovala. Objektívny nález ukázal na prstoch aj dorzálnych stranách rúk erytémové papuly s deskvamáciou, periunguálny erytém s olupovaním, na ľavom ramene erytémové ložisko veľkosti mince a na stehnách makulózne erytémové ložiská (viz obr. 3). Kapilaroskopický bol nález ojedinelých periunguálnych hemorágií, dilatácia a stočenie kapilár (viz obr. 4).

Už pri prvotnom vyšetrení sa vyslovilo podozrenie na dermatomyozitídu. Pri laboratórnom vyšetrení séra bola zistená elevácia kreatínkinázy – 30 μ kat/l (\leq 3 μ kat/l), myoglobínu – 1936 μ g/l (12,1–75 μ g/l), ANA protilátky vykazovali pozitívitu a silnú zrnitú fluorescenciu. Histopatologický výsledok z 3 kožných biopsií ukázal: Ľavé stehno – ojedinelé nenápadné ložisko hydroptickej degenerácie *stratum basale epidermis* s malým infiltrátom lymfocytov – nález svedčí pre



Obr. 4

dermatomyozitídu. Ľavá paža – hyperkeratóza, ložisková diskretná parakeratóza, miestami cípata akantóza, v hornom kóriu opuch a perivaskulárne infiltráty lymfocytov s extravazálnymi erytrocytmí. Známky dermatomyozitídy ani psoriázy nie sú zachytené. Dorzálna strana pravej ruky – v krátkom úseku je mierna hyperkeratóza, zosilnená bazálna membrána *epidermis* s jedným apoptotickým melanocytom, v hornom kóriu sa nachádzajú lymfocyty a melanofágy – nálež podporuje diagnózu dermatomyozitídy.

Bola zahájená kortikosteroidná terapia. Medzičasom sa pacientka podrobila: gynekologickému, ezofagogastrickému, koloskopickému a ultrazvukovému vyšetreniu brucha a štítnej žľazy, ktoré boli negatívne. Onkologické markery (CEA, CA 125, CA 19-9, CA 15-3, HE4, ROMA) a reumatoidný faktor boli negatívne. Pri kontrole v januári 2012 kožný nález mierne regredoval a pacientka udávala postupný návrat svalovej sily. PET/CT vyšetrenie bolo bez patologického nálezu. V máji 2013 kožný a klinický obraz úplne regredovali a pri kapilaroskopii neboli detekované žiadne hemorágie. V júni 2014 prebehlo PET/CT vyšetrenie s nálezom hypermetabolizmu glukózy v jednej zväčšenej lymfatickej uzline retroperitonea. Podľa vyjadrenia onkologického lekára je nález nešpecifický, nádorové tkanivo nie je vylúčené. Kontrolné PET/CT vyšetrenie naplánované na september 2014.

KAZUISTIKA Č. 3

V apríli 2011 bol 78 ročný muž odoslaný praktickým lekárom na kožnú ambulanciu. Pacient sa liečil na hypertenziu 20 rokov. V roku 2009 bola vykonaná extirpácia SSM (superficiálne sa šíriaci melanóm) v bedrovej krajine vľavo Breslow 0,2. V roku 2010 exstirpácia SSM *in situ* paže vľavo.

Pacient udáva od apríla 2011 erytém na dorzálnych stranách rúk, v dekolte a opuchy v okolí očí. Bola zahájená kortikosteroidná terapia prednison 40 mg *pro die* a lokálna kortikosteroidná terapia. Asi po týždni si pacient liečbu sám vysadil, pretože mu opuchla celá tvár i krk. V máji 2011 prišiel pacient na kožnú kontrolu. Bolo zistené nové erytémové ložisko s deskvamáciou na pravom predlaktí. Pracovná diagnóza bola solárna dermatitída, nemožno vylúčiť účasť fotosenzitívneho lieku hydrochlorothiazidu (10 rokov v medikácii).

V medzičase bol v júni 2011 hospitalizovaný na internom oddelení k dovyšetreniu pre opuchy na tvári a krku. Ďalej sa pridali bolesti a slabosť dolných končatín. Pacient sa sťažoval, že nemôže vstať z postele, má problémy s prehĺtaním a raňajším obliekaním. Rtg hrudníku bol bez patologického nálezu. Echokardiografické vyšetrenie, ultrazvuk brucha, angio CT pľúc – nálezy nevysvetľovali príčinu ťažkostí. Pacient bol preložený na kožné oddelenie k dovyšetreniu a plánovanej probatórnej excízii. V laboratórnom náleze bola elevácia laktátdehydrogenázy 6,46 $\mu\text{kat/l}$ ($\leq 3,42$), kreatinínázy 32,5 $\mu\text{kat/l}$ ($\leq 4,6$), aspartátaminotransferázy 2,19 $\mu\text{kat/l}$ (0,2–0,6), alaninaminotransferázy 0,93 $\mu\text{kat/l}$ (0,1–0,7), myoglobínu 931 mg/l (12,1–75). ANA, ENA, CEA, CA19-9 – boli negatívne. PET/CT vyšetrenie ukázalo zvýšenú kumuláciu 18F-DG difúzne v kostrovom svalstve. Bolo doplnené elektromyografické vyšetrenie, avšak bez preukázateľnej myopatickej lézie. Histologický výsledok probatórnej excízie z dorzálnych častí ruky podporoval diagnózu *lupus erythematosus* v diferenciálnej diagnostike nemožno vylúčiť lichen planus. Pacient sa začal sťažovať na chrapat a sťažené prehĺtanie. ORL vyšetrenie a rtg prehltacieho aktu preukázalo suspektný útvar v oblasti *epiglottis*. Ezofagogastroskopia bola bez patologického nálezu.

Bola zahájená kortikosteroidná terapia v počiatkovej dávke 120 mg methylprednisolonu *pro die* s postupným prechodom na prednison 50 mg *pro die*. V júni 2011 bol pacient prepustený do ambulantnej starostlivosti s plánovanými kontrolami. Pri prepustení bol evidentný pokles myoglobínu z 931 $\mu\text{kat/l}$ na 195 $\mu\text{kat/l}$, laktátdehydrogenáza z 6,46 $\mu\text{kat/l}$ na 4,1 $\mu\text{kat/l}$ a kreatinínáza z 32 $\mu\text{kat/l}$ na 3,1 $\mu\text{kat/l}$.

V júli 2011 pacient prišiel na kontrolu na kožnú ambulanciu. Subjektívne udával zhoršenie stuhlosti v oblasti ramien, kĺbov, chrapat a ťažkosti s prehĺtaním. Bola odporučená rehospitalizácia na kožnom oddelení. V laboratórnom obraze došlo k elevácii svalových enzýmov (myoglobín – 685 $\mu\text{kat/l}$, laktátdehydrogenáza 4,35 $\mu\text{kat/l}$, kreatinínáza 5,39 $\mu\text{kat/l}$). Bolo doplnené koloskopické vyšetrenie s normálnym nálezom. Do terapie bol nasadený azathioprin 2,5 mg/kg *pro die* a navýšená dávka prednison na 0,8 mg/kg *pro die*. Pre celkové ťažkosti, ktoré pretrvávali, a plánovanú svalovú biopsiu bol pacient preložený na III. internú kliniku do Fakultnej nemocnice Olomouc. Biopsia potvrdila diagnózu dermatomyozitídy a bolo doplnené CT hrudníku s hranične zväčšenými lymfatickými uzlinami. PET/CT nález sa nezmenil. Pacient bol prepustený do ambulantnej liečby a chodil na pravidelné kontroly.

V januári 2013 na kontrolnom PET/CT bola zachytená zvýšená akumulácia 18FDG v ľavej uzline na podnebí pod ľavým uhlom mandibuly. Záver z biopsie bol karcinóm ľavej tonsily s metastázami do krčných uzlín vľavo (pT3N2bMX). Následne bola zahájená onkologická terapia s úplnou regresiou tumoru v apríli 2013. V septembri 2013 na kožnej kontrole udával pretrvávajúcu svalovú slabosť. Kožný nález bol negatívny. Zavedená terapia azathioprin 1 mg/kg *pro die*, prednison 0,3 mg/kg *pro die*. V októbri 2013 pacient prestal komunikovať. Pre celkové zhoršenie stavu bol hospitalizovaný na internom oddelení, kde v decembri 2013 zomrel.

ZÁVER

DM je vzácne ochorenie svalov a kože a je nutné vždy myslieť na malígne ochorenie, ktoré sa za ňou vo väčšine prípadov skrýva. Nádor sa môže objaviť pred, v čase alebo po stanovení diagnózy DM.

Prezentované případy potvrzují nutnost důkladného přešetření pacienta. Důraz je kladený na pravidelné opakované vyšetření. Je nutné zdůraznit, že svalová biopsia jako zlatý štandard u tejto choroby nemusí byť vždy prínosná, kvôli rôznorodosti postihnutia svalov (11).

V prvom prípade bol preukázaný karcinóm pankreasu s metastatickým postihnutím krčných uzlín, uzlín v pečeni, retroperitoneu, panvy, v ľavom triesle. V ďalšej kazuistike nádorové ochorenie preukázané nebolo a pacientka je naďalej sledovaná. V poslednom prípade bol diagnostikovaný karcinóm tonzily s metastázami do krčných uzlín. Morbidita DM je spôsobená buď vlastnou chorobou, alebo komplikáciami liečby.

Poďakovanie patrí kolegom, ktorí na prípade diagnosticky a liečebne participovali: doc. MUDr. Pavlovi Korandovi, Ph.D. z Kliniky nukleárnej medicíny Fakultnej nemocnice v Olomouci, doc. MUDr. Lumírovi Pockovi, CSc. z Dermatohistopatologického laboratória v Prahe 8 a prim. MUDr. Karlovi Vepřekovi z Onkologického oddelenia Nemocnice Šumperk a. s.

Literatura

1. Callen JP, Wortmann RL. Dermatomyositis. *Clin Dermatol* 2006; 24(5): 363–373.
2. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths Ch. Rook's Textbook of Dermatology (8th ed.). *Wiley-Blackwell*, 2010, p. 51.120–51.129.

3. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology* (2nd ed.). *Mosby Elsevier*, 2008, p. 575–583.

4. Burgdorf W, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. *Braun-Falco's Dermatology* (3rd ed.). *Springer*, Heidelberg, 2009, p. 731–734.

5. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001; 357(9250): 96–100.

6. Weston WL, Lane AT, Morelli JG. *Color Textbook of Pediatric Dermatology* (4th ed.). *Mosby Elsevier*, 2007, p. 171–173.

7. Fathi M, Lundberg IE, Tornling G. Pulmonary complications of polymyositis and dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28(4): 451–458.

8. Cetková P, Pizinger K, Štork J. *Kožní změny u interních onemocnění*. *Grada Publishing*, Praha, 2010, p. 122–124.

9. Wolff K. et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (7th ed.). *McGraw-Hill*, 2008, p. 1536–1553.

10. Štork J. a kol. *Dermatovenerologie*. *Galén*, Praha, 2008, p. 225–227.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Zuzana Gruntová

Nemocnice Šumperk a. s.
Nerudova 640/41, 787 52 Šumperk
Tel.: +421 918 897 029
e-mail: zuzanagruntova@gmail.com

Význam HPV vakcinace mužů

¹Borek Sehnal, ²Roman Chlíbek, ³Jiří Sláma

¹Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce

²Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany

³Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 34–39

SOUHRN

Důležitým cílem očkovacích programů v mnoha zemích je snížení incidence karcinomu děložního hrdla použitím kvadrivalentní (Silgard/Gardasil) nebo bivalentní (Cervarix) HPV vakcíny. Nicméně infekce HPV (lidským papilomavírem, human papillomavirus) je spojena také s rozvojem karcinomů anu, vagíny, vulvy, penisu, karcinomů hlavy a krku a také genitálních bradavic. Rozsáhlé studie ukazují u obou vakcín významnou účinnost proti infekci HPV a různým onemocněním asociovaným s HPV.

Infekce HPV a nemoci vzniklé v jejím důsledku jsou také časté u chlapců a mužů. Přibližně 5,2 % všech karcinomů je spojováno s infekcí HPV a výskyt nemocí s ní asociovaných je v ekonomicky rozvinutých státech srovnatelný u mužů i žen. Randomizované kontrolované studie prokazují robustní protilátkovou odpověď a vysokou účinnost HPV vakcinace také u mužů. Několik zemí proto doporučuje očkování obou pohlaví.

Podrobné ekonomické modely, které předcházely těmto rozhodnutím, ukázaly, že pokud se do modelů zahrne výskyt onemocnění u mužů, záleží na ceně vakcíny, pokrytí očkované populace a dalších faktorech, zda HPV vakcinace mužů může být ekonomicky efektivní. Rozhodující význam má cena vakcíny. Avšak zvýšení počtu očkování dívek je podstatně efektivnější a ekonomicky výhodnější než zahrnutí chlapců do plošné vakcinace a mělo by být prioritou. V České republice je od roku 2012 očkování dívek ve věku 13–14 let hrazeno ze zdravotního pojištění.

KLÍČOVÁ SLOVA

lidský papilomavirus, infekce HPV u mužů, očkování proti HPV u mužů, anální karcinom, karcinom penisu, dlaždicobuněčné karcinomy hlavy a krku, condylomata acuminata, nákladová efektivita

SUMMARY

Sehnal B., Chlíbek R., Sláma J.

The importance of HPV vaccination in men

The important goal of immunization programs in many countries is the reduction of the incidence of cervical cancer using either the quadrivalent (Silgard/Gardasil) or the bivalent (Cervarix) HPV (human papillomavirus) vaccine. Nevertheless, HPV infection is associated with the development of cancers of anus, vagina, vulva and penis, and cancers of the head and neck and genital warts, too. Large trials for both vaccines find efficacy against HPV-related infection and different HPV associated diseases.

Infection with HPV and diseases caused by HPV are common in boys and men, too. Approximately 5.2 % of all cancers are HPV associated and the burden of HPV associated disease in men is now comparable to that in women in economically developed countries. Randomized control trials demonstrate robust antibody responses and high efficacy also in men. Several countries recommend gender-neutral vaccination.

Detailed cost effective modeling has preceded these decisions showing that when the burden of disease in men is included in the models then, depending upon vaccine price, coverage of a vaccinated population, and other factors male vaccination can become cost effective. Vaccine price had a decisive impact on results. However, increasing coverage in girls is substantially more effective and cost-effective than expanding vaccination coverage to boys and should be considered a priority. Since 2012, vaccination of girls at the age of 13-14 years has been covered from the health insurance in the Czech Republic.

KEYWORDS

human papillomavirus, HPV infection in men, HPV vaccination in men, anal cancer, penile cancer, head and neck squamous cell carcinomas, condylomata acuminata, cost effectiveness

ÚVOD

Prvním impulzem k úspěšnému vývoji profylaktické vakcíny proti infekci lidskými papilomavíry (HPV – *human papillomavirus*) byla identifikace příčinného vztahu mezi infekcí genotypy HPV 16 a 18 a etiopatogenezi karcinomu děložního hrdla. V současnosti jsou k dispozici dvě komerčně vyráběné profylaktické vakcíny. Obě jsou dostupné i na českém trhu – kvadrivalentní vakcína Silgard a bivalentní vakcína Cervarix. Obě vakcíny mají své výhody, ale v řadě parametrů se odlišují.

Zatímco HPV vakcinace dívek i žen je jednoznačně ekonomicky výhodná a v ČR je pro dívky ve věku mezi 13 a 14 lety hrazena z prostředků zdravotního pojištění, otázka vakcinace chlapců a mužů má svá specifika a kontroverze.

INFEKCE HPV U MUŽŮ

Lidské papilomavíry napadají epitel kůže (viry rodu beta) nebo sliznice (viry rodu alfa) orofaryngeální a anogenitální

oblasti přes malé defekty v epitelu (1). Genitální infekce HPV se u zdravých mužů objevuje minimálně stejně často jako u žen (2). Zatímco u žen se prevalence infekce HPV mění s věkem, kdy nejvyšší prevalence dosahující až 50 % je krátce po koitarche a poté klesá (3), výskyt mužské infekce HPV zůstává stabilní od koitarche po celou dobu dalšího života (2).

Prevalence infekce HPV je studována nejen v genitální, ale i v anální a orofaryngeální oblasti. Ve studiích sledujících mužskou genitální infekci HPV se standardně odebírají vzorky z několika lokalit – z uretry (popř. ze *sulcus coronarius*), *glans penis*, kůže penisu, preputia, skrota a perinea. Různé práce uvádějí prevalenci mužské genitální infekce HPV ve velmi širokém rozmezí od 1,3 do 72,9 % (4). Metaanalýza 31 článků zjistila 12,4% prevalenci genitální infekce HPV v běžné mužské populaci severní, jižní a západní Evropy. Výsledky hodnocených studií ovšem byly značně odlišné. Práce publikované po roce 2000 udávaly statisticky vyšší prevalenci (28,5 %) než dřívější studie (8,8 %; $p = 0,0179$). Natolik vysoký rozdíl nebyl vysvětlen ani při rozřídění prací podle regionu

či podle techniky detekce. U skupiny tzv. vysoce rizikových mužů, kteří se léčili pro sexuální přenosné choroby, byli HIV-pozitivní nebo byli partnery rizikových žen, byla zaznamenána infekce až v 30,9 % případů. Ve všech skupinách dominoval genotyp HPV 16 (5).

Velká práce zaměřená na incidenci a trvání mužské genitální infekce HPV proběhla v Brazílii, Mexiku a USA. V těchto lokalitách byly u celkem 1159 mužů každých 6 měsíců prováděny stěry k detekci a genotypizaci infekce HPV pomocí PCR s mediánem sledování 27,5 měsíce. Celková incidence nově vzniklé infekce dosahovala 38,4 případu na 1000 mužů a měsíc (95% CI 34,3–43,0). Incidence onkogenní infekce byla statisticky významně vyšší ve skupině mužů s vysokým počtem sexuálních partnerek a/nebo partnerů. Reference o více než 50 sexuálních partnerkách ženského pohlaví zvýšila riziko 2,4×, reference o více než 3 sexuálních partnerech mužského pohlaví zvýšila riziko incidence dokonce 2,6krát. Medián přetrvávání infekce byl 7,5 měsíce (6,8–8,6) bez ohledu na zjištěný genotyp HPV a 12,2 měsíce (7,1–18,1) pro nejčastější genotyp HPV 16. Kumulativní prevalence během celé studie dosáhla 50 % pro všechny genotypy, 30 % pro onkogenní (6 % pro HPV 16) a 38 % pro neonkogenní genotypy HPV (2).

Anální infekce HPV byla v mužské populaci studována podstatně méně než genitální infekce a u heterosexuálních mužů byla detekována v 16,6 % (6). Nejvyšší prevalence anální infekce HPV je opakovaně zjišťována u homosexuálních mužů. Ve skupině 316 HIV-pozitivních homosexuálů v Los Angeles byl nalezen jakýkoli genotyp HPV u 93,9 %, onkogenní HPV u 64,6 % a vícegenotypová infekce HPV u 29,7 % jedinců této kohorty. V nejmladší věkové skupině (od 30 do 39 let) dosáhla promořenost jakýmkoli genotypem HPV dokonce 100 %, ale prevalence vysoce rizikových genotypů HPV jen 68,2 %. Podobně vysoká prevalence se udržovala až do věku 49 let. Zajímavé je, že požívání alkoholu, marihuany, kokainu, metamfetaminu nebo heroínu nebylo statisticky významně spojeno se zvýšenou detekcí HPV (7).

Do australské studie z roku 2012, která zjišťovala přítomnost protilátek proti HPV 16, bylo celkem zařazeno 1427 HIV-negativních a 245 HIV-pozitivních homosexuálů. Séropozitivita byla zjištěna u 44,3 % HIV-pozitivních a u 25,4 % HIV-negativních homosexuálních mužů. V práci bylo navíc doloženo, že cirkumcize snižuje riziko anální infekce HPV v populaci homosexuálních mužů o 57 % (8). Recentní metaanalýza 53 studií zjistila pozitivitu HPV 16 u HIV-pozitivních homosexuálů ve 35,4 %, zatímco pozitivita HPV 16 u HIV-negativních homosexuálů činila 12,5 %. Z této analýzy vyplývá, že anální infekce HPV jsou v kohortě homosexuálních mužů časté a riziko vzniku anální prekancerózy vysoké, avšak progresi do stadia karcinomu se zdá být podstatně méně častá, než je tomu v případě cervikálních prekanceróz u žen (9). Důvodem je častější spontánní clearance anální infekce HPV a nižší progresivní potenciál análních prekanceróz. Rychlejší clearance anální infekce HPV ve srovnání s cervikální může být způsobena vyšší koncentrací keratinizovaných buněk v epitelu anu, jež tak „brání“ perzistenci infekce. Schopnost rychlé clearance pravděpodobně ochraňuje anální buňky od klonální progresi a vzniku prekanceróz a karcinomu (10).

