

# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 145  
2006, č. 12, s. 893–972  
CLC EAL 145 (12)  
893–972 (2006)

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

ROČNÍK 145 / 2006, č. 12

## VEDOUcí REDAKTOR

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

## REDAKČNÍ RADA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.*  
II. interní klinika LF UK a FN  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

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

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

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

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

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

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

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

*Doc. MUDr. Petr Smolík, CSc.*  
Psychiatrická klinika LF UK a VFN  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

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

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

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

## KONZULTANTI

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

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

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

## OBSAH

## Aktuální téma

<i>Blahoš J.</i> : Úloha ČLS JEP v odborném hodnocení programových projektů Interní grantové agentury MZ (IGA MZ) .....	895
<i>Brdička R., Hradil R., Kozák L., Macek M. jr., Habart D.</i> : Genetické databáze Když už nemůžeme být první, ať nejsme alespoň poslední .....	897

## Přehledové články

<i>Jerie P.</i> : Milníky kardiiovaskulární terapie: I. Salicyláty a aspirin .....	901
<i>Achiemere G.</i> : Vyšetření vestibulárního systému u roztroušené sklerózy .....	905
Komentář <i>Havrdová E.</i> .....	907
<i>Kalvač Z., Drbal C., Zavázalová H., Šnejdrlová M., Ondrušová J.</i> : Geriatrický pohled na zdraví a nemocnost ve stáří – změna paradigmatu? .....	909
<i>Nešpor K., Csémy L.</i> : Psychotropní účinky tělesné aktivity .....	916

## Původní práce

<i>Bavor P.</i> : Novinky v paratyroidální chirurgii .....	918
Komentář <i>Dvořáková M.</i> .....	921
<i>Zeman M., Vecka M., Stopka P., Zahin M., Tvrzická E., Staňková B., Vařeka T., Janíková L., Žák A.</i> : Oxidační stres, inzulinová rezistence a endoteliální dysfunkce v průběhu léčby hyperlipidémie .....	923
<i>Ščudla V., Píka T., Budíková M., Ordeltová M., Minařík J., Zemanová M., Bačovský J., Srovnalík K., Česká myelomová skupina</i> : Příspěvek k hodnocení vztahu angiogenních cytokinů a vybraných biologických ukazatelů k prognostickým faktorům mnohočetného myelomu .....	929
<i>Žejglicová K., Kratěnová J., Malý M., Kubínová R.</i> : Výskyt rizikových faktorů chronických neinfekčních onemocnění včetně faktorů socioekonomických u městské populace České republiky středního věku – výsledky studie HELEN .....	936
<i>Zahin M. S., Kocík M., Goričan K., Veiser T., Humhal J., Večeřová A., Žák A.</i> : Tako-tsubo kardiomyopatie – naše zkušenosti a přehled aktuálních poznatků .....	943

<i>Slováček L., Slováčková B., Jebavý L.</i> : Zdravotní a psychosociální aspekty kvality života nemocných s akutní myeloidní leukémií po autologní transplantaci periferních kmenových buněk .....	949
Komentář <i>Honzák R.</i> .....	953
<i>Tichý J.</i> : Vír vlasů – geneticky vázaný jev při vyšetřování fenotypu praváctví a hemisferální dominance .....	955

## Kazuistika

<i>Nevoralová Z.</i> : Dermatofytózy přenosné ze zvířat .....	959
---	-----

## Speciální sdělení

<i>Kopřiva J.</i> : Směrnice OPTA pro léčbu renální anémie na internetu .....	963
<i>Nešpor K., Csémy L.</i> : Léčba a prevence poruch působených alkoholem a medicína založená na důkazech .....	964

## Sjezdy

<i>Králiková E.</i> : Světová konference Tabák NEBO zdraví .....	965
--	-----

## Diskuzní příspěvek

<i>Svačina Š.</i> : Není nic lepšího než impakt faktor a citační ohlas .....	966
Komentář <i>Kukla L.</i> .....	967
<i>Špála M.</i> : Na závěr letošní diskuze o významu i základnostech impakt faktorů při hodnocení publikační činnosti .....	967