Publikované údaje o výskytu orofaryngeální infekce HPV se podstatně liší podle typu studie a techniky detekce. Metaanalýza 18 studií zjistila prevalenci orální infekce HPV u 4,6 % zdravých mužů s dominantní prevalencí (1,3 %) genotypu HPV 16 (11). Samostatný výzkum na největším vzorku

populace (5501 jedinců ve stáří 14–69 let) byl proveden v USA (12). Prevalence orofaryngeální infekce HPV byla 3× vyšší u mužů než u žen (10,1 vs. 3,6 %; $p < 0,001$) s průkazem genotypu HPV 16 u 1,0 % lidí zařazených do studie. Prevalence se významně zvyšovala s vyšším počtem sexuálních partnerů a také u silných kuřáků (12).

HPV INDUKOVANÁ ONEMOCNĚNÍ MUŽŮ

Podmínkou pro rozvoj řady karcinomů je perzistující infekce onkogenními genotypy HPV (13, 14). Do skupiny onkogenních HPV je v současnosti řazeno 13–18 genotypů. Podle WHO jsou však za nejdůležitější pro vznik lidských malignit považovány genotypy HPV 16, 18, 31, 33 a 45.

Infekce HPV se nejčastěji přenáší při sexuálních (koitálních i nekoitálních) aktivitách; alespoň jednou za život postihne asi 80 % sexuálně žijících lidí a je tak považována za nejčastější pohlavně přenosné onemocnění (3). Předpokládá se, že přibližně 5,2 % všech lidských karcinomů je způsobeno infekcí HPV (15); jen v USA zodpovídá za vývoj přibližně 25 tisíc karcinomů ročně (16). Nejvyšší prevalence HPV (99,7 %) je prokazována u dlaždicobuněčných karcinomů děložního hrdla (17). Také velká část dlaždicobuněčných prekanceróz a karcinomů vulvy a vagíny je asociována s infekcí HR HPV (13).

Nádorem s druhou nejvyšší asociací s infekcí HPV je karcinom anu, kde je HPV prokazován v 84,3 %, s dominancí genotypu HPV 16 (13). Anální karcinom není časté onemocnění. Jeho incidence se pohybuje okolo 1–2 případů na 100 000 obyvatel za rok, ale jeho výskyt celosvětově stoupá přibližně o 2 % každým rokem (10, 18). Anální karcinom je dvakrát častější u žen než u mužů. Tento rozdíl v incidenci u obou pohlaví není zcela přesně vysvětlen, nicméně etiopatogeneze karcinomu anu a děložního hrdla vykazuje určité paralely včetně přítomnosti transformační zóny přechodu dlaždicového a cylindrického epitelu, kde se oba karcinomy přes stadia prekanceróz v důsledku infekce HPV nejčastěji rozvíjí (19). Cervikální a anální infekce HPV jsou navíc silně provázané (20), proto také anamnéza cervikální *high-grade* prekancerózy zvyšuje riziko análního karcinomu více než pětkrát (10, 18).

U mužů jsou nejčastěji uváděnými rizikovými faktory análního karcinomu homosexuálnita s aktivním praktikováním análního styku, vrozený nebo získaný imunodeficit a kouření. Metaanalýza uvádí u 21,5 % HIV-negativních homosexuálů nález těžké anální prekancerózy (AIN 2/3) s roční incidencí análního karcinomu 5,1 na 100 000 mužů. U HIV-pozitivních homosexuálů dosahuje prevalence AIN 2/3 podobné výše (29,1 %), ale celková incidence análního karcinomu je dokonce 45,9 na 100 000 mužů za rok, což je asi 25× více než v obecné mužské populaci v USA (9) a 51× více než incidence análního karcinomu u mužů v ČR (21).

Karcinom penisu je vzácný nádor. Přítomnost infekce HPV byla zjištěna v rozmezí od 12 do 82 % (22–24). Rozdílnost výsledků je ovlivněna provozováním různých sexuálních rituálů (např. obrázka) v odlišných regionech, které se významně podílejí na transmisí viru, a také použitou metodou detekce HPV. Aktuální přehledové práce uvádí 50% asociaci dlaždicobuněčných karcinomu penisu s infekcí HPV při použití PCR (22). Ve studii zahrnující 2798 mužů ve věku 16–26 let očkování kvadrivalentní vakcínou proti HPV nebyl zaznamenán ani jeden případ prekancerózy penisu (PIN – penilní intraepiteliální neoplazie) způsobený očkovacími genotypy, na rozdíl od 4 případů v kontrolní skupině (účinnost 100 %; 95% CI -52,1

až 100,0), výsledky však nebyly statisticky významné (25). HPV vakcinace mužů by tak pravděpodobně snížila incidenci karcinomu penisu, ale pro nedostatek účinnostních studií zatím není možné doporučit HPV vakcinaci jako efektivní primární prevenci karcinomu penisu (24).

Do termínu dlaždicobuněčné karcinomy hlavy a krku (HNSCC – *head and neck squamous cell carcinoma*) se zahrnují malignity dutiny ústní, jazyka, dutiny nosní, paranazálních sinů, epifaryngu, orofaryngu, hypofaryngu, laryngu a slinných žláz. Celosvětově se jedná o šestou nejčastější skupinu malignit vyskytující se asi třikrát více u mužů než u žen se stoupající tendencí o 0,6–6,7 % ročně (12). Metaanalýza z roku 2005 uvádí přítomnost HPV ve 23–35 % biopsií HNSCC s maximem v oblasti orofaryngu a dutiny ústní (45–90 %) a s dominancí genotypu HPV 16 (68–87 %) (26). Původní česká práce v souboru 41 pacientů s nádorem hlavy či krku zjistila infekci HPV u všech dlaždicobuněčných karcinomů této oblasti s výjimkou jednoho, kde vzorek nešlo analyzovat. Ve všech případech se jednalo o genotyp HPV 16 (27). Byly již publikovány první práce, které dokládají snížení prevalence orální infekce HPV po vakcinaci (28).

Condylomata acuminata jsou infekční benigní genitální bradavice (*genital warts*) s 10% celoživotním rizikem incidence, vznikající až v 90 % případů následkem infekce HPV 6 či 11. Podle některých autorů si jejich léčba vyžádá až 9–10 % všech návštěv v ambulancích pro pohlavně přenosná onemocnění, navíc incidence každým rokem stoupá a jejich léčba tvoří polovinu nákladů na léčbu cervikálního karcinomu (29). Jen v Evropě se odhaduje více než 300 tisíc případů nových onemocnění u mužů každým rokem (29).

Počet s HPV asociovaných onemocnění u mužů významně stoupá bez ohledu na sexuální orientaci (2). V některých rozvinutých státech západní Evropy je množství s HPV asociovaných karcinomů obdobné u obou pohlaví (14, 15). V USA 32 % všech malignit asociovaných s HPV 16 a 18 postihne muže (viz obr. 1) (16). V tomto kontextu se implementace HPV vakcinace

chlapců do očkovacích kalendářů jednotlivých zemí zdá být příležitostí pozitivně ovlivnit veřejné zdraví.

Většina účinnostních studií na mužích byla prováděna po aplikaci kvadrivalentní HPV vakcíny. Četné studie prokázaly bezpečnost a vysokou efektivitu této vakcíny proti infekci HPV a externím genitálním bradavicím až v 90 % případů (2, 30, 31), u homosexuálních mužů se po vakcinaci prokázalo i snížení incidence AIN (19). Je tedy odůvodněné očekávat, že HPV vakcinace bude chránit také proti jiným s HPV asociovaným mužským malignitám (31).

PRŮBĚH INFEKCE HPV U MUŽŮ VE VZTAHU K VAKCINACI

Mezi ženami a muži existují určité rozdíly v průběhu a rozsahu imunitní odpovědi na přirozenou infekci HPV. Životní cyklus viru probíhá v epitelu infikovaného orgánu a není provázen viremii. Nejméně 70 % žen indukuje po cervikální infekci HPV detekovatelnou hladinu protilátek, která ale nechrání proti reinfekci. U mužů je naopak hladina neutralizačních protilátek po genitální infekci HPV zjistitelná jen ve 20–30 % (32).

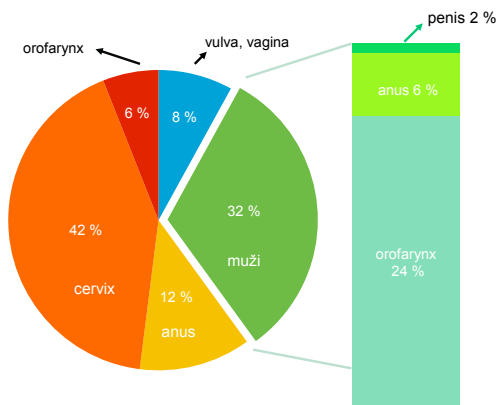
Obě komerčně vyráběné vakcíny byly původně navrženy a vyrobeny jako efektivní ochrana proti karcinomu děložního hrdla (30, 32–34). Studie ovšem prokázaly dostatečnou tvorbu protilátek u žen i mužů po aplikaci bivalentní nebo kvadrivalentní vakcíny proti HPV (30, 31, 34). I přes relativně chudou humorální odpověď po přirozené infekci HPV muži po očkování vakcínami indukují ochranné protilátky ve 100 % (30).

EKONOMICKÉ ASPEKTY MUŽSKÉ VAKCINACE

Základním argumentem proti plošné vakcinaci proti HPV u mužů je ekonomická nevýhodnost. Ekonomické modely s rozdílnou metodikou zpracovávají odlišné parametry a dosahují různých výsledků (31). Všechny se ovšem shodují, že HPV vakcinace obou pohlaví má obecně nižší ekonomickou výhodnost ve srovnání s plošnou vakcinací samotných žen (31). Při širokém pokrytí dívek není zahrnutí preadolescentních chlapců do očkovacích kalendářů považováno za ekonomicky efektivní (30, 34).

Tyto argumenty nacházejí opodstatnění zvláště v hospodářsky méně rozvinutých státech, protože celkové prostředky vyhrazené na preventivní očkovací kampaně jsou značně limitované. Situace v bohatých státech se liší, ale i zde hraje finanční náročnost jednotlivých programů významnou roli. Podle studie norských autorů by se HPV vakcinace preadolescentních chlapců v Norsku finančně vyplatila, pouze pokud by se cena jedné dávky vakcíny snížila ze současných 150 USD na polovinu (35). Navíc, bez ohledu na cenu vakcíny, by daleko významněji ovlivnilo incidenci s HPV asociovaných onemocnění v celé norské populaci pouhé navýšení počtu očkovaných preadolescentních dívek. Pokud je cílem plošné HPV vakcinace redukce cervikálního karcinomu, jako je tomu ve většině zemí, pak očkování mužů přináší jen malý přidaný benefit mechanismem částečné redukce přenosu infekce HPV na neočkované ženy (30). Naopak, protože transmise HPV probíhá prakticky výhradně při sexuálních aktivitách, poskytuje samotné vysoké pokrytí ženské populace výrazný benefit i pro chlapce s významným poklesem výskytu s HPV asociovaných onemocnění u obou pohlaví (33, 35). Nejen z ekonomického pohledu, ale i z hlediska veřejného zdraví je tak výhodnější zaměřit úsilí na zvýšení podílu očkovaných

vulva, vagina 8 %	8
muži 32 %	32
anus (ženy) 12 %	12
cervix 42 %	42
orofarynx (ženy) 6 %	6



Obr. 1 Procentuální zastoupení karcinomů asociovaných s HPV 16 a 18 v USA (16)

HPV-naivních dívek (30). Podle norské práce by imunizace 90 % dívek měla větší účinnost na zdraví celé populace a byla by levnější než 71% proočkovanost obou pohlaví (35).

Většina ekonomických modelů pracuje s předpokladem 70 % vakcinovaných dívek, což často zaostává za realitou. V USA obdrželo všechny doporučené dávky v roce 2012 jen 33,4 % dívek ve věku 13–17 let (36) a v mnohých evropských státech je situace podobná. V ČR podle údajů VZP využije možnost bezplatné HPV vakcinace hrazené z prostředků veřejného zdravotnictví jen 52–53 % dívek ve věku 13–14 let.

Z proočkované HPV-negativní ženské populace však neprofitují homosexuální muži a riziko rozvoje infekce HPV v této kohortě nadále zůstává vysoké. Tento argument podporují data z Austrálie, kde byla dočasně (6/2007 – 12/2009) hrazena kvadrivalentní HPV vakcína pro dívky a ženy až do věku 26 let. Zatímco prevalence genitálních kondylomat klesla mezi roky 2007 a 2011 u mladých žen do 21 let o 92,6 % a u žen ve věku 21–30 let o 72,6 %, u stejně starých neočkovaných heterosexuálních mužů byl zaregistrován pokles o 81,8 %, respektive o 51,1 %. U všech homosexuálních mužů bez ohledu na věk nebyl žádný statisticky významný pokles zaznamenán (33). Naproti tomu v Dánsku, kde se od roku 2009 očkují dívky ve věku 12 let (se záchytem do 15. roku života) s populačním pokrytím 80–85 %, bylo pozorováno významné snížení výskytu genitálních bradavic pouze ve skupině 16–17letých dívek, a to o 45 % ročně. U mladých neočkovaných mužů však bylo snížení incidence téhož onemocnění jen zanedbatelné (37).

HPV vakcinace obou pohlaví zůstává kontroverzní otázkou. Přestože by muži a zejména homosexuální muži profitovali z plošné HPV vakcinace, pouze USA, Kanada, Mexiko, Austrálie, Nový Zéland a Rakousko doporučují plošnou HPV vakcinaci u obou pohlaví (31, 34). V září 2011 americký Úřad pro kontrolu léků a potravin (FDA – *Food and Drug Administration*) sice uvolnil kvadrivalentní vakcínu k prevenci genitálních kondylomat, AIN a análního karcinomu pro chlapce a muže ve věku 9–26 let, nicméně ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) při CDC (*Centers for Disease Control*) doporučila volnější přístup k HPV vakcinaci mužů na rozdíl od striktního doporučení očkovat všechny ženy a dívky (34). Výjimkou zůstává doporučení pro homosexuální muže očkovat i muže starší (31).

Zahrnutí dalších s HPV asociovaných onemocnění mimo karcinom děložního hrdla do ekonomických úvah by mohlo změnit náhled na hodnocení významu vakcinace mužů. Analýzy pracující s daty o genitálních kondylomatech a análních karcinomech již došli k závěru, že očkovat homosexuální muže je ekonomicky výhodné (34).

Argumenty podporující HPV vakcinaci mužů v souhrnu zahrnují následující:

1. Vakcinace pouze žen nechrání homosexuální muže.
2. Plošná HPV vakcinace mužů urychlí proces snížení incidence karcinomu děložního hrdla u žen.
3. Vakcinace mužů i žen podporuje stejný přístup k oběma pohlavím.
4. Na distribuci viru v populaci se podílí obě pohlaví rovným dílem.
5. V některých sociálních prostředích je vakcinace mužů přijímána dokonce lépe než očkování žen.
6. S HPV asociovaná onemocnění u mužů jsou častá a jejich léčení je finančně náročné.

7. Celonárodní programy zaměřené jen na jednu skupinu obyvatelstva mají obecně menší úspěšnost a jsou někdy pro veřejnost nepřehledné a matoucí (31).

Z těchto důvodů může HPV vakcinace chlapců kromě snížení individuálního rizika očkováného jedince přispět zásadním způsobem i k ochraně veřejného zdraví všech obyvatel (31). Ekonomická výhodnost HPV vakcinace mužů v různých regionech závisí na lokální prevalenci jednotlivých s HPV asociovaných onemocnění, pokrytí očkované dívčí populace, ceně vakcíny a politice jednotlivých poskytovatelů zdravotní péče (31, 34). Snižující se cena vakcíny a jednoznačná redukce s HPV asociovaných onemocnění očkováných žen i mužů velmi pravděpodobně přiměje mnoho zemí k přehodnocení, zda se plošná vakcinace obou pohlaví proti chorobám asociovaným s HPV ekonomicky vyplatí.

Když v červnu 2014 došlo ke schválení nové indikace pro kvadrivalentní HPV vakcínu v prevenci premaligních análních lézí a análních karcinomů, byla také v Česku zahájena diskuse o možnosti úhrady očkování proti infekci HPV z veřejného zdravotního pojištění pro věkovou kategorii chlapců ve věku 13–14 let. S ohledem na prozatím nejednotný názor české odborné veřejnosti na zavedení HPV vakcinace chlapců do očkovacího kalendáře doporučila Národní imunizační komise zatím pouze sledovat a vyhodnocovat všechna dostupná data týkající se účinnosti a nákladové účinnosti plošného očkování chlapců proti HPV ve světě. Česká vakcinologická společnost ČLS JEP zatím v případech plošného očkování chlapců zaujala zdrženlivý postoj. Ve svém stanovisku mimo jiné uvádí, že asociace mezi infekcí HPV a karcinomem rekta není tak silná a nejsou dostupná jednoznačná data prokazující dostatečnou účinnost a ekonomickou výhodnost očkování v proxylaxi rektálního karcinomu. Naproti tomu Česká společnost otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP považuje za potřebné rozšířit úhradu očkování také na chlapce, zejména z důvodu stejné ochrany před závažným onemocněním karcinomem orofaryngu a rekurentní papilomatózou u dívek i chlapců.

PŘÍSTUP A INFORMOVANOST VEŘEJNOSTI O HPV VAKCINACI MUŽŮ

Při zavádění a prosazování očkování proti infekci HPV u mužů je nezbytnou podmínkou pozitivní vnímání vakcinace samotnými muži (31). Muži však mají obecně menší povědomí o infekci HPV, možnostech jejího přenosu a důsledcích (31). Informační kampaně o infekci HPV, s HPV asociovaných onemocněních a významu HPV vakcinace byly doposud zaměřeny především na mladé dívky a jejich rodiče. Díky tomu však vzniklo určité informační vakuuum o významu a prospěšnosti vakcinace proti HPV pro muže (31). Většina studií o názorech a akceptování vakcinace se provádí u žen, které vnímají HPV vakcinaci pro svoje zdraví jako přínosnější (38). *Review* amerických studií zjistilo u 55–100 % mladých žen pozitivní přístup (39), zatímco vnímání a povědomí mužů o přínosu HPV vakcinace pro jejich zdraví bylo na relativně nízké úrovni (39). Přehled 23 kvantitativních a kvalitativních studií o názorech mužů na HPV vakcinaci zjistil pozitivní přístup u 33–78 % (38). Výrazně vyšší rozdíly v rozmezí 8–94 % (medián 56,6 %) zjistila jiná metaanalýza se stejným zaměřením, zpracovávající 22 prací. Rozdíly v názorech u homosexuálních a heterosexuálních mužů nebyly statisticky významné (39). Podle jiných pramenů ale homosexuální

muži vyjadřují přání nechat se očkovat výrazně častěji – až v 74 %, na rozdíl od 37 % heterosexuálních mužů (31).

Metaanalýza 17 studií hodnotících postoje mužů k očkování proti HPV a jiným sexuálně přenosným infekcím zjistila velmi rozdílné výsledky, od 33 % mužů s pozitivním přístupem ve státu Georgia v USA až k 88 % respondentů v telefonické studii v kanadském Québeku (31). Práce však zahrnovaly muže ve věku 12 až 71 let, různého sociálního postavení, sexuální orientace, a byly v nich použity různé metodiky. Celkově pozitivněji přistupují k této problematice mladí lidé. Finská studie, která oslovila adolescenty ve věku 14–15 let, zjistila, že 83 % těchto chlapců vyjádřilo přání nechat se očkovat proti HPV (31).

Velmi důležitý je také postoj rodičů k očkování svých dětí. Zimet et al. analyzovali 18 článků z USA popisujících postoje rodičů k vakcinaci svých dětí proti infekci HPV a jiným sexuálně přenosným infekcím (31). Většina rodičů odmítajících očkování měla malé znalosti o problematice infekčních nemocí a možnostech jejich přenosu. Tři dotazníkové studie ukázaly, že rodiče doprovázející svoje děti ve věku 12–17 let na lékařské prohlídce měli významně více informací o sexuálně přenosných infekcích a jejich důsledcích, s pozitivním přístupem k očkování, a to nezávisle na pohlaví svého potomka. Celkem 14 prací sledovalo postoje rodičů pouze k HPV vakcinaci. Z těchto studií, přestože proběhly v různých státech (USA, Kanada, Austrálie, Velká Británie, Nizozemsko, Finsko, Turecko, El Salvador) a s různou metodikou, vyplynulo, že více než 65 % rodičů pozitivně přistupuje k HPV vakcinaci s minimálními rozdíly v názorech na očkování svých dcer nebo synů (31).