## Zprávy

<i>Osobní zprávy</i> .....	972
----------------------------	-----

## Knihy

<i>Nejvýznamnější osobnosti pražské lékařské fakulty</i> .....	975, 954
--	----------

<i>Jirásek V.</i> : František Heřmanský .....	976
---	-----

## CONTENTS

(No. 12, 1\* December 2006) Journal of Czech Physicians

## Topic

<i>Blahoš J.</i> : The Role of CLS JEP in the Specialized Evaluation of Programme Projects for the Internal Grant Agency of the Ministry of Health (IGA MZ) ...	895
<i>Brdička R., Hradil R., Kozák L., Macek M. jr., Habart D.</i> : Genetic Databases. Even if we were Not the First Ones, at Least Let us Not be the Last .....	897

## Review Articles

<i>Jerie P.</i> : Milestones of Cardiovascular Pharmacotherapy: Salicylates and Aspirin .....	901
<i>Achiemere G.</i> : Examination of the Vestibular System in Multiple Sclerosis .....	905
Komentář <i>Havrdová E.</i> .....	907
<i>Kalvač Z., Drbal C., Zavázalová H., Šnejdrlová M., Ondrušová J.</i> : Geriatric View on the Health and Disease in Old Age – Changes in the Paradigm? .....	909
<i>Nešpor K., Csémy L.</i> : Physical Activity and Mental Health .....	916

## Original Articles

<i>Bavor P.</i> : News in Parathyroid Surgery .....	918
Komentář <i>Dvořáková M.</i> .....	921
<i>Zeman M., Vecka M., Stopka P., Zahin M., Tvrzická E., Staňková B., Vařeka T., Janíková L., Žák A.</i> : Oxidation Stress, Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction During the Treatment of Hyperlipidaemia .....	923
<i>Ščudla V., Píka T., Budíková M., Ordeltová M., Minařík J., Zemanová M., Bačovský J., Srovnalík K., Česká myelomová skupina</i> : Contribution to the Evaluation of the Relationship Between Angiogenic Cytokines, Selected Biological Parameters and Prognostic Factors in Multiple Myeloma .....	929
<i>Žejglicová K., Kratěnová J., Malý M., Kubínová R.</i> : Incidence of Risk Factors of Chronic Non-infectious Diseases Including Socioeconomic Factors in the Urban Middle Age Population in the Czech Republic – Results of HELEN Study .....	936
<i>Zahin M. S., Kocík M., Goričan K., Veiser T., Humhal J., Večeřová A., Žák A.</i> : Tako-tsubo Cardiomyopathy – Our Experience and Review of Current Knowledge .....	943

<i>Slováček L., Slováčková B., Jebavý L.</i> : Healthy and Psychosocial Aspects of Quality of Life in Patients Undergoing Autologous Progenitor Stem Cell Transplantation .....	949
Komentář <i>Honzák R.</i> .....	953
<i>Tichý J.</i> : Hair Whorl-A Genetically Bound Phenomenon in Testing of Right-handedness and Hemispheric Dominance .....	955

## Case Reports

<i>Nevoralová Z.</i> : Dermatophytoses Transmitted from Animals .....	959
---	-----

## Special Articles

<i>Kopřiva J.</i> : OPTA Directive for the Treatment of Renal Anaemia at Internet ...	963
<i>Nešpor K., Csémy L.</i> : Treatment and Prevention of Alcohol-related Problem and Evidence Based Medicine .....	964

## Congresses

<i>Králiková E.</i> : World Conference Tobacco or Health .....	965
--	-----

## Discussion

<i>Svačina Š.</i> : There is Nothing Better Than Impact Factor and Citation Rate ...	966
Komentář <i>Kukla L.</i> .....	967
<i>Špála M.</i> : Closing Remark to This Year's Discussion on the Significance of Impact Factor for the Evaluation of Publication Activity .....	967

## News

<i>Personal News</i> .....	972
----------------------------	-----

## Books

<i>The Most Eminent Personalities of the Prague Medical Faculty</i> .....	975, 954
---	----------

<i>Jirásek V.</i> : František Heřmanský .....	976
---	-----

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2006

## ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

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

Rozšiřuje: V České republice Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, do zahraničí (kromě SR) – Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O. Box 2, 142 01 Praha 4, ve Slovenské republice Mediaprint Kapa Pressegross, a.s. oddelenie inej formy predaja - P.O. BOX 183, Vajnorská 137, 831 04 Bratislava, tel.: 02/444 588 21, fax: 02/444 588 19, e-mail: predplatne@abompkapa.sk.  
Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1152 Kč (1560 Sk), jednotlivé číslo 96 Kč (130 Sk).