ZÁVĚR

Ve většině států světa je vakcinace proti HPV zaměřena pouze na ženy, u kterých je ekonomicky efektivnější. Je prokázáno, že HPV vakcinace mužů je bezpečná a snižuje výskyt s HPV asociovaných onemocnění. Zásadní význam má vakcinace proti HPV v populaci homosexuálních mužů. Důraz na zvýšení pokrytí očkované populace žen s celkovým zlepšením povědomí o rizicích a možnostech přenosu infekce HPV zatím zůstane hlavním cílem zdravotní politiky mnoha zemí. Muži z očkování proti HPV profitují, ale při stávající ceně vakcín je plošné hrazení HPV vakcinace mužů pro naprostou část světa zatím nedosažitelnou metou. Očkováním proti HPV si ovšem každý jedinec snižuje své individuální riziko vzniku s HPV asociovaného onemocnění. Tímto argumentem by měli lékaři v první linii podporovat HPV vakcinaci u obou pohlaví.

Seznam použitých zkratk

ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> (Poradní komise pro imunizaci)
AIN	anální intraepitelová neoplazie
AIS	adenokarcinom <i>in situ</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (Centrum pro zvládnání nemocí a prevenci, USA)
CIN	cervikální intraepiteliální neoplazie
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Úřad pro kontrolu léků a potravin, USA)
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i> (virus lidské imunitní nedostatečnosti)
HNSCC	<i>head and neck squamous cell carcinoma</i> (dlaždicobuněčné karcinomy hlavy a krku – zahrnují malignity dutiny ústní, jazyka, dutiny nosní, paranazál-

ních sinů, epifaryngu, orofaryngu, hypofaryngu, laryngu a slinných žláz)

HPV	<i>human papillomavirus</i> (lidský papilomavirus)
HR HPV	<i>high-risk human papillomavirus</i> (vysoce rizikový typ lidského papilomaviru)
LR HPV	<i>low-risk human papillomavirus</i> (nízce rizikový typ lidského papilomaviru)
MSM	<i>men having sex with men</i> (muži mající sex s muži, homosexuálové)
PIN	penilní intraepitelová neoplazie
RRP	<i>recurrent respiratory papillomatosis</i> (rekurentní respirační papilomatóza)
SPC	<i>summary of product characteristics</i> (souhrn údajů o přípravku)
STD	<i>sexually transmitted diseases</i> (pohlavně přenosné choroby)
VaIN	vaginální intraepitelová neoplazie
VIN	vulvární intraepitelová neoplazie
VLP	<i>virus-like particles</i> (viru podobné částice)
WHO	<i>World Health Organization</i> (Světová zdravotnická organizace)

Literatura

- Fehrmann F et al.** Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene* 2003; 22: 5201–5207.
- Giuliano AR et al.** Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011; 377(9769): 932–940.
- Spitzer M.** Human papillomavirus: epidemiology, natural history, and clinical sequelae. *OBG Management* 2006; 18: S5–S10.
- Dunne EF et al.** Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature. *J Infect Dis* 2006; 194: 1044–1057.
- Hebnes JB et al.** Prevalence of genital human papillomavirus among men in Europe: systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2014; 11: 2630–2644.
- Nyitray A et al.** Prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus infection in heterosexual men. *J Infect Dis* 2008; 197(12): 1676–1684.
- Cranston RD et al.** Anal human papillomavirus infection in a street-based sample of drug using HIV-positive men. *Int J STD AIDS* 2012; 23: 195–200.
- Poynten IM et al.** Prevalence, incidence, and risk factors for human papillomavirus 16 seropositivity in Australian homosexual men. *Sex Transm Dis* 2012; 39: 726–732.
- Machalek DA et al.** Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 487–500.
- Goodman MT et al.** Acquisition of anal human papillomavirus (HPV) infection in women: the Hawaii HPV Cohort study. *J Infect Dis* 2008; 197: 957–966.
- Kreimer AR et al.** Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis* 2010; 37(6): 386–391.
- Gillison ML et al.** Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009–2010. *JAMA* 2012; 307(7): 693–703.
- De Vuyst H et al.** Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124: 1626–1636.
- Parkin DM et al.** The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24: 11–25.
- Driák D et al.** Význam infekcí způsobených lidskými papilomaviry. *Čas Lék Čes* 2013; 152: 15–19.
- Zandberg DP et al.** The Role of Human Papillomavirus in Nongenital Cancers. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 57–81.
- Walboomers JM et al.** Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189(1): 12–19.
- Edgren G et al.** Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 311–316.
- Palefsky JM et al.** Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001; 183: 383–391.

- 20. Sehnal B et al.** Spojitost anální a cervikální HPV infekce u rizikových žen. *Prakt Gyn* 2014; 18(1): 60–63.
- 21. Český národní webový portál epidemiologie nádorů.** Systém pro vizualizaci onkologických dat. Institut biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity (IBA MU). <http://www.svod.cz>
- 22. Backes DM et al.** Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 449–457.
- 23. Hernandez BY et al.** Human papillomavirus genotype prevalence in invasive penile cancers from a registry-based United States *Front Oncol* 2014; 4: 9.
- 24. Shabbir M et al.** Primary prevention and vaccination for penile cancer. *Ther Adv Urol* 2013; 5(3): 161–169.
- 25. SPC Silgard.** <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19016/SPC/gardasil/>
- 26. Kreimer AR et al.** Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 467–475.
- 27. Kašpírková J et al.** Možnosti průkazu biologicky relevantní papilomavírové infekce u maligních nádorů hlavy a krku v diagnostické patologii. *Cesk Patol* 2013; 49: 29–34.
- 28. Herrero R.** Human papillomavirus (HPV) vaccines: limited cross-protection against additional HPV types. *J Infect Dis* 2009; 199: 919–922.
- 29. Marty R et al.** Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe. *BMC Cancer* 2013; 13: 10.
- 30. Stanley** HPV vaccination in boys and men. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 2109–2111.
- 31. Zimet GD et al.** HPV vaccine and males: Issues and challenges. *Gynecol Oncol* 2010; 117: S26–S31.
- 32. Edelstein ZR et al.** Serum antibody response following genital α 9 human papillomavirus infection in young men. *J Infect Dis* 2011; 204: 209–216.
- 33. Ali H et al.** Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013; 346: f2032.
- 34. Stupiansky NW et al.** Human papillomavirus vaccine and men: what are the obstacles and challenges? *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25(1): 86–91.
- 35. Burger EA et al.** Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. *PLoS One* 2014; 9(3): e89974.
- 36. Dobson SR et al.** Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309(17): 1793–1802.
- 37. Baandrup L et al.** Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex Transm Dis* 2013; 40: 130–135.
- 38. Liddon N et al.** Acceptability of human papillomavirus vaccine for males: a review of the literature. *J Adolesc Health* 2010; 46: 113–123.
- 39. Newman PA et al.** HPV vaccine acceptability among men: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2013; 89: 568–574.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Borek Sehnal, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. lékařské
fakulty UK a Nemocnice Na Bulovce
Budínova 2, 180 81 Praha 8
Tel.: 604 270 364, 283 840 507
e-mail: boreksehnal@seznam.cz

Psychiatrie v realitě všedního dne

Eva Češková

CEITEC-MU, Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno, Oddělení psychiatrické FN Ostrava, katedra interních oborů LF OU

Čas. Léč. čes. 2016; 155: 40–42

SOUHRN

Závažné psychické poruchy včetně jejich hlavního představitele schizofrenie jsou chronická, celoživotní onemocnění. Většina pacientů, podobně jako nemocní se závažnými somatickými chorobami, dokáže žít ve společnosti za určitých podmínek. Patří k nim kontinuální farmakoterapie a dostupnost komunitních služeb. Tak jako v jiných oblastech medicíny je v současnosti kladen důraz na individualizovanou péči.

Psychotická onemocnění mají svoje specifika, k nimž patří nedostatečný náhled na onemocnění a s ním spojená nízká adherence. Dnes již máme možnost objektivního stanovení adherence pomocí plazmatických hladin léku a dostupná jsou depota, dlouhodobě účinkující injekční antipsychotika (včetně antipsychotik druhé generace). Bohužel tato moderní léčba podléhá nepochopitelným restrikcím ze strany zdravotních pojišťoven.

Terapeutické monitorování léků je výhodný nástroj pro optimalizaci léčby, přesto tento interdisciplinární servis většina fakultních a velkých nemocnic neposkytuje. Poskytovatelé zdravotní péče by si měli uvědomit, že dostupnost některých služeb a vhodné medicíny by nepochybně podstatně snížila nebezpečí neléčené psychózy.

KLÍČOVÁ SLOVA

psychóza, psychofarmakoterapie, adherence, depotní antipsychotika, terapeutické monitorování léků

SUMMARY

Češková E. Psychiatry in everyday life

Severe mental disorders including its main representative schizophrenia are chronic lifelong diseases. Most patients like those with somatic disease can live in the society under certain conditions as continuous psychopharmacotherapy and availability of community services. Similarly as in somatic medicine a great attention is devoted to the individualized treatment.

Psychotic disorders have some specific features, like lack of insight associated with poor adherence. Nowadays we have a possibility of an objective adherence evaluation by plasma levels measurement and the depots, long-action injections of antipsychotics (including the second generation antipsychotics), are available. Unfortunately this modern approach is restricted by insurance companies.

In spite of the fact that therapeutic drug monitoring is an advantageous tool for treatment optimization this interdisciplinary service is in many faculty and regional hospitals not provided. Providers of health care should realise that accessibility of some services and medication could reduce the danger of untreated psychosis.

KEYWORDS

psychosis, psychopharmacotherapy, adherence, depots, therapeutic drug monitoring

ÚVOD

V současné době v našich médiích vzbudilo velkou pozornost několik případů, kdy nemocný se závažnou psychickou poruchou vážně ohrozil okolí, což přispělo k úvahám, zda je vhodné a bezpečné tyto nemocné propouštět z psychiatrických zařízení. Bohužel to neprospělo současným trendům a snahám o reformu v psychiatrii.

Alespoň části odborné společnosti je známo, že psychiatrii v ČR usilují o změny psychiatrické péče. Reforma spočívá hlavně v posílení komunitní (krizová centra, denní stacionáře, podporované bydlení, zaměstnání) a ambulantní péče, dále redukci a reprofilizaci lůžek v psychiatrických nemocnicích. Těchto služeb je v současných podmínkách v ČR velmi málo a poskytují je většinou nestátní zařízení. Proto by měla být v blízké budoucnosti zřizována centra duševního zdraví, která by komunitní péči zajišťovala (1).

Základním předpokladem využití komunitní péče závažně psychicky nemocnými je kontinuální farmakoterapie. Jedná se o určitou analogii s chronickými somatickými chorobami.

HISTORIE, SOUČASNOST A BUDOUCNOST PSYCHFARMAKOLOGIE

Před nástupem psychofarmakologické éry byly léčebné možnosti u těžce psychicky nemocných velmi omezené

a společnost se před nimi chránila jejich dlouhodobou, někdy celoživotní institucionalizací. Vývoj psychofarmak, který začal v 60. letech 20. století, znamenal enormní přínos v léčbě, byl stimulem pro výzkum etiopatogeneze psychických poruch a vedl ke změně postojů veřejnosti k psychiatrii. Psychiatrie postupně začala být vnímána jako plnohodnotný medicínský obor a součást neurověd. Velký rozvoj zobrazovacích metod mozku pomáhá porozumět neurobiologii psychických poruch a zřejmě poskytne i nové cíle léčby. Na neurobiologii staví také návrh nového třídění psychofarmak (2).

Všechna dostupná antipsychotika byla vyvíjena na základě předpokladu zvýšeného dopaminu u psychóz. Postupně se nová antipsychotika stala lépe snášenými, ale v průměru ne účinnějšími. Vývoj léků se velmi prodloužil a prodražil ve snaze akceptovat stále sofistikovanější metodiku klinického zkoušení a etické principy. Proto největší mezinárodní farmaceutické společnosti výrazně redukovaly finanční zdroje v oblasti CNS a přešly k výnosnějším oblastem s rychlejším návratem investovaných prostředků (3). V budoucnosti se výzkum CNS nepochybně opět stane prioritou již z ekonomických důvodů. Dle nedávných údajů trpí 38 % populace v Evropské unii nějakou psychickou poruchou (4). Hledá se vícezdrojové financování, měla by se zlepšit spolupráce akademických institucí a farmaceutického průmyslu.

TRENDY V LÉČBĚ ZÁVAŽNÝCH PSYCHICKÝCH PORUCH

V léčbě psychických poruch se v současnosti uplatňují stejné trendy jako v jiných oblastech medicíny. Léčba by měla být ve všech fázích léčby založena na důkazech, což znamená preferenci randomizovaných, placebem kontrolovaných studií (5, 6).

Dále by měl být efekt léčby měřitelný. Vzhledem k tomu, že psychiatrii zatím chybí dostatečně citlivé a specifické objektivní ukazatele onemocnění (biomarkery), terapeutický účinek se posuzuje převážně podle ústupu příznaků.

V rámci komplexní léčby by farmakoterapie měla být doplněna psychosociálními intervencemi a péčí o tělesné zdraví. Pacienti se závažnými psychickými chorobami umírají podstatně dříve než běžná populace, převážně na kardiovaskulární onemocnění (7).

Poskytování zdravotní péče psychicky nemocným by se obecně mělo zlepšit. Nejaktuálnější je léčba individualizovaná. Při volbě léčby by měl lékař vycházet z dynamiky onemocnění, klinického obrazu, individuální náchylnosti k nežádoucím účinkům, preferencí nemocného a jeho blízkých a v neposlední řadě individuálního metabolismu.

DYNAMIKA ONEMOCNĚNÍ

Velkou pozornost si zasluhují zejména první epizody schizofrenie, které jsou charakteristické vysokou reaktivitou na léčbu, vysokou náchylností k nežádoucím účinkům a vysokou non-adherencí. Právě vysoká non-adherence vedla k tomu, že v inovovaných doporučených postupech pro léčbu schizofrenie České psychiatrické společnosti byla navržena možnost aplikace dlouhodobě účinných injekčních antipsychotik – depotů (6).

KLINICKÝ OBRAZ – PŘEVAŽUJÍCÍ, RESP. PŘETRVAJÍCÍ PŘÍZNAKY

Vycházíme z poznatku, že některá farmaka relativně lépe ovlivňují některé klastry příznaků. Velmi se hovoří o kognitivním deficitu, který se projevuje napříč diagnózami. Nejprve byla tato problematika zkoumána u demencí, pak se zájem přesunul ke schizofrenii a v současné době je intenzivně zkoumána kognitivní dysfunkce u afektivních poruch. Na obecné úrovni strategie zlepšující kognici zahrnují behaviorální intervence (fyzickou aktivitu, kognitivní trénink), exogenní látky (prokognitivní látky, doplňky výživy) a neuromodulaci (rTMS, tDCS, transkraniální stimulace přímým proudem) (8).

Významným klinickým aspektem, který je nutné vzít v úvahu hlavně při volbě formy léku, je adherence. Adherence je problém celé medicíny u nemocných, kteří vyžadují dlouhodobou léčbu. U psychických poruch je tato problematika ještě závažnější vzhledem k problematickému náhledu na onemocnění. V běžné psychiatrické praxi se adherence nejčastěji hodnotí na základě informací od nemocného, případně jeho příbuzných. Tato metoda je sice jednoduchá, ale nespolehlivá. Obyčejně lékaři adherenci svých nemocných přeceňují. K objektivním metodám patří stanovení plazmatických hladin. Nízkou adherenci u psychotických nemocných lze řešit podáváním dlouhodobě účinných, injekčních antipsychotik – depotů. Finanční úhrada této léčby v současnosti podléhá nelogickým restrikcím ze strany pojišťoven. Velmi důležité jsou také postoje příbuzných a blízkého okolí.

Problematická bývá volba léčby v případech farmakoresistence. Ta je v běžné klinické praxi definována jako neúspěch dvou léčebných kúr dvěma různými psychofarmaky. Její výskyt se u závažných psychických poruch udává ve 20–30 % případů. Další terapeutické možnosti jsou omezené a zahrnují klozapin, kombinaci antipsychotik a augmentaci antipsychotické léčby.

Před změnou strategie je vždy nezbytné vyloučit pseudo-resistenci. Jedná se o situaci, kdy při aplikaci doporučených terapeuticky účinných dávek není dosaženo optimálního terapeutického rozmezí plazmatických hladin. Nejčastějšími důvody jsou nedostačující adherence, metabolický typ jedince (velmi pomalý nebo velmi rychlý metabolizátor) a lékové farmakokinetické interakce. Na Psychiatrické klinice LF MU a FN Brno jsme měřili hladiny nemocných hospitalizovaných pro nedostatečný efekt nebo nesnášenlivost klozapinu při doporučených dávkách. Zjistili jsme, že 61 % léčených mělo hladiny mimo optimální rozmezí (9). I přes ekonomický přínos je tento servis dostupný jen výjimečně.

NÁCHYLNOST K NEŽÁDOUCÍM ÚČINKŮM

Individuální náchylnost k jednotlivým nežádoucím účinkům v podmínkách klinické praxe nejlépe zhodnotíme pečlivou rodinnou a osobní anamnézou. V blízké budoucnosti to zřejmě usnadní farmakogenetika. Pokud dojde k rozvoji nežádoucích účinků, přichází na prvním místě v úvahu úprava terapie (změna léku a snížení dávky přídatné medikace).

PREFERENCE A PŘEDCHOZÍ ZKUŠENOST NEMOCNÉHO (A JEHO BLÍZKÝCH)

V dnešní době se ustupuje od paternalistického přístupu. Aktuální je spolurozhodování o léčbě (*shared decision making*), které se jeví jako určitý kompromis, kdy nemocný se rozhoduje společně s lékařem, pokud mu v tomto procesu podáme pomocnou ruku (10). Reflektuje výrazné změny v přístupu k informacím, zejména u mladší generace.

METABOLISMUS

Jedinci se liší ve schopnosti absorbovat, distribuovat, metabolizovat a vylučovat léky. Hlavní metabolická cesta, enzymatický systém CYP 450, zahrnuje přes 200 izoenzymů. Jedním z nejdůležitějších izoenzymů podílejících se na metabolismu řady psychofarmak je CYP 2D6.

Rychlost metabolizace léků je geneticky podmíněna. Dnes je dostupné stanovení genotypu i fenotypu (vystihující aktuální metabolickou situaci) enzymů, které se nejvíce podílejí na metabolismu léků (11). Tyto metody by měly být dostupné alespoň ve fakultních a krajských nemocnicích, kde jsou hospitalizováni závažní, převážně farmakoresistentní pacienti.

ZÁVĚR

Psychiatr by měl přistupovat k léčbě individuálně. Individualizovaná léčba dává i nemocným se závažnými psychickými poruchami šanci žít mimo zdi psychiatrických nemocnic a vést smysluplný život. U problematických psychotických nemocných by mělo být dostupné terapeutické monitorování léku a genetické testování, které pomůže identifikovat příčiny neúčinnosti či nesnášenlivosti léčby. Takto lze minimalizovat nebezpečí neléčené psychózy a v delším časovém horizontu lze očekávat i ekonomický přínos.

Seznam použitých zkratk

rTMS repetitivní transkraniální magnetická stimulace
tDCS transkraniální stimulace přímým proudem

Literatura

1. Raboch J, Wenigová B. Mapování stavu psychiatrické péče a jejího směřování v souladu se strategickými dokumenty České republiky (a zahraničí). Odborná zpráva z projektu. *Česká psychiatrická společnost, o. s.*, Praha, 2012.
2. Zohar J, Nutt D, Kupfer J et al. A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 1005–1014.
3. Wegener G, Rujescu D. The current development of CNS drug research. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 1687–1693.
4. Witschen HU, Jacobi F, Rehm J et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 655–679.
5. Hasan A, Falkai P, Wobrock T et al. WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological treatment of Schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14: 2–44.
6. Češková E, Přikryl R, Pěč O. Schizofrenie dospělého věku. V: Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče IV (eds.: Uhlíková P, Hellerova P, Anders M, Šusta M.). *Česká psychiatrická společnost*, 2014: 112–117.

7. Masopust J, Malý R, Tůma I. Kardiovaskulární rizika léčby antipsychotiky. *Remedia* 2006; 16: 587–593.
8. Keshavan MS, Vinogradov S, Rumsey J et al. Cognitive training in mental disorders: update and future directions. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 510–522.
9. Češková E, Vrzalová M. Optimalizace farmakoterapie schizofrenní poruchy. *Psychiatrie pro praxi* 2012; 13: 156–159.
10. Hamann J, Mendel R, Cohen R et al. Psychiatrists' use of shared decision making in the treatment of schizophrenia: patient characteristics and decision topics. *Psychiatr Serv* 2009; 60: 1107–1112.
11. Hiemke C, Shams M. Phenotyping and genotyping of drug metabolism to guide pharmacotherapy in psychiatry. *Curr Drug Deliv* 2013; 10: 46–53.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:
prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
 Psychiatrická klinika Lékařské fakulty Masarykovy
 univerzity a Fakultní nemocnice Brno
 Jihlavská 20, 625 00 Brno-Bohunice
 Tel.: 532 232 560
 e-mail: eva.ceskova@gmail.com

K významnému životnímu výročí prof. MUDr. Evy Češkové, CSc.



Eva Češková se narodila ve Znojmě v rodině praktického lékaře. Absolvovala Lékařskou fakultu Masarykovy univerzity v Brně s červeným diplomem. V roce 1969 nastoupila na Psychiatrickou kliniku v Brně a Brnu zůstala věrná po celou dobu své profesionální kariéry. V letech 1992–2011 byla přednostkou Psychiatrické kliniky LF MU. Je jednou z mála žen, které byly jmenovány profesorkami psychiatrie.

Odborné zkušenosti získala i během četných pobytů v zahraničí, a to včetně šestiměsíčního stipendia WHO v Nashville v USA. Je či byla členkou řady odborných společností zahraničních (*Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, European College of Neuropsychopharmacology*) i českých (členka výboru České psychiatrické společnosti, České neuropsychofarmakologické společnosti, Společnosti biologické psychiatrie) a dále členkou redakčních rad České a slovenské psychiatrie, *Activitas nervosa superior rediviva* a *World Journal of biological psychiatry*.

Opakovaně se podílela na organizaci českých i zahraničních odborných kongresů.

Její publikační aktivita a klinický výzkum se zaměřuje hlavně na psychofarmakoterapii a problematiku závažných psychických onemocnění. Je možno zmínit řadu praktických výstupů, např. vytvoření brněnské databáze prvních epizod schizofrenie, možnost fenotypizace a genotypizace CYP 450 2D6, monitorování plazmatických hladin antipsychotik nebo rozvoj repetitivní transkraniální magnetické stimulace v ČR. Je autorkou či spoluautorkou řady monografií, za které byla oceněna též Kuffnerovou cenou Psychiatrické společnosti ČLS JEP.

Byla vyhlášena Ženou roku 2002 společností Comenius Lady Pro. Od roku 2011 je v důchodu, avšak zůstává stále aktivní. Pracuje ve výzkumném týmu Aplikovaných neurověd v Central European Institute of Technology (CEITEC) Masarykovy univerzity v Brně, nadále učí na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity a nově vede psychiatrický pedagogický tým na Lékařské fakultě Ostravské univerzity. Zůstává členkou komise pro neurovědy Agentury pro zdravotnický výzkum MZ ČR.

Evy Češkové jsem si vždy vážil nejen pro její vysokou odbornost, profesionalitu a reprezentativní vystupování jak v tuzemsku, tak v zahraničí, ale především pro její povahu, která je otevřená, rázná, ale přátelská, někdy až příliš altruistická. Bylo mi potěšením s ní po dlouhá léta spolupracovat.

V roce 2016 jí byla na návrh Psychiatrické společnosti udělena Čestná medaile ČLS JEP. Srdečně blahopřejeme a přejeme mnoho činorodosti i osobní spokojenosti do dalších let.

Jiří Raboch

Péče na konci života v České republice

Iva Holmerová, Petr Wija

Centrum pro studium dlouhověkosti a dlouhodobé péče, Fakulta humanitních studií UK

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 43–47

SOUHRN

Rychle probíhající demografické změny a měnící se spektrum nemocí ovlivňují i požadavky na systémy zdravotní a sociální péče. Klesající úmrtnost v jednotlivých věkových kategoriích a rostoucí střední délka života se odrážejí ve struktuře uživatelů zdravotních služeb, struktuře příčin úmrtí a samozřejmě také ve věkové struktuře zemřelých osob. Česká republika patří mezi země s rychle stárnoucí populací.

Přestože si většina lidí přeje nejen žít, ale také zemřít doma, v roce 2012 téměř tři čtvrtiny lidí zemřely v nemocnici nebo v jiném zdravotnickém a sociálním zařízení. Přes zhoršující se zdravotní stav obyvatel pobytových zařízení sociálních služeb a vysoký počet lidí, kteří v nich umírají, je zajištění zdravotní péče v těchto zařízeních u nás zatím problematické. Paliativní a dlouhodobá péče by měly být poskytovány tak, aby byly schopny reagovat na měnící se potřeby naší populace, a to bez ohledu na resort, ve kterém se tato zařízení nacházejí.

KLÍČOVÁ SLOVA

péče na konci života, paliativní péče, umírání, dlouhodobá péče, veřejné zdravotnictví, zdravotnická antropologie

SUMMARY

Holmerová I., Wija P.

End-of-life care in the Czech Republic

Rapid demographic changes and rising prevalence of chronic disease bring about changing demands on health and social care. Declining mortality in higher age groups and increasing life expectancy results in changing structure of users of health services, the structure of causes of death and, of course, in the age distribution of deaths. The Czech Republic is among the countries with the most rapidly ageing populations.

Although large majority of people wish to age and also to die at home, in 2012, nearly three-quarters of people died in a hospital or other health and social facilities. Despite the deteriorating health of residents of residential social services and the high and increasing number of people dying in those institutions, the availability and quality of health care in those facilities is very problematic. Palliative care and long-term care should respond to the changing needs of our population, arising from rapidly ageing population and increasing prevalence of chronic diseases, regardless of whether such care is provided in health or social care facilities.

KEYWORDS

end-of-life care, palliative care, dying, long-term care, public health, medical anthropology

ÚVOD

Demografické změny přinášejí nové výzvy pro systémy zdravotní péče (1). Naše populace patří mezi nejrychleji stárnoucí v Evropě (2, 3). V minulém století byl kladen důraz na akutní péči a na zvládnutí největších problémů, jež představovala zejména infekční onemocnění a později choroby onkologické a kardiovaskulární.

V současné době představuje celosvětově nejzávažnější problém jednak rostoucí prevalence chronických neinfekčních onemocnění (*non-communicable diseases*), jednak stavy omezené soběstačnosti vznikající v důsledku dlouhého trvání onemocnění. Narůstá prevalence a význam zvláště neurodegenerativních onemocnění, která již v současné době v rozvinutých zemích patří mezi nemoci způsobující největší zátěž (*burden of disease*) (4).

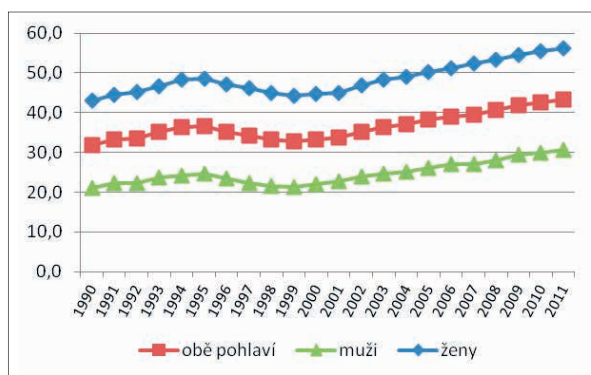
Demografické změny se týkají populace jako celku, ale jsou zvláště významné u seniorské populace; v důsledku prodloužení lidského věku dochází k nárůstu počtu a podílu velmi starých lidí (*oldest old*) se specifickými potřebami, a to s řadou důsledků. Je nezbytné adaptovat na tyto změny systémy zdravotních služeb, efektivní a účelné využívání finančních zdrojů a přitom minimalizovat dopady na soběstačnost a kvalitu života pacienta i rodinných pečujících (5, 6).

DEMOGRAFICKÝ VÝVOJ A ZMĚNY VE STRUKTUŘE ZEMŘELÝCH

Klesající úmrtnost v jednotlivých věkových kategoriích a rostoucí střední délka života se odráží ve struktuře uživatelů zdravotních služeb, struktuře příčin úmrtí a samozřejmě také ve věkové struktuře zemřelých osob. Zatímco v roce 1930 ve věku 80 a více let umíralo 9,5 % osob a 45 % zemřelých bylo mladších 50 let (7), v roce 2011 bylo zemřelých starších 80 let 43,2 % a starších 50 let 94,4 %. To je důležitá změna z pohledu poskytování zdravotní péče, neboť je obecně známo, že spotřeba zdravotní péče je nejvyšší právě v posledních dnech a týdnech života. Mezi příjemci zdravotní péče a služeb, včetně péče paliativní, tak výrazně narůstá podíl nejstarších osob, tedy většinou osob s geriatrickými syndromy a polymorbiditou. V roce 2011 zemřelo v ČR necelých 107 tisíc osob, z toho více než polovina (56 %) byla starších 75 let a čtvrtina starších 85 let (viz obr. 1). Ve většině případů je smrt důsledkem chronického progresivního onemocnění. V průběhu většiny chronických nemocí dochází k menší či větší ztrátě soběstačnosti a k růstu potřeby dlouhodobé péče.

Česká republika patří mezi země s rychle stárnoucí populací. Proto by i naše zdravotnictví mělo výše uvedené změny reflektovat. Zajištění optimální péče o závažně

chronické a umírající osoby není jen otázkou kultury celé společnosti (z pohledu medicínské antropologie), ale záležitostí veřejného zdravotnictví, které by mělo efektivněji alokovat omezené zdroje, jež jsou k dispozici. K adekvátnímu rozhodování jsou třeba data a odborné podklady. Při hledání dostupných údajů o péči o chronicky nemocné, o paliativní péči a zejména o péči dlouhodobé (která je v praxi zajišťována službami jak zdravotnickými, tak sociálními) se setkáváme s ohledem na závažnost problému s překvapivým nedostatkem relevantních podkladů. Zaměřili jsme se proto na veřejně dostupná data v rámci zdravotnické a sociální resortní statistiky o zemřelých v jednotlivých typech zdravotnických zařízení a v zařízeních pobytových sociálních služeb v České republice, která jsou obsažena ve statistických zdrojích Českého statistického úřadu (3, 7, 8), Ministerstva práce a sociálních věcí ČR (9–12) a Ministerstva zdravotnictví ČR (Ústavu zdravotnických informací a statistiky) (8, 13–20).



Zdroj: data ČSÚ (2013)

Obr. 1 Podíl zemřelých ve věku nad 80 let v letech 1990–2011

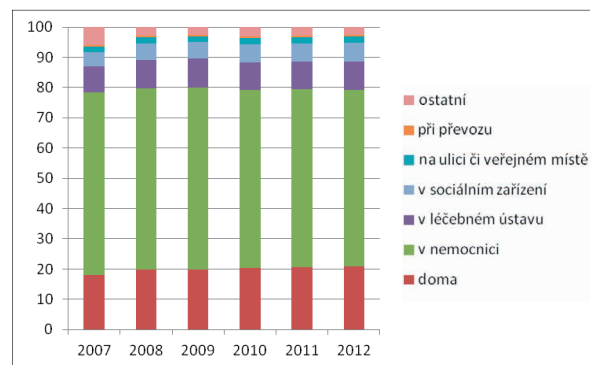
VÝVOJ POČTU A PODÍLU ZEMŘELÝCH V LÉČEBNÝCH ÚSTAVECH A SOCIÁLNÍCH ZAŘÍZENÍCH

Přestože si většina lidí přeje nejen žít, ale také zemřít doma, v roce 2012 téměř tři čtvrtiny lidí zemřely v nemocnici nebo v jiném zdravotnickém či sociálním zařízení (20), což činí v absolutním vyjádření necelých 80 tisíc osob. U žen je tento podíl vyšší než u mužů (78 % ve srovnání se 70 %). **Doma** zemřel každý pátý člověk (21%), a to více mužů než žen (22,8 % mužů a 19,1 % žen). V některém typu léčebného ústavu zemřelo v roce 2012 10 tisíc osob, tj. 9,2 % všech zemřelých, z toho 4,5 tisíc mužů. V sociálním zařízení zemřelo 6,9 tisíc osob (6,4 % zemřelých), z toho bylo 70 % žen. Zatímco žen zemřelo v sociálním zařízení 9 %, mužů pouze necelá 4 %. Na ulici či veřejném místě zemřely více než 2 tisíce osob (z toho 79 % mužů), což představuje 2 %. U mužů jsou totiž častější vnější příčiny úmrtí (úrazy, sebevraždy) a některé akutní stavy.

V nemocnicích během roku 2011 zemřelo 56 073 pacientů, tj. 3,8 % hospitalizovaných osob (19). Ve věkové skupině 85 a více let to činilo 24,6 % hospitalizovaných mužů a 20,9 % hospitalizovaných žen. Přes 42 % všech úmrtí v nemocnicích bylo evidováno na interních odděleních.

V letech 2007–2012 se snížil podíl zemřelých v nemocnici ze 60,5 na 58,3 %. Tento pokles však proběhl současně s růstem podílu osob zemřelých v léčebném ústavu, který se v uplynulých 6 letech zvýšil z 8,5 na 9,2 %, a zejména s nárůstem podílu zemřelých v sociálním zařízení, který se zvýšil ze 4,7 na 6,4 %. Podíl „institucionalizovaných úmrtí“ se tak prakticky nezměnil. Podíl zemřelých doma se v uvedeném období zvýšil z 18,1 na 21,0 % (viz obr. 2, tab. 1).

Počet zemřelých v **psychiatrických léčebnách** má setrvalě klesající tendenci a kopíruje pokles hospitalizovaných v tomto typu zařízení. Počet zemřelých se během let 1992–2012 snížil o téměř polovinu na 1456 osob za rok. V roce 2011 v psychiatrických léčebnách zemřelo celkem 1499 lidí, z toho 83,5 % (1252 osob) ve věku 65 a více let a více než polovina (51,5 %, resp. 772 osob) ve věku 80 a více let (10). Podíl zemřelých žen byl 55,1 % ve věkové kategorii 65 a více let a 61,1 % ve věkové kategorii 80 a více let. Více než polovina zemřelých ve všech psychiatrických lůžkových zařízeních byla hospitalizována



Zdroj: data ÚZIS (2013)

Obr. 2 Struktura zemřelých podle místa úmrtí (%) v letech 2007–2012

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Doma	18 917	20 767	21 344	21 791	22 002	22 676
Doma (%)	18,1	19,8	19,9	20,4	20,6	21,0
V nemocnici	63 265	63 029	64 536	62 938	62 932	63 078
V nemocnici (%)	60,5	60,1	60,1	58,9	58,9	58,3
V léčebném ústavu	8849	9738	10 178	9707	9752	10 013
V léčebném ústavu (%)	8,5	9,3	9,5	9,1	9,1	9,2
Na ulici či veřejném místě	2030	2247	2140	2422	2191	2160
Na ulici či veřejném místě (%)	1,9	2,1	2,0	2,2	2,1	2,0
Při převozu	372	435	432	514	547	517
Při převozu (%)	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5
V sociálním zařízení	4882	5656	5858	6167	6434	6900
V sociálním zařízení (%)	4,7	5,4	5,5	5,8	6,0	6,4
Ostatní	6321	3076	2933	3305	2990	2845
Ostatní (%)	6,0	2,9	2,7	3,1	2,8	2,6
Celkem	104 636	104 948	107 421	106 844	106 848	108 189
Celkem (%)	100	100	100	100	100	100

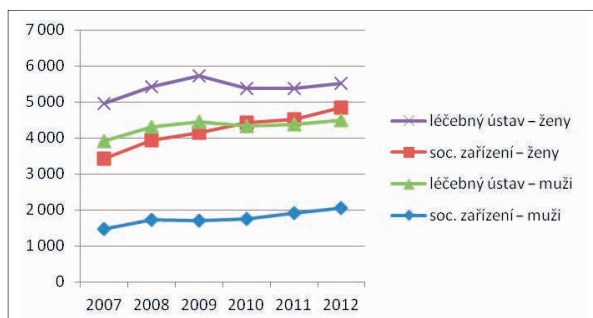
Zdroj: data ÚZIS (2013)

Tab. 1 Vývoj počtu a podílu (%) zemřelých podle místa úmrtí v letech 2007–2012

do 30 dnů, třetina zemřelých byla hospitalizována déle než rok. Do 14 dnů při hospitalizaci zemřelo celkem 363 osob (197 mužů a 166 žen), tj. téměř čtvrtina zemřelých v psychiatrických lůžkových zařízeních. Z celkového počtu zemřelých v lůžkových psychiatrických zařízeních bylo 861 (426 mužů a 435 žen), tj. 56 % všech zemřelých osob hospitalizováno pro organické duševní poruchy (dg. F00–F09).

Počet zemřelých v **léčebném ústavu** se v letech 2007–2012 zvýšil o 1200 osob, tj. o 13 % (u mužů o 15 %, u žen o 12 %) na 9,2 % všech zemřelých (10 % u žen, 8 % u mužů). Podíl žen zemřelých v léčebném ústavu je nižší (55 %) než v sociálním ústavu (70 %).

Podle údajů ÚZIS se počet zemřelých osob v **sociálním zařízení** v letech 2007–2012 zvýšil o více než 2 tisíce na 6,9 tisíc osob v roce 2012, z toho bylo 70 % žen – tedy zhruba každá 11. žena zemřela v sociálním zařízení. Tato skutečnost je podle našeho názoru hodna podrobnějšího zkoumání, což ale přesahuje možnosti a rozsah tohoto článku. Podíváme-li se však podrobněji na graf (viz obr. 3), můžeme dovodit i jistý genderový aspekt související se stagnujícím počtem úmrtí žen v léčebných ústavech a velmi výrazný vzestup úmrtí v sociálních zařízeních. Nárůst počtu zemřelých v sociálním zařízení činil v uvedeném období 41 %. Z pohledu poskyto-



Zdroj: data ÚZIS (2013)

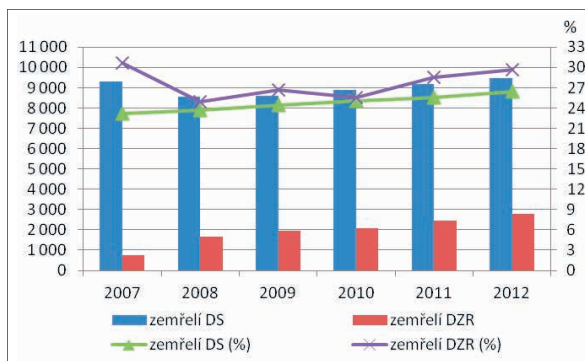
Obr. 3 Zemřelí v léčebném ústavu a sociálním zařízení podle pohlaví v letech 2007–2012

vání dlouhodobé péče a zajištění paliativní péče mají velký význam údaje o obou typech zařízení. U žen podíl zemřelých v léčebném ústavu nebo sociálním zařízení přesáhl 19 %, téměř každá pátá žena tak zemřela v sociálním zařízení nebo léčebném ústavu. Jako zvláště důležitou skutečnost uvádíme, že statistika MPSV neeviduje faktické místo úmrtí. Jedná se tedy o počet ukončených pobytů z důvodů úmrtí uživatele. Tabulka a graf dále zobrazují, jaký je podíl zemřelých v daném zařízení v průběhu roku vzhledem k počátečnímu (výchozímu) stavu uživatelů v daném zařízení.

ROZDÍLY V EVIDENCI ÚMRTÍ V SYSTÉMU ZDRAVOTNICTVÍ A SOCIÁLNÍCH SLUŽEB

Zhruba polovina všech zemřelých v zařízeních pobytových sociálních služeb nakonec umírá mimo tato zařízení. Údaje o faktickém místě, okolnostech a kvalitě péče na konci života chybí.

Vývoj počtu zemřelých osob v domovech pro seniory a domovech se zvláštním režimem v letech 2007–2012 ukazují tab. 2 a obr. 4. Během roku zemřelo 26 % obyvatel domovů pro se-



Zdroj: vlastní zpracování (data MPSV, 2013)

Obr. 4 Počet zemřelých v domovech pro seniory a domovech se zvláštním režimem (2007–2012)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
zemřelí DS	9304	8545	8595	8901	9191	9457
zemřelí DZR	767	1666	1963	2079	2457	2790
celkem	10 071	10 211	10 558	10 980	11 648	12 247
zemřelí DS (%)*	23,2	23,6	24,4	25,0	25,6	26,4
zemřelí DZR (%)*	30,6	25,0	26,7	25,5	28,5	29,7
celkem (%)*	23,6	23,8	24,8	25,1	26,1	27,1

Pozn.: *% podíl zemřelých k počátečnímu stavu uživatelů (na začátku roku).

Zdroj: vlastní zpracování (data MPSV, 2013);

Tab. 2 Počet zemřelých z obyvatel domovů pro seniory a domovů se zvláštním režimem (2007–2012)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
propuštění DS	3195	2022	1979	1988	1840	2013
propuštění DZR	975	391	581	566	584	696
propuštění DS (%)	8,0	5,6	5,6	5,6	5,1	5,6
propuštění DZR (%)*	38,9	5,9	7,9	6,9	6,8	7,4

Pozn.: Údaje za rok 2007 ovlivněné změnami po přijetí zákona sociálních služeb.

*% podíl propuštěných na počátečním stavu (uživatelů na začátku roku).

Zdroj: data MPSV (2013)

Tab. 3 Počet a podíl „propuštěných“ z domovů pro seniory a domovů se zvláštním režimem 2007–2012

niory a 30 % obyvatel domovů se zvláštním režimem. Celkem zemřelo v roce 2012 více než 12 tisíc obyvatel těchto zařízení (12247). Podle údajů ÚZIS v sociálních zařízeních (všechny pobytové sociální služby, nejen pro seniory) v roce 2011 zemřelo celkem 6900 osob, tj. téměř o polovinu méně, než uvádí statistika Ministerstva práce a sociálních věcí ČR. Údaje MPSV zahrnují všechny zemřelé uživatele bez ohledu na místo úmrtí, a nepochybně tak o skutečném místě, kde uživatel zemřel.

Zdravotnická statistika zpracovaná podle „Listu o prohlídce zemřelého“ uvádí místo úmrtí, resp. nálezu osoby zemřelého. Jsou-li uvedené údaje spolehlivé, lze na jejich základě hrubým odhadem usuzovat, že asi polovina osob zemřelých v domovech pro seniory a domovech se zvláštním režimem zemřela na jiném místě než v daném zařízení, nejspíše ve zdravotnickém zařízení (nemocnici či LDN),

kam byla před úmrtím převezena. Z domovů pro seniory bylo propuštěno 2013 osob (5,6 % počátečního počtu uživatelů v roce 2011), z domovů se zvláštním režimem 584 osob (7,4 % počátečního stavu).

Jak z těchto údajů vyplývá, část osob využívá pobytové sociální služby krátkodobě. Důvodem může být respitní péče, poskytování „následné péče“ (rehabilitace apod.) po překladech ze zdravotnického zařízení, zlepšení zdravotního stavu, popřípadě sociálních či jiných okolností umožňujících návrat uživatele do vlastního domácího prostředí. Rehabilitační a ambulantní („intervenční“) zaměření pobytových sociálních a zdravotních služeb, respektive jejich pracovníků, lze považovat za žádoucí a mělo by být podporováno, včetně možnosti komplexního hodnocení „funkčního“ zdraví a posílení a podpory soběstačnosti.

DOSTUPNOST PALIATIVNÍ A ZDRAVOTNÍ PÉČE V ZAŘÍZENÍCH DLOUHODOBÉ PÉČE

Statistické údaje mohou do jisté míry vypovídat nejen o struktuře populace a jejích zdravotních potřebách, daných zdravotním stavem, ale také o způsobu, jakým těmto potřebám vychází vstřícné relevantní systémy, v tomto případě systémy zdravotní a sociální péče. Výše uvedené statistické údaje však neumožňují ani srovnání rozsahu, intenzity a kvality zdravotní a paliativní péče v zařízeních „dlouhodobé péče“ obou resortů. Přes mnohé záměry a návrhy, které však dospěly jen do stadia návrhu nové legislativy (21), nebyla oblast integrace dlouhodobé péče v České republice za dlouhá léta systémově ani koncepčně vyřešena (22).

Kromě objektivních dat však existuje mnoho dalších faktorů, které mají vliv na závažnou životní etapu, kterou je konec života. Většina lidí si přeje zůstat v závěru svého života v domácím prostředí (23). Z dat, která uvádíme v tomto přehledu, by mohlo být zřejmé, že tomuto přání náš systém zdravotní péče nevyhází vstřícně. Je nutno konstatovat, že přání zůstat doma i v terminálním stavu onemocnění může být formulováno lidmi různých věkových skupin a zachyceno například v sociologických výzkumech. Realita je však jiná, neboť ze zkušenosti víme, že lidé velmi často hledají pomoc zdravotnictví a nemocnic i v situacích, kdy by optimálním řešením stavu bylo poskytnutí paliativní péče.

Také dosud nevíme, jaké je informovanost pacientů o nevyhládivelnosti jejich onemocnění a o tom, že již progredovalo do terminální fáze. S takovými pacienty se v praxi opakovaně setkáváme, a to dokonce při přijetí k doléčení a rehabilitaci. Musíme si pak klást otázku, do jaké míry je tato situace důsledkem neinformování pacienta ze strany lékaře a do jaké míry se jedná o tendenci nepřipouštět si vážnost situaci, zachovávat si naději, která již neodpovídá skutečnému stavu. I tyto situace jsou jistě v naší sekularizované společnosti časté.

Dalším úhlem pohledu na tuto velmi citlivou problematiku je nastavení systému zdravotní péče, a to jak ve složce akutní a postakutní, tak i dalších potřebných služeb umožňujících zajištění péče rovněž pacientům, kteří vyžadují náročnou dlouhodobou či paliativní péči. Velmi úspěšný model zajištění postakutní péče má Švédsko, které ve své zdravotní reformě v 90. letech 20. století přeneslo tuto odpovědnost na municipality, zatímco zajištění akutní péče zůstává v kompetenci krajů. Ve Švédsku došlo k významné změně poměru těch, kteří zemřeli mimo nemocnici (z 29 % na 60 % v letech 1986 až 2005), jak uvádí práce Ahsbergové (24) vycházející

také ze zpracování celostátních statistických dat. Nicméně i zde autorky upozorňují na skutečnost, že se nemusí jednat výhradně o pozitivní změny reflektující potřeby lidí, ale že jde o důsledek významných tlaků na časné propuštění pacientů z nemocnic a na zajištění péče postakutní, které byly zakotveny v reformě zdravotní péče. Docházelo tak častěji k propouštění lidí v závažných chronických stavech a v terminálních stadiích onemocnění, kterým byla dále zajišťována péče prostřednictvím služeb v municipalitách.

Na tomto místě autoři upozorňují, že Švédsko má na rozdíl od Česka velmi dobře zajištěnou právě složku zdravotních a zdravotně-sociálních služeb v jednotlivých komunitách (22, 25). Pokud by tedy nastala obdobná reforma v České republice, a to pouze v oblasti akutní zdravotní lůžkové péče bez vytvoření potřebných zdravotních a sociálních návazností, kvalitní domácí paliativní (23) a dlouhodobé péče, zdánlivě příznivá čísla vypovídající o zvýšení počtu zemřelých mimo nemocnice by mohla svědčit spíše o dramatickém zhoršení péče než o zajištění potřeb takto závažně nemocných a umírajících.

DISKUSE

Údaje o zemřelých osobách ve vybraných zařízeních sociálních a zdravotních služeb ukazují na potřebu dostupné odborné paliativní péče v těchto zařízeních. Naše zkušenosti ukazují, že v pobytových službách je podceňována i problematika bolesti, bolest je opomíjena a nedostatečně diagnostikována (26). V posledních letech se zvýšil počet obyvatel těchto zařízení, kteří trpí demencí a jinými závažnými stavy, jejichž důsledkem je závažná disabilita (27–29).

Je tedy závažným paradoxem, že údaje MPSV nejen neumožňují určit faktické místo úmrtí uživatele sociální pobytové služby, ale ani nelze dohledat další důležité údaje, které jsou klíčové pro zajištění těchto služeb a pro jejich strategické plánování. Chybějí také úplné údaje obou resortů o přesunech pacientů mezi oběma sektory, tj. propuštění z nemocnic a LDN či jiných typů následné péče do pobytových sociálních služeb (domovů pro seniory a domovů se zvláštním režimem) a naopak o hospitalizacích obyvatel pobytových služeb z důvodů zdravotních komplikací (včetně stavů vedoucích k úmrtí) v nemocnicích či zařízeních následné péče. Nejsou dostupné důležité údaje nejen o umírání, ale také o míře disability uživatelů těchto služeb a jejich komponentách (kromě údajů o počtu osob s příspěvkem na péči podle stupně závislosti v jednotlivých pobytových zařízeních sociálních služeb pro seniory) ani o způsobu zajištění adekvátní péče, počtu kvalifikovaných zaměstnanců a podobně.

Z dostupných dat tedy můžeme pouze odhadovat, že zhruba polovina osob zemřelých v domovech pro seniory (z celkového počtu 9,5 tisíce zemřelých v roce 2012) a domovech se zvláštním režimem (z celkového počtu 2,8 tisíce zemřelých v roce 2012) zemřela na jiném místě než v daném zařízení. To však také znamená, že polovina z tohoto velmi vysokého počtu osob zemřela v pobytovém zařízení sociálních služeb. Jedná se celkem o **více než 6 tisíc lidí, kteří v těchto zařízeních ročně umírají**. Zhruba tři čtvrtiny z nich jsou ženy.

Kromě již výše zmíněného genderového aspektu projevu- jícího se zvyšujícím se počtem zemřelých žen v pobytových zařízeních sociálních služeb a stagnujícím počtem zemřelých žen v léčebných ústavech, kdy podíl žen zemřelých v léčebných ústavech je výrazně nižší než podíl žen ze všech

zemřelých v sociálních pobytových zařízeních (55, resp. 70 %), jde i o způsob, jakým je v těchto zařízeních zajištěna dlouhodobá péče o chronicky nemocné a jak je zajištěna péče paliativní. Z nedostupnosti dat o poskytování péče zdravotní (kromě některých dat zdravotních pojišťoven) i sociální v těchto zařízeních, nedostatku dat o počtu personálu a zdravotním stavu obyvatel je zřejmé, že tato situace není transparentní.

Výsledky našich výzkumů ukazují, že se zdravotní stav obyvatel pobytových zařízení výrazně zhoršil, a to zejména v souvislosti se změnou legislativy v sociálních službách (30), kdy jsou do ústavních zařízení přijímáni lidé s vyššími příspěvky na péči. Zhoršování zdravotního stavu a podílu osob s nejvyšším stupněm příspěvku a závislosti na péči naprosto neodpovídá zajištění zdravotní péče. Naopak v důsledku stále restriktivnějšího přístupu zdravotních pojišťoven k tomuto typu služeb dochází k redukci zdravotního personálu a zdravotní péče. Z vlastního výzkumu (dosud nepublikovaná data) je nám známo, že mnoho závažných stavů není v těchto zařízeních řádně diagnostikováno, že tato zařízení nemají možnost zajistit dostatečnou ošetrovatelskou péči, že již tak nedostatečná dostupnost péče lékařů včetně praktických lékařů se nadále zhoršuje v důsledku tendence omezovat preskripci léků, pomůcek a indukované péče represivními opatřeními ze strany zdravotních pojišťoven.

Na základě znalosti situace v zařízeních dlouhodobé péče včetně zařízení typu domovů pro seniory a domovů se zvláštním režimem, která vychází z poznatků v rámci řešení výzkumného úkolu zadaného Ministerstvem zdravotnictví ČR, musíme konstatovat, že zdravotní péče v těchto zařízeních je zajištěna jen velmi problematičticky a že paliativní péče v naprosté většině případů není poskytována v potřebné kvalitě a s odbornou garancí, a to i přes veškerou snahu personálu těchto zařízení a přes mnohdy obdivuhodné osobní nasazení. Údaje, které uvádíme v tomto článku, pocházejí téměř výhradně z oficiálních zdrojů. Dokumentují zcela zřejmou, dlouhodobou, dlouhodobě neřešenou, zastíranou a opomíjenou disproporcii v alokaci zdrojů mezi zdravotní péčí akutní na straně jedné a dlouhodobou a paliativní péčí na straně druhé. Disproporcii, která způsobuje ty nejzávažnější důsledky: utrpení a systémové zanedbávání péče, jež by byly odstranitelné pouhým přijetím organizačních opatření a rozumnější alokací zdrojů.

ZÁVĚR

Dostupné údaje ukazují na pokračující růst osob s potřebou komplexní ošetrovatelské péče v zařízeních dlouhodobé péče, zejména pak v zařízeních sociálních služeb. Současně ukazují na nedostatky v dostupnosti zdravotní a paliativní péče v těchto zařízeních. Paliativní péče je neoddelitelnou a nepostradatelnou součástí komplexní zdravotní péče. Zlepšuje kvalitu života pacientů a rodin čelících složité situaci a život ohrožující nemoci, a to prostřednictvím „prevence a mírnění utrpení pomocí včasné identifikace a bezchybného hodnocení a léčby bolesti a dalších problémů fyzické, psychosociální a duchovní povahy“ (31, 32).

Publikace vznikla v rámci řešení projektu „Dlouhodobá péče pro seniory: problematika kvality péče v institucích, kultury organizace a podpory důstojnosti starých křehkých pacientů“ s účelovou podporou grantu NT 11325-5/2010 IGA MZ ČR. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

Literatura

1. Investing in Health. European Commission, Brussels, 2013.
2. Burcin B, Kučera T. Prognóza populačního vývoje České republiky na období 2008–2070. Přírodovědecká fakulta UK, Praha, 2010.
3. Senioři v Česku. Český statistický úřad, Praha, 2013.
4. Nolte E, Knai C, McKee M. Managing chronic conditions – experience in eight countries. European Observatory on Health Systems and Policies, Copenhagen, 2008.
5. Wija P. Poskytování a financování dlouhodobé péče v zemích OECD (I) pracovníci dlouhodobé péče. 2012, Contract No.: 31.
6. Wija P, Holmerová I. Vybrané údaje o dlouhodobé péči a sociálních službách. Prakt Lék 2013; 93(4): 176–180.
7. Demografická příručka 2011. Český statistický úřad, Praha, 2012.
8. Demografická příručka 2010. Český statistický úřad, Praha, 2011.
9. Statistická ročenka z oblasti práce a sociálních věcí 2008. MPSV, Praha, 2009.
10. Statistická ročenka z oblasti práce a sociálních věcí 2010. MPSV, Praha, 2011.
11. Statistická ročenka z oblasti práce a sociálních věcí 2011. MPSV, Praha, 2012.
12. Statistická ročenka z oblasti práce a sociálních věcí 2012. MPSV, Praha, 2013.
13. Hospitalizovaní v nemocnicích ČR 2011. Ústav zdravotnických informací a statistiky, Praha, 2012.
14. Psychiatrická péče 2011. Ústav zdravotnických informací a statistiky, Praha, 2012.
15. Zaměří 2007. Ústav zdravotnických informací a statistiky, Praha, 2008.
16. Zeměří 2008. Ústav zdravotnických informací a statistiky, Praha, 2009.
17. Zeměří 2009. Ústav zdravotnických informací a statistiky, Praha, 2010.
18. Zeměří 2010. Ústav zdravotnických informací a statistiky, Praha, 2011.
19. Zeměří 2011. Ústav zdravotnických informací a statistiky, Praha, 2012.
20. Zeměří 2012. Ústav zdravotnických informací a statistiky, Praha, 2013.
21. Věcný záměr zákona o dlouhodobé péči. MPSV, Praha, 2011.
22. Válková M, Korejsová M, Holmerová I. Diskusní materiál k východiskům dlouhodobé péče v České republice. Ministerstvo práce a sociálních věcí ČR ve spolupráci s Katedrou řízení a supervize v sociálních a zdravotnických organizacích FHS UK, Praha, 2010.
23. Sláma O, Kabelka L, Závadová I, Slámová R, Šimíček M. Analýza dat o domácí hospicové péči v ČR. Česká společnost paliativní medicíny ČLS JEP, Brno, 2013.
24. Ahsberg E, Fahlstrom G. Changes in place of death among elderly in Sweden – a register study. Vard i Norden 2012;32(1):21–24.
25. Holmerová I, Válková M, Vaňková H, Jurašková B. Vybrané aspekty zdravotní a dlouhodobé péče o stárnoucí populaci. Demografie 2011; 53(2): 47–59.
26. Holmerová I, Vaňková H, Baumanová M, Jurašková B. Bolest – podceňovaný problém v péči o pacienty s demencí. Čes Ger Rev 2009; 7(1): 31–35.
27. Vaňková H, Jurašková B, Holmerová I. Prevalence kognitivních poruch v domovech pro seniory. Čes Ger Rev 2008; 6(4): 232–234.
28. Vaňková H, Holmerová I, Anděl R, Veleta P, Janečková H. Functional status and depressive symptoms among older adults from residential care facilities in the Czech Republic. Int J Geriatr Psychiatry 2008; 23(5): 466–471.
29. Vaňková H. Prevalence kognitivních poruch v pobytových zařízeních pro seniory. Geriatrie a gerontologie 2013; 2(3): 111–114.
30. Zákon č. 108/2016 Sb., o sociálních službách. MPSV, Sbirka zákonů, 2006.
31. Better Palliative Care for Older People. World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, 2004.
32. Palliative Care for Older People – Better Practices. World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, 2011.
33. Sláma O, Špínka Š. Koncepce paliativní péče v ČR – pracovní materiál k odborné a veřejné diskusi. Cesta domů, Praha, 2004.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. MUDr. Iva Holmerová, Ph.D.
Gerontologické centrum v Praze 8
Šimůnkova 1600, 182 00 Praha 8 – Kobylisy
e-mail: iva.holmerova@gerontocentrum.cz

EPMA – 2. světový kongres o personalizované medicíně

Judita Kinkorová, Ondřej Topolčan

Centrální laboratoř pro imunanalýzu LF UK a FN Plzeň

Čas. Léč. čes. 2016; 155: 48–50

Ve dnech 3.–5. září 2015 se v prostorách Anatomického ústavu Univerzity v Bonnu konal 2. světový kongres o personalizované medicíně organizovaný Evropskou společností pro prediktivní, preventivní a personalizovanou medicínu (EPMA – European Association for Predictive, Preventive, and Personalised Medicine; www.epmanet.eu).

Kongresu evropské společnosti EPMA se zúčastnili zástupci a delegace více než 40 států celého světa, aby se vzájemně seznámili se stavem prediktivní, preventivní a personalizované medicíny (PPPM) a identifikovali existující i očekávané problémy, které je a bude nutné v rámci PPPM řešit v kontextu nových celosvětových socioekonomických trendů, zejména s ohledem na demografický vývoj nejen v Evropě a nastínit budoucí strategie v oblasti PPPM.

HORIZONT 2020

Spektrum účastníků kongresu bylo široké: zastupovali vědecko-výzkumné organizace, akademická pracoviště, mezinárodní vědecké asociace, patientské organizace, průmysl, poskytovatele zdravotní péče, nadace, vydavatele a nakladatele odborných publikací, vzdělávací instituce a další. Ti všichni se seznámili s multidisciplinárním programem EPMA a měli možnost názorové konfrontace a budoucí široké mezinárodní spolupráce, především v největším komunitárním programu Evropské unie (EU) Horizont 2020.

Zasedání otevřeli prezident EPMA dr. V. Costigliola a vědecká sekretářka EPMA prof. O. Golubitschaja. Ta zevrubně představila rámcový program EU pro podporu výzkumu a inovací Horizont 2020 (H2020) jako ambiciózní program s velkým prostorem pro výzkum a širokou mezinárodní spolupráci ve prospěch pacienta a ukázala také první výsledky hodnocených výzev, kde je zřejmá velká mezinárodní konkurence a nízké procento úspěšnosti. PPPM (personalizovaná, preventivní a prediktivní péče o pacienta) je optimální platformou pro takový způsob spolupráce. O. Golubitschaja zdůraznila, že je třeba vytvořit společnou strategii, nabídnout ji jednotlivým členským státům s cílem optimalizace zdravotní péče. EPMA je platformou pro sdružování nejrůznějších partnerů z Evropy pro formulování nových požadavků v péči o pacienta založených na stávajících vědeckých poznatcích s cílem uvádění do praxe. O. Golubitschaja v závěru úvodního slova vysvětlila politiku EPMA, jejímiž hlavními aktivitami jsou prediktivní diagnostika, preventivní a personalizovaná péče, výchova a vzdělávání.

MLADÍ PROFESIONÁLOVÉ V PPPM

Kongres byl členěn na plenární zasedání a specializované workshopy a sekce. Vítanou novinkou byl první specializovaný workshop věnovaný mladým profesionálům v PPPM, kde měli Ph.D. studenti a poté pregraduální studenti možnost ve 12minutové prezentaci představit témata svých disertačních prací, resp. budoucích vědecko-výzkumných projektů. Ph.D. studenti představili širokou škálu témat, např. environmentální rizika a rizika životního stylu na vývoj rakoviny prsu (Malta), význam specifických proteinů pro diagnostiku alergií u zvířat (Rakousko), edukativní aspekty personalizované medicíny (Rusko, Švýcarsko) apod.

V sekci pregraduálních studentů, jichž bylo 11(!), měla Česká republika svého zástupce Ing. J. Polívku, jehož prezentace se týkala cirkulujících nádorových buněk jako biomarkerů pro management pacientů s nádorovými onemocněními. V této sekci stojí za zmínku počet a zastoupení jednotlivých zemí: Indie, Německo a zejména šest studentů z Ruska, kteří svými prezentacemi pokryli širokou škálu témat personalizované medicíny. Práce studentů byly následně hodnoceny a vítězové obou skupin získali možnost bezplatné publikace v *open access* časopisu EPMA Journal.

PREVENCE A ŽIVOTNÍ STYL V SOUVISLOSTI S PPPM

První workshop byl věnován „Medical Travel“, což je nový trend v oblasti PPPM zahrnující různé aspekty životního stylu a zdravotních návyků nabízených různými zdravotními zařízeními (např. lázně, ozdravovny, pobytové zájezdy, wellness centra) a službami přispívajícími zejména preventivně a také rehabilitačně ke zdraví občanů všech věkových, sociálních, národních i kulturních skupin.

Následující specializovaný workshop byl věnován „personalizaci v designu, sportu a při fyzických aktivitách“, což je často opomíjené téma významu prevence onemocnění nejen zdravým životním stylem, ale také dalšími aspekty, mimo jiné také designem. V tomto workshopu vystoupilo osm přednášejících a i Česká republika měla své zastoupení v prezentaci MUDr. J. Nováka z Fakultní nemocnice Plzeň o významu aerobní kapacity jakožto indikátoru zdraví.

První den kongresu uzavřely tři plenární přednášky: Prof. T. Marshal z USA uvedl dvě velké americké studie dokumentující vysokou citlivost lidského mozku k elektromagnetické radiaci a její účinek na imunitní systém. Druhá přednáška P. Butlera z nakladatelství Springer se týkala publikační činnosti

EPMA, knih *EPMA/Springer book-series* a příspěvků v časopisu *EPMA Journal*. Sekci uzavřel E. Flemyng z Velké Británie, který prezentoval perspektivy *EPMA Journal* z pohledu nakladatele a diskutoval možnost získání impakt faktoru (IF) v následujícím roce 2016.

POTŘEBA ZEFEKTIVNĚNÍ NÁKLADŮ

Druhý den kongresu otevřely plenární přednášky zástupce evropské Iniciativy pro inovativní léčiva IMI 2 (*Innovative Medicines Initiative 2*), která je největším spojením veřejného a soukromého sektoru v Evropě k financování biomedicínského výzkumu – PPP (*Public Private Partnership*) a která úzce spolupracuje s Evropskou komisí a významně napomáhá k formulaci témat a směřování biomedicínského výzkumu v Evropě. IMI 2 disponuje rozpočtem 1,45 mil. € z rozpočtu programu Horizont 2020 a 1,45 mil. € z Evropské federace pro farmaceutický průmysl a asociace (EFPIA – *European Federation for Pharmaceutical Industries and Associations*).

Prof. R. Andrews z USA představil ve své plenární přednášce současný stav chápání PPPM v USA, kde jsou vynakládány enormní částky na zdravotní péči, mnohdy však velmi neefektivně. V závěru přednášky zdůraznil některé aspekty personalizované medicíny jako náklady, efektivnost, dlouhodobé vzdělávání, osobní zodpovědnost a vyběhl k poučení z některých negativních důsledků nesprávného nebo nevědomého pojetí personalizované zdravotní péče v USA. Na závěr J. Flammer a K. Konieczka ze Švýcarska prezentovali praktický příklad „Flammerova syndromu“ jako *lessons for PPPM*.

SPECIALIZOVANÉ SEKCE

Následovaly specializované sekce věnované vybraným onemocněním nebo skupinám onemocnění. Sekce nádorových onemocnění, kde byl prezentován „EPMA position paper in cancer 2015“ shrnující současné znalosti o prevenci, predikci, léčbě, monitoringu a *follow up* nádorových onemocnění s nástinem budoucího možného vývoje zaměřeného na lepší stratifikaci pacientů, využívání vhodných preventivních a prediktivních biomarkerů a optimalizaci léčby. Prof. R. Danesi z Itálie poukázal na ADR (*adverse drug reaction*) nežádoucí účinky léčby u onkologických pacientů a jejich rizika. Z dalších přednášek je možno zmínit genderové aspekty u nádorových onemocnění (dr. R. Bubnova z Ruska) nebo význam molekulárních zobrazovacích metod u časných diagnostiky nádorových onemocnění (dr. G. Vittadini z Itálie).

Ve specializované sekci „Tradiční, komplementární a alternativní medicína“ byl dán prostor dvěma řečníkům, dr. W. Wangovi z Číny a dr. B. Balabánovi z Kanady, k diskusi o nestandardních přístupech v léčbě s využitím konopí.

Sekce vzácných onemocnění se třemi prezentujícími ukázala vzácné choroby jako ideální příklad zapojení do tematiky *big data* a biobank v personalizované medicíně ve smyslu velkého počtu vzácných onemocnění (v současné době je odhad asi 8 tisíc) a nízké incidence. Tuto problematiku prezentovali dr. M. Ozguc z Turecka a dr. M. Kohl z Německa.

Sekce laboratorní medicíny byla silněji zastoupena; vystoupili zde zástupci *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (EFLM) se svou strategií v oblasti PPPM jakožto platformy pro výměnu názorů a zkušeností a pro mezinárodní spolupráci sdružující nejrůznější organizace,

společnosti a sdružení. V této sekci byla Česká republika zastoupena dvěma prezentacemi: „Biobanky – přehled“ doc. J. Kinkorové z LF UK a FN Plzeň a „Nádorové markery v personalizované léčbě onkologických pacientů“ (prof. O. Topolčan a doc. J. Kinkorová z téže instituce).

Specializovaná sekce inovativních technologií zahrnovala sedm multioborových prezentací, které ukázaly, jak nové technologie přispívají k personalizované léčbě. Např. dr. A. Wienhausel z Rakouska představil technologie pro minimálně invazivní diagnostiku, dr. G. Tsangaris z Řecka prezentoval nástroje ve výzkumu biomarkerů. Další řečníci se věnovali inovativním diagnostickým a fyzioterapeutickým přístupem. Zajímavým příspěvkem byla identifikace biomarkerů v slzách (dr. S. Hagan z Velké Británie).

Sekce kardiovaskulárních chorob nabídl přehled současného stavu KV onemocnění a léčebných postupů v Evropě v podání prof. H.-P. Brunnera z Nizozemska, nové metody sledování pacientů a jejich optimální léčby v domácím prostředí s využitím informačních technologií představili dr. S. Bandemer a S. Secer z Německa. J. Polívka z FN Plzeň přednesl sdělení o komplexní péči o pacienta s mozkovou příhodou a přístupu k pacientovi v Česku.

Nejvíce prezentací bylo ve specializované dentistické sekci s celkem 15 přednášejícími, z toho 9 z Ruska, dvěma z USA a následně po jedné prezentaci z Německa, Turecka, Ukrajiny a Estonska. Velká část prezentací byla zaměřena na prevenci, zdravý životní styl a stravu a vliv těchto faktorů na zdraví a nemoci nebo na nové materiály, nanomateriály v zubních náhradách či léčbě.

Rovněž informační a komunikační technologie v PPPM měly svou specializovanou sekci, kde byla hlavní sdělení věnována dvěma projektům předloženým do první výzvy evropského programu „Horizont 2020“, jež nebyly přes vysoké hodnocení přijaty k financování. Koordinátoři obou neúspěšných projektů prezentovali hlavní myšlenky návrhů a skladbu konsorcia, hodnocení Evropskou komisí a zájem tato multidisciplinární konsorcia udržet a připravit s nimi nové projekty ve výzvách na roky 2016 a 2017.

FN Plzeň byla a je partnerem konsorcia s pracovním názvem „INTERACT – chronic“ zaměřeného na *self management* pacienta s chronickými onemocněními. V této sekci vystoupila i koordinátorka části projektu „Human Brain Project“ Dr. Mira Marcus-Kalish z Izraele s návrhem nové ICT platformy a konceptem pro cílenou personalizovanou péči o pacienta.

Poslední specializovanou a silně obsazenou sekci byl diabetes s osmi prezentacemi z USA, Německa a Ukrajiny. Dr. M.S. Mozaffari z USA, představil současný stav diabetu v pojetí PPPM jako světové epidemie a nutnost komplexního multioborového přístupu k jejímu řešení.

Na večerním *gala dinner* byly oceněny práce Ph.D. a pregraduálních studentů, kteří kromě první ceny – možnosti bezplatně publikovat v *EPMA Journal* – získali další hodnotné ceny.

AKTUÁLNÍ ÚKOLY

Poslední den kongresu byl věnován třem plenárním vystoupením. Dr. N. Shapira z Izraele prezentovala zajímavá čísla z dlouhodobém sledování rakoviny prsu v populacích izraelských a muslimských žen. V Izraeli v kontextu životního stylu, středomořské výživy a samotného přístupu k prevenci, časně diagnostice a léčbě je situace výhledově mnohem optimističtější než u žen muslimské populace.

Dr. F. Heemersk z Belgie, technický manažer konsorcia „INTERACT – chronic“ se podělil o své zkušenosti s vedením a prací v konsorciích 7. rámcového programu a nově v konsorciích programu EU „Horizont 2020“, kde působí nejen jako účastník v projektech, ale má také zkušenosti jako jejich hodnotitel.

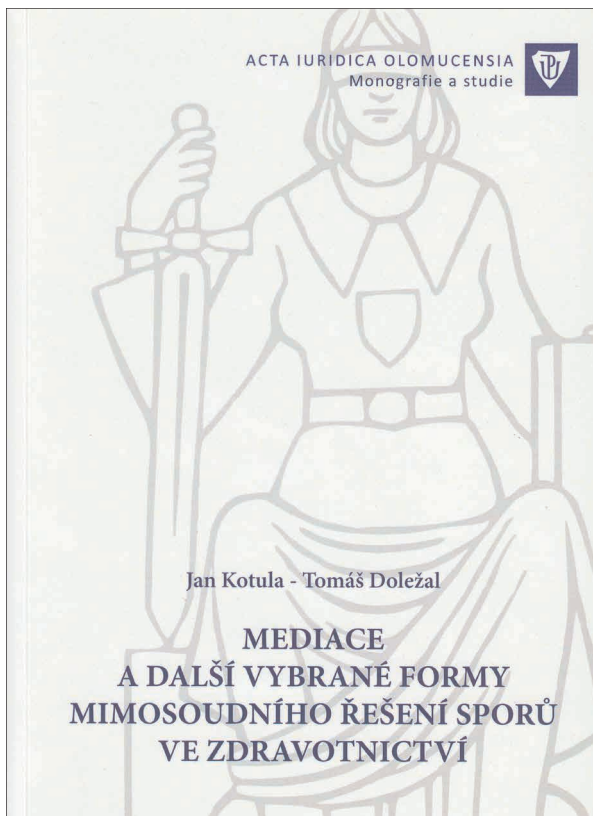
Kongres uzavřela vědecká sekretářka EPMA prof. O. Golubitschaja představením „draftu“ pracovního programu „Horizont 2020“ na roky 2016 a 2017 a vyzvala k identifikaci témat, kde by stávající a nově se formující konsorcia EPMA mohla uspět. Pracovní program Horizont 2020 má jednu oblast SC1 (*Societal Challenge 1 – Health, demographic change and wellbeing*) zaměřenou na biomedicínský výzkum s využitím informačních a komunikačních technologií, ale jsou i další části v programu H2020 jako např. excelentní věda, která je otevřená novým inovativním přístupům v biomedicínském výzkumu a přístupu k pacientovi, a také oblast „Konkurenceschopný průmysl“, kde jsou možnosti uplatnění návrhů s inovativními technickými řešeními se zapojením

malých a středních podniků. Navíc jsou k dispozici i jiné mezinárodní a národní finanční zdroje, s jejichž přispěním nebo jejichž kombinací by bylo možno dosáhnout podpory zajímavých multidisciplinárních projektů v oblasti personalizované medicíny. Aktuálními úkoly jsou nyní identifikace vhodných témat v programu „Horizont 2020“ na nadcházející období, příprava ideálně sestavených konsorcií a samozřejmě úspěšný návrh projektu.

Česko bylo na summitu zastoupeno pětičlennou delegací tvořenou akademickými pracovníky i postgraduálními studenty z LF UK a FN Plzeň. A jaké je postavení České republiky v oblasti personalizované medicíny z pohledu kongresu? Problematika patřící pod společného jmenovatele personalizované medicíny je v ČR řešena v rámci vzdělávacích programů i informovanosti laické i odborné veřejnosti na vysoké úrovni v kontextu Evropy. Vzhledem k nízkému zájmu ovšem máme stále ještě hodně co dohánět. Na druhou stranu navázané spolupráce a pracovní partnerství slibují výraznější zapojení do mezinárodních aktivit v rámci PPPM, a to nejen v Evropě.

Jan Kotula – Tomáš Doležal: Mediace a další vybrané formy mimosoudního řešení sporů ve zdravotnictví

Iuridicum Olomoucense, o. p. s., Olomouc, 2015, 86 s., 1. vydání. ISBN 978-80-87382-72-1.



Publikace dvojice renomovaných autorů je výsledkem projektu „Mediace a odpovědnost ve zdravotnictví“ zaměřeného na využití české právní úpravy mediace jakožto alternativního způsobu řešení sporů mezi poskytovateli zdravotních služeb a pacienty. Autoři jsou pevně přesvědčeni o tom, že spory mezi poskytovateli zdravotních služeb a pacienty je žádoucí primárně řešit mimosoudně. Význam výroku „Nechť rozhodne nezávislý a nestranný soud.“ nikdo nezpochybnuje, stranám sporu vždy zůstane právo na soudní ochranu. Avšak mediace je možnost a způsob, kterým lze smírnou cestou, bez soudu, narovnat mezi stranami to, co je sporné. Je důležité si uvědomit, že v České republice doposud chybí odborná monotematicky zaměřená literatura na problematiku mimosoudního řešení sporů ve zdravotnictví.

Publikace precizně analyzuje spory z újmy na zdraví způsobené při poskytování zdravotních služeb v České republice, perspektivu jejich vývoje, jednotlivé faktory ovlivňující pluralitu sporů, právní úpravu mediace v českém i evropském kontextu, použití dalších alternativních způsobů řešení konfliktů, které český právní řád umožňuje, a přináší ověření správnosti konstatovaných závěrů v rámci komparace s právními řády Velké Británie, Spojených států amerických, Rakouska, Německa a návrhy *de lege ferenda*.

Monografie je rozčleněna do pěti kapitol. První kapitola se věnuje problematice sporů mezi pacienty a lékaři, druhá je zaměřena na alternativní způsoby řešení sporů v České

republice. Třetí kapitola reflektuje mimosoudní řešení sporů z újmy na zdraví způsobené při poskytování zdravotních služeb ve vybraných státech (USA, Velká Británie, Německo, Rakousko). Čtvrtá kapitola obsahuje shrnutí včetně prognózy *de lege ferenda*. Pátá kapitola je závěrečná, odkazující na teze vymezené v úvodu knihy, které byly následně potvrzeny. K silným stránkám publikace patří její celkové zaměření na využitelnost mediace a další vybrané formy mimosoudního řešení sporů ve zdravotnictví včetně prognóz budoucího vývoje, a dále rozsáhlý poznámkový aparát s vlastními překlady textů, které také citují v originále.

Autorům se podařilo vhodnou kombinací metodologických přístupů ověřit správnost níže uvedených tezí:

- V České republice lze předpokládat nárůst počtu sporů z újmy na zdraví způsobené při poskytování zdravotních služeb (zvyšující se informovanost o právu na náhradu újmy na zdraví v případech poskytování zdravotních služeb).
- Narůstající počet advokátů (se specializací na problematiku medicínsko-právních sporů) zlepšuje dostupnost právních služeb pro pacienty.
- Nový občanský zákoník, zejména změny v úpravě promlčení a změny v oblasti rozsahu přiměřeného zadostiučinění za újmu na zdraví, zlepšuje postavení pacienta.
- Mimosoudní řešení sporů z újmy na zdraví způsobené při poskytování zdravotních služeb je vhodnější než soudní řešení.
- Současná právní úprava nepřináší dostatečný rozvoj mimosoudního řešení sporů z újmy na zdraví způsobené při poskytování zdravotních služeb.

Závěrem lze konstatovat, že publikace je zpracovaná na vysoké odborné úrovni a velmi dobře strukturovaná. Z precizní analýzy řešené problematiky vyplývá, že Česká republika stojí na rozcestí mezi dalším nárůstem soudních sporů a možností rozvoje alternativ k soudnímu řízení. Změny v České republice již nastaly, a to v důsledku právního rámce, který vytvořil zákon o mediaci od září 2012 a nový občanský zákoník od ledna 2014. Do legislativních změn je zapotřebí i nadále investovat. Z naší perspektivy autoři výborně poukázali na skutečnost, že na počátku každého významnějšího legislativního počínu by měla být odborná diskuse, což se dotýká i řešené problematiky zakotvené v publikaci.

Společně s autory věříme, že předkládaná publikace bude přínosem v debatě, jak a jakým způsobem lze řešit spory ve zdravotnictví. Přály bychom si, aby se tato výjimečná publikace, která doposud na českém trhu chybí, brzy objevila v hojnějším počtu výtisků na pultech knihkupectví, zkrátka aby si ji akademici nemuseli předávat a rozšiřovat mezi sebou, ale aby byla dostupná širšímu okruhu akademicky vzdělané společnosti.

Publikace byla podpořena z grantu IGA Právnické fakulty Univerzity Palackého v Olomouci č. IGA_PF_2014_004.

Mgr. et Mgr. Pavlína Zimová

Ústav ochrany a podpory zdraví LF MU, Brno

Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví LF OU, Ostrava

Mgr. et Mgr. Silvia Capíková, Ph.D.

Ústav sociálního lékařství a lékařské etiky LF UK, Bratislava

Vyšetřování vraždy novorozence v 17. a 18. století

Alexandra Surá

Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK

Čas. Léč. čes. 2016; 155: 52–53

ÚVOD

Psal se rok 1671, děvče Anna Řehořová šla pro vodu, když ji zastihly porodní bolesti. Porodila sama, bez pomoci druhé osoby, v prasečím chlívě děvčátko. Co se odehrálo, když dítě přišlo na svět, popsala následovně: „Vzala jsem ho po porodu jednou rukou za hlavičku a druhou za krček. Potom sem ho vzala a zavázala do šatu, v tom šatu se ještě hýbalo a potom třikrát hubičkou hnulo a umřelo.“ Mrtvolku novorozence položila na střechu za komín a zakryla kameny. Vražda novorozence dítěte nezůstala utajena a Anna Řehořová stanula před hrdelním soudem pro obvinění ze spáchání *mordu* svého novorozence dítěte (1).

ČIN

Vražda novorozence patřila v raném novověku mezi závažné hrdelní zločiny. Vyšetřování bylo zpravidla zahájeno na základě nálezů tělíčka novorozence (2) nebo podezření, že žena tajně porodila a novorozence dítěte se zbavila (3). Vyšetřování vedl rychtář, který ohledával místo činu, zajišťoval obviněnou, zodpovídal za její věznění, účastnil se výslechů a exekucí (4).

Matka zavraždila své novorozené dítě většinou na místě, kde jej porodila. Místo nálezů tělíčka bylo zpravidla totožné s místem činu nebo bylo poblíž tohoto místa. Úkryt těla většinou souvisel s kondicí ženy po porodu. Je třeba podotknout, že žena vysílena samotným porodem, nebyla schopna ujít větší vzdálenost. Děvečka Kateřina Zarmoucená z Rostoklat, která stanula v roce 1667 před hrdelním soudem v Říčanech, ukryla tělíčko svého novorozence dítěte ve stodole, kde také porodila (5). Kostí dětí Magdaleny N., která v roce 1716 stanula před hrdelním soudem v Prčici, byly nalezeny pod podlahou v komoře jejího hospodáře (6).

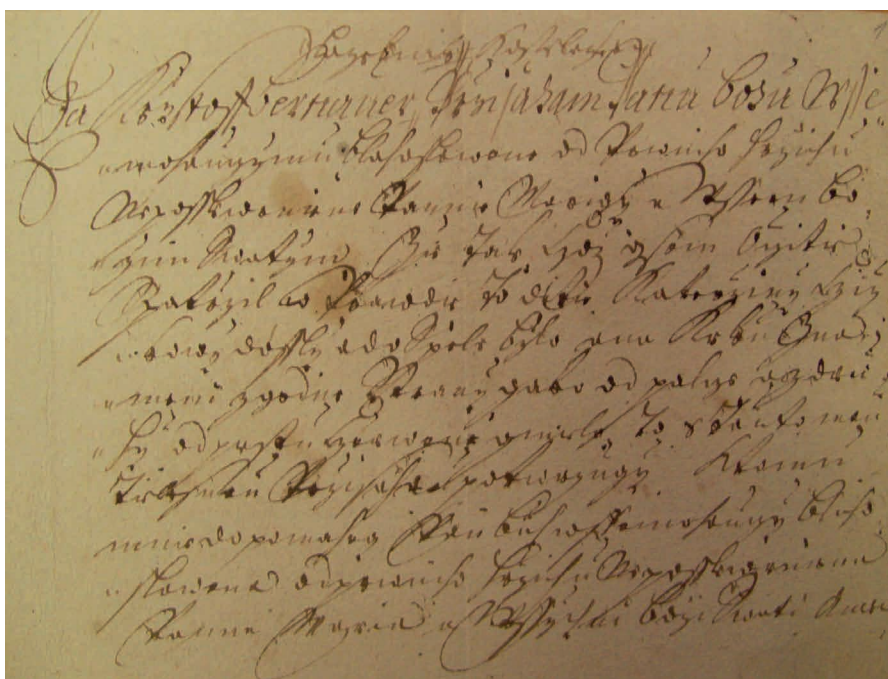
K zamaskování těla byly nejčastěji použity prostředky, které se nacházely v místě či

poblíž místa, na kterém bylo tělo ukryto. Tělíčka novorozenců byla zaházena slámou (5), hlínou (7), roštím (8), kameny (1), hnojem (9) či obilím (10).

OHLEDÁNÍ TĚLÍČKA

Ohledání tělíčka mrtvého novorozeněte prováděl zpravidla přísežný chirurg nebo městský fyzik a porodní bába. Městský fyzik nebo chirurg, který mrtvolku dítěte ohledal, vypracoval písemný posudek (viz obr. 1). Porodní báby většinou vypovídaly pod přísahou a jejich výpovědi byly zaznamenány písařem do soudního protokolu. Osoba, která dítě ohledala, měla za úkol určit, jestli bylo dítě donošené a zralé. Za známky zralosti byly pokládány narostlé vlásky a přítomné nehty na rukou a nohou.

Dále mělo být hodnoceno ošetření pupeční šňůry, zejména zda a čím byla podvázána a jakým způsobem byla oddělena od placenty (zda byla uřezaná, nebo utržená). Pokud byly shledány určité stopy po násilí, měli městský fyzik a porodní bába podat jejich popis. Zda se dítě narodilo živé, či



Obr. 1 Zpráva lékaře, který ohledal tělo mrtvého novorozence Kateřiny Čížkové

mrtvé, bylo v některých případech určováno hydrostatickou docimasí, která spočívala v ponoření plíc novorozence do nádoby s vodou. Pokud plíce plavaly, předpokládalo se, že obsahují vzduch, který dítě vdechlo. Pokud zůstaly ležet na dně, usuzovalo se, že se dítě narodilo mrtvé (4).

DŮKAZNÍ ŘÍZENÍ

Matka dítěte, potenciální pachatelka, obvykle nebyla daleko. Žena vysílána porodem daleko nedošla. Stíhání delikventů bylo úkolem rychtáře, kterému zpravidla pomáhali pověřeni konšelé. Je třeba podotknout, že při takovém nálezu, kterým bylo mrtvé novorozeně, se zpravidla semkla vesnická komunita a spustil se „hon“ na matku dítěte, která byla podezřelá ze spáchání hrdelního zločinu vraždy novorozence či jeho odložení. Matku dítěte prozradily v převážně většině nalité prsy nebo mokrá halena od vytékajícího mléka (5). Bledost, polehávání a zakrvácený šat byly dalšími indikátory, které poukazyvaly na skutečnost, že dotyčná je po porodu (3). Podezření vzbudila také žena, o které se říkalo, že byla těhotná, ale nebyla viděna se žádným nově narozeným dítětem. K prozrazení matky novorozence napomohli rovněž svědci, kteří viděli dotyčnou na místě, kde bylo nalezeno tělíčko novorozence. Po dopadení podezřelý rychtář nechal poslat pro porodní bábu či báby, které dotyčnou *přehledaly*. Ženě byly prohlédnuty zejména prsy, zda jsou *naběhlé*. Důkazem, že se dotyčná nachází po porodu, bylo mléko nebo kolostrum v prsou (5).

Žena, která byla obviněna ze spáchání vraždy novorozence, byla dána do vězení, ve kterém čekala až do vynesení rozsudku. Vražda novorozence byla v raném novověku projednávána u městského hrdelního soudu.

K podání svědecké výpovědi byli přizváni příbuzní obžalované a muž, kterého obžalovaná označila za otce dítěte (pokud se jej podařilo zajistit). Svědčit musel také zaměstnavatel (pán) obviněné a někteří jeho zaměstnanci. Dalšími svědky byli sousedé a lidé z okolí obžalované. Vyšetřující soudci se snažili zjistit, zda okolí vědělo o graviditě obviněné. Při vyšetřování se pátralo, komu se obviněná svěřila se svým těhotenstvím a zda si jejího rostoucího břicha nebo jiných příznaků gravidity někdo všiml. Pokud žena tvrdila, že se dítě narodilo mrtvé, byli nejčastěji svědci (pokud se nacházeli poblíž) dotazováni, zda v inkriminovanou neslyšeli dobu dětský pláč (12).

VÝSLECH A PRÁVO ÚTRPNÉ

Při výslechu obžalované bylo zpravidla zjišťováno, ve které době se svým sexuálním partnerem *obcovala*, kdy ucítila poprvé pohyby (podle pohybů se vypočítávala délka těhotenství) a kdo o jejím těhotenství věděl. Pokud těhotenství tajila, musela obžalovaná žena uvést z jakého důvodu. Dále musela udat, kde a kdy porodila. Pokud se žena přiznala, že své dítě po porodu *zamordovala*, musela popsat, jakým způsobem své novorozené dítě připravila o život (1, 5).

V případech, že se soudu výpověď obžalované zdála neúplná nebo vznikly pochyby ohledně její pravdivosti, byla dotyčná podrobena právu útrpnému. Tortura neboli právo útrpné byl procesní institut, kterým se za pomoci fyzického nátlaku snažil soud přimět vyslychanou osobu k přiznání. Přiznání na mučidlech mělo nejvyšší důkazní hodnotu a bylo pokládáno za korunu důkazů. Způsob útrpných výsledků nebyl až do roku 1707 jednotný. Až Hrdelní řád Josefa I., vyhlášený

roku 1707, definoval povolené způsoby mučení a vzestupně je seřadil od lehčích k těžším stupňům (šněrování rukou, palečnice, španělská bota, závěs za sucha, závěs za použití ohně) (11, 13). Pokud obžalovaná osoba přestála všechny stupně tortury, které jí byly stanovené soudem, a stále trvala na své nevině, byla zproštěna obvinění z vraždy novorozence (13).

ZLOČIN A TREST

Trestem za *mord* (vraždu) novorozence bylo zahrabání zaživa a poté kulem probití srdce odsouzené, tento trest přetrvával do konce 17. století (13, 14). Exekuce stětí mečem s následným zahrabáním a probitím srdce byl určitý projev milosti (4). Oficiálně byl trest stětí s následným zahrabáním uzákoněn až v Hrdelním řádu Josefa I. (11).

Seznam použitých zkratk

SOKA	státní oblastní archiv
MŮ	městský úřad
AM	rchiv města

Literatura

1. SOKA Kolín, fond MŮ Kostelec nad Černými lesy, smolný spis, inv. č. 28, fol. 1v.
2. Např. mrtvolku novorozeného dítěte obžalované Doroty Othmarové našla děvečka. SOKA Praha východ, fond AM Říčany, soudní manuál, inv. č. 14, fol. 72r.
3. Např. obžalovaná z vraždy novorozence Anna Synecká vzbudila ve svém okolí podezření, že se nachází po porodu. SOKA Praha východ, fond AM Říčany, soudní manuál, inv. č. 14, fol. 118r.
4. **Tinková D.** Hřích, zločin, šílenství v čase odkouzlování světa. *Argo*, Praha, 2004, s. 312, 315, 317, 346.
5. Případ Kateřina Zarmoucená. SOKA Praha východ, fond AM Říčany, soudní manuál, inv. č. 10, fol. 19v, 22v, 23r, 26r, v.
6. SOKA Benešov, fond AM Prčice, smolný spis, inv. č. sine, fol. 7v.
7. Např. případ Anna Válková. SOKA Praha východ, fond AM Říčany, soudní manuál, inv. č. 13, fol. 69v.
8. Např. případ Anna Synecká. SOKA Praha východ, fond. AM Říčany, soudní manuál, inv. č. 14, fol. 114v.
9. Anna Palečková nejprve zaházela své ještě živé novorozené dítě hnojem. SOKA Praha východ, fond AM Říčany, soudní manuál, inv. č. 13, fol. 5r; Do hnoje svého novorozence ukryla také Dorota Růžičková. SOKA Praha východ, fond AM Říčany, soudní manuál, inv. č. 11, fol. 112r.
10. Např. případ Dorota Štaštná. SOKA Praha východ, fond. AM Říčany, soudní manuál, inv. č. 15, fol. 210r.
11. **Josef I. římskoněmecký císař.** Nové právo útrpné a hrdelní, pro království České, margrabství Moravské a knížectví Slezské. *Kašpar Jan Kupec z Bilenberku*, Praha, 1708, s. 47–48, 87.
12. Např. případ Kateřina Čížková. SOKA Kolín, fond MŮ Kostelec nad Černými lesy, soudní spis, inv. č. 194, fol. 12v.
13. **Francek J.** Mistři ostrého meče. *Východočeské muzeum*, Praha, 1995, s. 13–14, 28.
14. **Bůžek V.** Člověk českého raného novověku. *Argo*, Praha, 2007, s. 208.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

Mgr. Alexandra Surá, Ph.D.

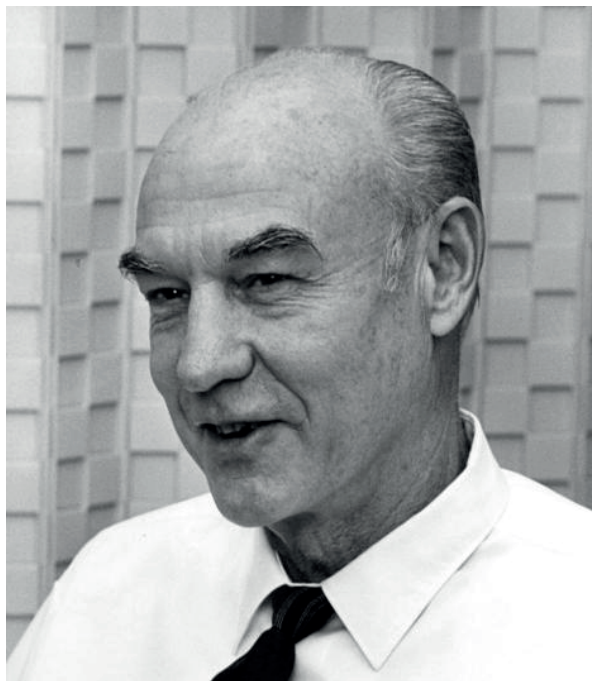
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků
1. lékařské fakulty UK
U Nemocnice 4, 121 08 Praha 2
Tel.: 543 182 697
e-mail: jan.chrastina@fnusa.cz

Roger Wolcott Sperry (1913–1994)

Pavel Čech

Kabinet dějin lékařství 3. LF UK

Čas. Lék. čes. 2016; 155: 54–56



ÚVOD

V roce 1981 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo lékařství tři neurobiologové z amerických univerzit – rodilý Američan Roger Wolcott Sperry, rodilý Kanaďan David Hunter Hubel a rodilý Švéd Torsten Nils Wiesel (1). Následující článek představí životní osudy i objevy prvně jmenovaného.

Roger Wolcott Sperry přišel na svět 20. srpna 1913 v Hartfordu, hlavním městě amerického státu Connecticut (2), jako starší ze dvou synů bankovního úředníka Francis Bushnella Sperryho a učitelky na obchodní škole Florence Kraemer Sperryové (3). Dětství prožil na farmě za městem (4), základní školu vychodil na hartfordském předměstí Elmwood (2). Otec tehdy z veřejné knihovny přinesl *Psychologii* zakladatele tohoto oboru jako vědy Williama Jamese a zvědavý Roger do ní nahlédl poprvé (5). V 11 letech otce ztratil; matka pak oba chlapce vychovávala při práci zástupkyně ředitele školy (3) ve West Hartfordu, kam se osiřelá rodina přestěhovala (6).

Jako sportovec – kapitán školního basketbalového mužstva, hráč baseballu i americké kopané (7) a connecticutský rekordman v hodu oštěpem (6) – vynikal Roger na Střední škole Williama H. Halla ve West Hartfordu (2) i na

Oberlin College v Ohiu (3), kam se v roce 1931 (7) přihlásil s plánem stát se lehkootletickým trenérem (5). Zvolil studium angličtiny (2) a v roce 1935 dosáhl bakalářského titulu (3), svůj životní obor ale mezitím našel hned v první den výuky Úvodu do psychologie vedené průkopníkem fyziologie řeči (7) Raymondem H. Stetsonem (2); v poznámkách z úvodní přednášky (5) zformuloval svůj výzkumný program: „Kde vzniká chování? Co je účelem vědomí?“ (6). Jako Stetsonův asistent (7) pak v roce 1937 obhájil magisterskou práci v oboru psychologie (2).

PRŮKAZ PŘEDURČENOSTI A NEPŘIZPŮSOBIVOSTI MOTORICKÉHO SYSTÉMU

S hlavou plnou problémů paměti, učení a vnímání nastoupil v roce 1938 na Chicagské univerzitě k doktorskému studiu zoologie u Paula A. Weisse (2), tvůrce všeobecně uznávané teorie rezonančního principu vývoje nervové soustavy (8), přesvědčeného o nekonečné tvárnosti funkce mozku, vzájemné zaměnitelnosti nervů a regulaci chování na základě zkušenosti, nikoli dědičnosti (7).

K ověření Weissovy domněnky o účinnosti reedukace po chirurgické záměně svalů či jejich nervů (2) přesazoval Sperry úpony flexorů a extenzorů zadních končetin krysy (*The Functional Results of Muscle Transposition in the Hind Limb of the Rat. J Comp Neurol* 1940; 73: 379–404), zaměňoval jejich inervaci (*The Effect of Crossing Nerves to Antagonistic Muscles in the Hind Limb of the Rat. J Comp Neurol* 1941; 75: 1–19) a posléze do pokusů zahrnul i přední končetiny; přes trpělivé úsilí o reedukaci však výsledkem každého pokusu byla trvalá nepřiměřenost pohybů, nenapravitelná transplantacemi, cvičením ani časem.

Sperry tak ve své doktorské práci (*Functional Results of Crossing Nerves and Transposing Muscles in the Fore and Hind Limbs of the Rat*, Chicago, 1941) Weissovu představu plasticity ústřední nervové soustavy vyvrátil a prokázal předurčenost a nepřizpůsobivost motorického systému.

PŘETOČENÝ OBRAZ SVĚTA

S doktorátem zoologie z Chicaga zahájil v roce 1941 postdoktorské studium selektivního růstu mozkových spojů u psychobiologa a Weissova stoupence Karla S. Lashleye (2) na Harvardově univerzitě a od roku 1942 v harvardském Yerkesově středisku biologie primátů v Orange Parku na Floridě (2).

Na obojživelnících s nervovou soustavou schopnou regenerace zkoumal neuronální specifitu v řadě studií s přetřím zrakového nervu, pootočením oka kolem osy o 180° a po

zorováním, zda se navzdory rotaci oka obnoví po regeneraci normální vidění (což by znamenalo, že přenos obrazu vlákný pokračuje za řezem v přírostlých axonech původně jiných neuronů); Sperry však prokázal, že rotace oka o 180° přetáčí obraz světa vzhůru nohama a v pravolevém převrácení (že tedy obraz je z axonů nějak převáděn do jejich původních pokračování), a to natrvalo, neboť k žádné adaptaci pak nedochází (Effect of 180 Degree Rotation of the Retinal Field on Visuomotor Coordination. *J Exp Zool* 1943; 92: 263–279).

VLIV NA NEUROCHIRURGICKOU PRAXI

Ve válečné práci pro Úřad vědeckého výzkumu a vývoje (2) v letech 1942–1945 svými poznatky o rigidní souvztáženosti vnímání a struktury mozku ovlivnil klinickou praxi neurochirurgie, jež následky nervových poranění řešila až dosud transplantací nervů do antagonistických svalových skupin a snahou o obnovu normální hybnosti přecvičováním s neuspokojivými výsledky (The Problem of Central Nervous Reorganization after Nerve Regeneration and Muscle Transposition. *Q Rev Biol* 1945; 20: 311–369).

V roce 1946 se Sperry vrátil na Chicagskou univerzitu jako *assistant professor* (2). V Ústavu anatomie soustředil pozornost na *corpus callosum* (2), velkou mozkovou komisuru, jíž dosud nerozuměli, ale bez nepříznivých následků ji přetínali Walter Dandy na Univerzitě Johnse Hopkinse pro získání přístupu k nádorům III. mozkové komory a William Van Wagenen v Rochesteru pro léčebný účinek na rezistentní epilepsii, aniž pak Andrew Akelaitis nacházel vliv těchto zákroků na behaviorální, psychologické a kognitivní testy.

Také u Lashleyho, stejně jako předtím u Weisse, měl Sperry ověřit teorii svého supervizora – tentokrát Lashleyho princip ekvipotenciality (tedy vzájemné zastupitelnosti oblastí mozkové kůry). Pod stereomikroskopem pomocí subpiálních řezů, zkratovacích tantalových drátků a izolačních slídových destiček prokázal i Lashleyho omyl a pro anatomii objevil Mountcastleovy sloupce dříve než Mountcastle sám (Visual Pattern Perception Following Sub-pial Slicing and Tantalum Wire Implantations in the Visual Cortex. *J Comp Physiol Psychol* 1955; 48: 50–58, s N. Minerovou a R. Myersem). Každému z obou svých slavných učitelů tak sprovedl ze světa jednu všeobecně uznávanou teorii (9).

SYNDROM ODDĚLENÝCH HEMISFÉR ANEB „DVA SAMOSTATNÉ MOZKY“

1. prosince 1949 (3) se Sperry v kansaské Wichitě (6) oženil s bioložkou Normou Gay Deupreeovou, s níž měl později syna Glenna (1953) a dceru Janeth Hope (1963) (3). Od laboratorních opic užívaných k transplantacím nervů se krátce nato nakazil plicní tuberkulózou; při léčebném pobytu v Saranac Lake (6) v Adirondackých horách pak začal promýšlet koncept mysli a mozku (5), publikovaný o 3 roky později (Neurology and the Mind-Brain Problem. *Am Sci* 1952; 40: 291–312).

Po návratu z léčení získal v roce 1952 současně s hodností *associate professor* (u nás odpovídající docentuře) v oboru psychologie v Chicagu také jmenování přednostou Oddělení nervových chorob a slepoty Národních ústavů zdraví (NIH) v marylandské Bethesda (2), tamní rekonstrukční práce však jeho nástup zdržely. Mezitím dostal nabídku profesury psychobiologie z Kalifornského technologického institutu (Caltech) v Pasadeně, přijal ji (6) a v roce 1954 nastoupil k výzkumu syndromu oddělených hemisfér neboli *split brain*

(2) nejprve (1956) u koček (Relearning Tests for Interocular Transfer Following Division of Optic Chiasm and Corpus Callosum in Cats. *J Compar Physiol Psych* 1956; 49: 529–533, s J. S. Stammem a N. Minerovou), pak (1958) u opic a posléze (1962) u lidí (5) po kallosotomii pro těžkou epilepsii (9).

Zjistil, že mozek s oddělenými hemisférami se chová v mnoha ohledech jako dva samostatné mozky, což skýtá nové výzkumné možnosti (Cerebral Organization and Behavior. *Science* 1961; 133: 1749–1757). Během 60. let ve spolupráci s Josephem E. Bogenem, později studentem Michaellem Gazzanigou a mnoha dalšími soustavně probádal syndrom oddělených hemisfér (8).

K povaze vedení nervů ve vyvíjejícím se či regenerujícím nervovém systému nyní Sperry na základě výsledků svých pokusů (v protikladu k panujícímu mínění o nervech jako nespecifických vodičích přesvědčen, že buňky a vlákna mozku musí nést nějaký druh individuálních identifikačních značek pravděpodobně cytochemické povahy pro vzájemné rozlišování snad až po úroveň jednotlivých neuronů) vypracoval teorii chemoafinity a představil ji v řadě publikací, vrcholící v roce 1963 důležitým článkem (Chemoaffinity in the Orderly Growth of Nerve Fiber Patterns and Connections. *Proc Natl Acad Sci USA* 1963; 50: 703–710).

Po výzkumu na kočkách (1956) a opicích (1958) pak s psychobiologem Michaellem Gazzanigou dovršil studium syndromu oddělených hemisfér u lidí; u každé hemisféry prokázal vlastní vědomí, vnímání, myšlení a paměť, přičemž levá hemisféra dominuje v abstraktním myšlení, v interpretaci symbolických vztahů a v analýze detailů, řeči, psaní, matematice i řízení pohybové soustavy, kdežto pravá nekomunikuje s vnějším světem, nerozumí psanému projevu, adjektivům ani slovesům, sčítá jen do dvaceti a jinak počítat neumí, zato vyniká v konkrétním myšlení, pochopení a zpracování prostorových vjemů, vztahů a změn, jako je vnímání zvuku a hudby i vnímání složitých tvarů (Observations on Visual Perception after Disconnexion of the Cerebral Hemispheres in Man. *Brain* 1965; 88: 221–236, s M. Gazzanigou a J. E. Bogenem. – Language after Section of the Cerebral Commissures. *Brain* 1967; 90: 131–148, s M. Gazzanigou). Sperry objevil, že po přerušení vzájemného spojení obou hemisfér žije postižený jedinec s dvojitým odděleným vědomím (Mental Unity Following Surgical Disconnection of the Cerebral Hemispheres. *Harvey Lect* 1966–1967; 62: 293–323).

VĚDA ZALOŽENÁ NA MRAVNÍCH HODNOTÁCH

Zhoršující se amyotrofická laterální skleróza donutila Sperryho v 70. letech zanechat přednášení a laboratorní práci omezovat ve prospěch převážně filozofické literární tvorby (5). V roce 1976 byl zvolen zahraničním členem londýnské Královské společnosti (8). Tři roky nato dostal Wolfovu cenu za medicínu (3) i Cenu Alberta Laskera za základní lékařský výzkum (8) – dvě významné předzvěsti horké kandidatury ceny Nobelovy; tu potom v roce 1981 získali tři neurobiologové působící na amerických univerzitách a on byl skutečně mezi nimi. Polovina celkového obnosu 182 000 dolarů připadla Rogeru Wolcottu Sperrymu „za jeho objevy týkající se funkční specializace mozkových hemisfér,“ o zbytek se napůl dělili Kanadán David Hunter Hubel a Švéd Torsten Nils Wiesel za objevy týkající se zpracování informace ve zrakové soustavě. Nobelovskou přednášku ve Stockholmu 8. prosince 1981 (Some Effects of Disconnecting the Cerebral Hemispheres.

Science 1982; 217: 1223–1226) za autora přečetl a na slavnosti 10. prosince trojici laureátů švédskému králi představil profesor fyziologie Královského karolinského institutu David Ottoson (1).

V roce 1984 se Sperry vzdal řádné profesury psychobiologie (9) a působil na Caltechu dále jako *professor emeritus* (4). V roce 1989 dostal Národní medaili za vědu (10). Víru, že lidé spojí své kolektivní mysli ke zlepšení kvality života na Zemi i k zajištění holého přežití, vyjádřil mezi úvahami o subjektivní zkušenosti, vědomí a mysli v článku o dopadu a naději kognitivní revoluce (*The Impact and Promise of the Cognitive Revolution*. *Am Psychol* 1993; 48: 878–885). Ani po dvou desetiletích postupující choroby neustával v pilné práci, nepřestal si klást otázky a do posledních dnů před svým skolem na selhání srdce 17. dubna 1994 v pasadenské Huntingtonově nemocnici (10) promýšlel koncepci vědy založené na mravních hodnotách (9).

Literatura

1. Frängsmyr T, Lindsten J. (eds.). Roger W. Sperry. In: Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1981–1990. *World Scientific Publishing Co.*, Singapore, 1993, p. 1–19.
2. Anonym. Roger Wolcott Sperry: Distinguished Scientific Contribution Award. *Am Psychol* 1972; 27(1): 64–69.

3. Sperry RW. Biographical. In: Frängsmyr T, Lindsten J. (eds.). Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1981–1990. *World Scientific Publishing Co.*, Singapore, 1993, p. 7–8.

4. Horowitz NH. Roger Wolcott Sperry.

www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1981/sperry-article.html

5. Puente AE. Roger Wolcott Sperry (1913–1994). *Am Psychol* 1995; 50(11): 940–941.

6. Voneida TJ. Roger Wolcott Sperry. *Natl Acad Sci Biogr Mem* 1997; 71: 315–331.

7. Anonym. Sperry, Roger W[olcott]. In: Moritz C. (ed.). *Current Biography Yearbook*. H. W. Wilson, New York, 1986, p. 545–546.

8. Anonym. Sperry, Roger Wolcott. In: McGraw-Hill *Modern Scientists and Engineers*. Vol. 3. McGraw-Hill, New York, 1980, p. 142–143.

9. Wade N. Roger Sperry, a Nobel Winner For Brain Studies, Dies at 80. *The New York Times* Apr 20, 1994.

10. Cenicerros R. Brain Research Pioneer Sperry Dead at 80. *Pasadena Star-News* Apr 19, 1994.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Pavel Čech

Kabinet dějin lékařství 3. lékařské fakulty UK
Ruská 87, 100 00 Praha 10
e-mail: pavel.cech@lf3.cuni.cz

Zemřel profesor Radomír Čihák



Prof. MUDr. Radomír Čihák, DrSc., emeritní přednosta Anatomického ústavu 1. LF UK, zemřel náhle 9. června 2016 ve věku 88 let. Do širokého povědomí několika generací lékařů se zapsal zejména třídílnou učebnicí anatomie člověka, která vyšla již ve třetím vydání.

Profesor Čihák patří k nejvýznamnějším představitelům pražské anatomické školy. Od promoce v roce 1952 působil v Anatomickém ústavu Fakulty všeobecného lékařství UK. Vedl praktická a pitevní cvičení, přednášel a zkoušel; při

závěrečné rigorózní zkoušce z anatomie vyzkoušel přes 4,5 tisíce mediků. Byl učitelem obětavým, náročným a zpočátku i velmi přísným. Profesorem pro obor anatomie byl jmenován v roce 1973, v letech 1970–1990 byl přednostou Anatomického ústavu a v období 1980–1990 proděkanem fakulty pro zahraniční styky. V roce 1998 byl jmenován emeritním profesorem Univerzity Karlovy.

Těžištěm jeho vědecké práce byla embryologie pohybového systému. Zabýval se především vývojem končetin člověka a našel dosud neznámé vztahy mezi jejich ontogenetickým

vývojem a historickým vývojem končetiny obratlovců. Svě poznatky shrnul do monografie „Ontogenesis of the skeleton and intrinsic muscles of the human hand and foot“ vydané v roce 1972 renomovaným nakladatelstvím Springer.

Profesor Čihák byl vyhledávaným spolupracovníkem ortopedů a chirurgů a spoluautorem nových operačních metod, které vycházely z jeho dokonalé znalosti svalového systému.

Mimořádné jazykové znalosti mu usnadnily rozsáhlé mezinárodní uplatnění. Významně přispěl k rozvoji zahraničních kontaktů československé anatomie a jako člen mezinárodního výkonného výboru se podílel také na tvorbě a aktualizaci mezinárodního anatomického názvosloví.

Se jménem Radomíra Čiháka se při nedávných oslavách 700. výročí narození Karla IV. seznámila v tisku a televizi i široká veřejnost. Jako spolupracovník prof. Emanuela Vlčka se podílel na antropologicko-lékařském zkoumání ostatků Karla IV., které byly exhumovány v roce 1976 před blížícím se 600. výročím jeho úmrtí. Prof. Čihák informoval veřejnost o výsledcích toho studia, které mimo jiné ukázalo, že příčinou císařovy smrti byla zlomenina krčku levé stehenní kosti. Panovník upoutaný na lůžko po několika týdnech v horečkách zemřel zřejmě v důsledku zánětu plic.

Přestože profesor Čihák odešel do důchodu již v roce 1993, do posledních dnů si zachoval duševní svěžest a zájem o obor. Kromě jiného se dlouhá léta podílel na činnosti Univerzity 3. věku 1. lékařské fakulty UK, jak přednáškami, tak i organizačně. Pravidelně docházel do Anatomického ústavu a byl všem nápomocen radou založenou na mnohaletých zkušenostech. Bude nám chybět.

Miloš Grim

Anatomický ústav 1. LF UK

Jubilanti

V červnu 2016 se dožívají významného jubilea následující členky a členové České lékařské společnosti JEP.

90 let

prof. MUDr. Jan Peňáz, DrSc., Brno

85 let

MUDr. Vlasta Čejková, Karlovy Vary
MUDr. Eva Libušová, Havlíčkův Brod
MUDr. Gabriela Picková, Horoměřice
RNDr. Milan Daniel, DrSc., Praha
Jiří Vrchlabský, Dolní Loučky
MUDr. Milan Zajíc, Pelhřimov

80 let

MUDr. Zdenka Krejsová, Karlovy Vary
MUDr. Zdenka Kuželová, Lanžhot
MUDr. Hana Lanská, Karlovy Vary
MUDr. Ludmila Pompeová, Nové Město nad Metují
MUDr. Jitka Ryšánková, CSc., Brno
MUDr. Jiří Horák, Praha
MUDr. Lumír Tauš, CSc., Liberec

75 let

MUDr. Hana Drástová, Praha
MUDr. Jiřina Hrabalová, Kroměříž
Mgr. Rut Cholastová, Holešov
MUDr. Libuše Kuželová, Karlovy Vary
Marie Lorinčíková, České Budějovice
MUDr. Oldřiška Marečková, Ústí nad Labem
MUDr. Marie Moníková, Praha
doc. MUDr. Jana Puchmajerová, CSc., Praha
MUDr. Judit Suchomelová, Dražice
MUDr. Eva Veselá, Náchod
MUDr. Marie Zítková, Praha
prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Praha
MUDr. Jan Dunda, České Budějovice
MUDr. František Filípek, Opava
MUDr. Valdemar Hollay, Mariánské Lázně
MUDr. Vladimír Jelínek, Praha
MUDr. Pavel Kubišta, Litvínov
MUDr. Jan Pávek, Tábor
doc. MUDr. Petr Schneiderka, CSc., Praha
MUDr. Milan Šup, Borovany

V červenci 2016 se dožívají významného jubilea následující členky a členové České lékařské společnosti JEP.

95 let

Dagmar Zunová, Cheb

90 let

prof. MUDr. Jaromír Kolář, DrSc., Praha
prof. MUDr. Rostislav Koďoušek, DrSc., Olomouc
MUDr. Jaroslav Pokorný, Zlín
MUDr. Miroslav Řáda, Nová Ves u Mělníka
doc. MUDr. Zdeněk Trefný, Ph.D., Praha

85 let

MUDr. Josef Dolíhal, Rosice u Brna
doc. MUDr. Jaroslav Šimíček, CSc., Ostrava
MUDr. Quido Kumpel, CSc., Opava

80 let

prof. Ing. Jan Čulík, DrSc., Praha
prof. MUDr. František Fakan, CSc., Plzeň
MUDr. Marta Hašková, Ústí nad Labem
MUDr. Pavel Herzig, Ostrava
MUDr. Jaroslava Kočíčková, Česká Lípa
MUDr. Pavel Pick, Praha
prof. MUDr. Jaroslav Řehůřek, CSc., Brno
Ing. Jana Svobodová, Davle
prof. RNDr. Václav Suchý, DrSc., Brno
Dr. Milada Vykoukalová, Vyškov
MUDr. Milena Wittnerová, Karlovy Vary

75 let

PhDr. Fořtová Vladimíra, Praha
MUDr. Francová Alena, Chotěboř
MUDr. Pavel Hoffer, Pelhřimov
MUDr. Petr Hruza, Trutnov
MUDr. Janovská Anna, Havlíčkův Brod
MUDr. Jermářová Alenka, Brno
MUDr. Jiří Kepák, CSc., Brno
MUDr. Klofandová Karla, Praha
prim. MUDr. Rudolf Mosler, Boskovice
MUDr. Jan Nieslanik, Ostrava
doc. RNDr. Nováková Olga, CSc., Praha
MUDr. Škopková Dana, Praha
MUDr. Šváblová Květa, CSc., Praha
MUDr. Věbrová Ivanka, Brno
MUDr. Velíšková Jana, Olomouc
MUDr. Vltavská Marie, Chrudim
MUDr. Voborníková Jana, Mělník

Gratulujeme!

PŘEDNÁŠKOVÉ VEČERY SPOLKU ČESKÝCH LÉKAŘŮ (ZÁŘÍ – ŘÍJEN 2016)

Přednáškové večery **Spolku českých lékařů** se konají vždy od **17.00 hodin** v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.
Více informací: www.scl-praha.cz

PŘEDNÁŠKOVÝ VEČER CHIRURGICKÉ

KLINIKY 1. LF UK A NNB

19. září 2016

Ojedinelé, specifické operace a péče poskytovaná Chirurgickou klinikou Nemocnice Na Bulovce v Praze

- Fanta J, Horák P, Marvan J. Úspěšné použití ireverzibilní elektroporatizace (Nanoknife) u centrální formy karcinomu plic
- Antoš F, Marx J, Kopic J, Horák P, Fanta J. Hypertermická lavážní chemoterapie pro některé maligní nádory peritonea a pleury
- Šlauf P, Bartoška P, Marvan J. Anální inkontinence – současné zkušenosti a nové perspektivy
- Horák P, Šlauf P, Bartoška P, Fulík J, Vobořil R, Fanta J. Abdominální katastrofy končící „otevřeným břichem“

SKŘIVANŮV VEČER GYNEKOLOGICKO-

-PORODNICKÉ KLINIKY 1. LF UK A NNB

26. září 2016

- Halaška M. Úvod
- Neumannová H. Využití dopplerovského módu v onkologii – kazuistiky našeho pracoviště
- Bolehovská P. Zkušenosti s prvotrimestrálním screenin- gem a detekcí srdečních vad na našem pracovišti
- Dvořák M, Kolářová Z, Bolehovská P. Ruptura dělohy v prvním trimestru – raritní případ porodnické komplikace
- Driák D, Halaška M, Kotoulová M, Bolehovská P. Estetrol a jeho perspektivy v hormonální léčbě
- Pojarová M. Nejčastější příčina bolesti břicha
- Bolehovská P, Driák D. Angiogeneze placenty, IUGR

HOŘEJŠÍHO VEČER ÚSTAVU LÉKAŘSKÉ BIOCHEMIE

A LABORATORNÍ DIAGNOSTIKY 1. LF UK A VFN

3. října 2016

- Hindoš M. Nové metody v diagnostice membranózních nefropatií – protilátky proti fosfolipázovému receptoru A2
- Šárová I, Březinová J, Ransdorfová Š, Zemanová Z, Svobodová K, Michalová K. Dicentrické chromosomy v buňkách kostní dřeně nemocných s akutní myeloidní leukémií
- Vecka M. Analýzy lipidů - nové metody a nové postupy
- Řádek M. Laboratorní diagnostika heparinem indukované trombocytopenie - výhody stanovení průtokovou cytometrií
- Mrázová K. Likvorové kazuistiky
- Adámková V. Nitrobřišní kandidóza – mýtus nebo realita?

WEBERŮV VEČER KARDIOLOGICKÉ KLINIKY IKEM

10. října 2016

Arytmologie současnosti

- Kautzner J. Úvod
- Wichterle D. Nefarmakologická léčba neurokardiogen- ních synkop
- Krebsová A. Úloha genetického vyšetření u pacientů s arytmiickými syndromy
- Čihák R. Renaissance profylaktické (upstream) léčby fibrilace síní?
- Aldhoon B. Katetrizační ablace fibrilace síní v roce 2016:
- Peichl P. Nefarmakologická prevence tromboembolických příhod u fibrilace síní

ZAMRAZILŮV VEČER ENDOKRINOLOGICKÉHO

ÚSTAVU PRAHA

17. října 2016

Štítná žláza

- Bendlová B. Úvodní slovo
- Bendlová B. Přínos molekulární genetiky v diagnostice nádorů štítné žlázy
- Vlček P. Léčba nemocí štítné žlázy radionuklidy
- Vondra K. Štítná žláza a diabetes
- Dvořáková M. Čtvrtstoletí s řešením jodového deficitu
- Novák Z. Co je nového v léčbě endokrinní orbitopatie
- Zamrazil V. Klinická tyreoidologie

ŠIKLŮV VEČER ÚSTAVU PATOLOGIE 1. LF UK A VFN

24. října 2016

Význam imunohistochemických metod v patologii

- Dundr P. Imunohistochemické metody
- Němejcová K. Význam imunohistochemických metod v gynekopatologii
- Bauerová L. Význam imunohistochemických metod v dia- gnostice nádorů neznámého primárního zdroje
- Jakša R. Význam imunohistochemických metod v he- matopatologii
- Gregová M. Význam imunohistochemickým metod v pre- diktivní diagnostice

HRADCŮV VEČER UROLOGICKÉ KLINIKY 1. LF UK A VFN

31. října 2016

Inkontinence moči u dětí a dospělých – novinky v dia- gnostice a v léčbě

- Kočvara R. Úvod
- Zámečník L. Etiologie a epidemiologie inkontinence moči
- Dítě Z. Videourodynamika – moderní diagnostika poruch močení u dětí
- Sobotka R. Urodynamické vyšetření – klinické kazuistiky
- Zachoval R. Farmakoterapie poruch močení
- Hanuš T. Historie a současnost intermitentní katetrizace močového měchýře

KALENDÁŘ ODBORNÝCH AKCÍ – ZÁŘÍ 2016

ODBORNÉ SEMINÁŘE OSPDL ČLS JEP A SPLDD ČR

Poruchy menstruačního cyklu u adolescentních dívek

Termín konání: 1. září 2016

Místo konání: Lékařský dům, Sokolská 31, Praha 2

Pořadatel: Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP

PRACOVNÍ DEN SEKCE TECHNOLOGIE LÉKŮ ČFS

Pokroky v lékových formách

Termín konání: 7. září 2016, 10.00 hod.

Místo konání: areál VFU, Brno

Pořadatel: Sekce technologie léků ČFS ve spolupráci se Vzdělávacím institutem FaF VFU Brno

18. ČESKÁ KONFERENCE KLINICKÉ FARMAKOLOGIE

22. ČESKÁ KONFERENCE TDM

20. ČESKÁ KONFERENCE DURG

Termín konání: 8.-9. září 2016

Místo konání: Parkhotel Congress Center Plzeň, U Borského parku 31

Pořadatel: Česká společnost klinické farmakologie ČLS JEP
www.cskfkonference.cz

PRACOVNÍ SCHŮZE ČSAKI A ČIS

Protiinfekční imunita a očkování

Termín konání: 8.-9. září 2016, 13.00 hod.

Místo konání: Kongresové centrum Vavruška (palác Charitas), Karlovo náměstí 5, Praha 2

Pořadatel: Česká společnost alergologie a klinické imunologie ČLS JEP

SYMPOZIUM KLINICKÉ BIOCHEMIE FONDS 2016

Termín konání: 11.-13. září 2016

Místo konání: aula Univerzity Pardubice

Pořadatel: Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP; STAPRO, s. r. o.
www.symposiumfons.cz

42. ČESKO-SLOVENSKÝ CHIRURGICKÝ KONGRES

Onkochirurgie, metabolická chirurgie, sepse, úrazová chirurgie, sekce sester

Termín konání: 15.-16. září 2016

Místo konání: Orea Hotel Pyramida, Praha 6

www.chirurgie.cz

PRACOVNÍ DEN REVIZNÍHO LÉKAŘSTVÍ

Problematika zdravotní péče v PZSS

Termín konání: 15. září 2016

Místo konání: Lékařský dům, Sokolská 31, Praha 2

Pořadatel: Společnost revizního lékařství ČLS JEP

27. PEČENKOVY EPIDEMIOLOGICKÉ DNY

Termín konání: 21.-23. září 2016

Místo konání: hotel Flora, Olomouc, Krapkova 439/34

Pořadatel: Společnost pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP

www.pecenkovydney2016.bpp.cz

VI. KONGRES SLOVENSKÝCH A ČESKÝCH PEDIATRICKÝCH GASTROENTEROLOGŮV

Termín konání: 22.-24. září 2016

Místo konání: hotel Mikádo, Nitra, Hollého 11

www.amedis.sk

XV. MR KURZ

MR zobrazování centrálního nervového systému: fyzikálně-technické základy, strategie vyšetření, interpretace nálezů a optimalizace vyšetřovacích protokolů

Termín konání: 22.-24. září 2016

Místo konání: hotel Myslivna, Brno

Pořadatel: Radiologická klinika LF UK a FN Brno, MR sekce Radiologické společnosti ČLS JEP

XIV. BRNĚNSKÉ DNY PRAKTICKÉHO LÉKAŘSTVÍ

Psychosomatické a somatopsychické problémy v ordinaci praktického lékaře z multioborového pohledu

Termín konání: 23.-24. září 2016

Místo konání: Masarykova univerzita, aula Univerzitního kampusu Bohunice, Kamenice 5, Brno

Pořadatel: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
<http://is.muni.cz/obchod/fakulta/med/konference>

24. SEVEROČESKÁ IMUNOLOGICKÁ KONFERENCE

Imunologie a hematologie

Termín konání: 23.-24. září 2016

Místo konání: Severočeské divadlo v Ústí nad Labem, Lidické náměstí

Pořadatel: Česká společnost alergologie a klinické imunologie ČLS JEP