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

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz  
Registrační značka MK ČR E 77.

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

Rukopis předán do výroby dne 29. 9. 2006. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k jejich užití. Otiské příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s. r.o., U Kněžské louky 2124/53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342-3, fax: 284 820 966, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

## AKTUÁLNÍ TÉMA

## Úloha ČLS JEP v odborném hodnocení programových projektů Interní grantové agentury MZ (IGA MZ)

Blahoš J.  
ČLS JEP

Ve smyslu příkazu ministra zdravotnictví č. 16/2006 ze dne 22. března 2006 dochází k některým úpravám pravidel IGA MZ. Nadále platí, že IGA MZ je poradním sborem MZ pro oblast zdravotnického výzkumu a vývoje a plní funkci odborného poradního orgánu pro hodnocení návrhů projektů přijatých do veřejné soutěže ve výzkumu a vývoji. Je základním nástrojem MZ pro oblast hodnocení programového financování výzkumu a vývoje ve smyslu zákona č. 130/2002 Sb., o podpoře výzkumu a vývoje z veřejných prostředků a rovněž plní funkci odborného hodnotícího orgánu pro hodnocení průběhu a výsledků řešení projektů výzkumu a vývoje.

**Posláním IGA MZ** je podílet se na koncepci výzkumu a vývoje MZ a jejich realizaci, realizaci programů v působnosti MZ a na dalších aktivitách výzkumu a vývoje, nezahrnutých do Národního programu výzkumu. Podílí se na realizaci priorit výzkumu formou zabezpečení části Národního programu výzkumu, spadajícího do působnosti MZ a národní politiky výzkumu a vývoje České republiky v souladu s mezinárodními smlouvami a na kontrole její realizace. Podílí se na přípravě právních předpisů výzkumu a vývoje, na veřejné soutěže ve výzkumu a vývoji na poskytnutí účelové podpory IGA MZ z rozpočtové kapitoly MZ a dále na mezinárodní spolupráci České republiky ve výzkumu a vývoji, zejména v oblasti Evropského společenství.

IGA MZ podporuje řešení programových projektů orientovaného, aplikovaného výzkumu a vývoje, v souladu s Národní politikou výzkumu a vývoje České republiky, tj. programových projektů řešených za účelem získání nových poznatků směřovaných ke specifickému, předem stanovenému praktickému cíli s danou aplikací výsledků ve zdravotnictví. Nepodporuje průmyslový výzkum a vývoj nových zlepšených výrobků, technologií, systémů a služeb včetně pořízení a ověření prototypů, poloprovozních nebo předváděcích zařízení, které jsou určeny k podnikání.

**Základním kritériem hodnocení návrhů a stanovení pořadí projektů** je odborná způsobilost řešitelského týmu, hodnocená především výší součtu impakt faktorů, odborných publikací (původních článků), publikovaných řešitelem (vždy) a spoluřešiteli a prvními dvěma odbornými spolupracovníky, za období posledních čtyř let. Pokud je tento součet roven nule, účelová podpora nesmí být udělena, pokud se nejedná o veřejnou zakázku ve výzkumu a vývoji pro potřeby poskytovatele MZ ČR, který je jediným uživatelem jejího výsledku. IGA MZ má i kontrolní činnost průběhu řešení projektů (průběžných a závěrečných zpráv). Jako splněný je hodnocen pouze ten programový projekt, který je ukončen publikací alespoň v jednom odborném časopise s impakt faktorem větším než 0,1 s uvedenou dedikací IGA MZ.

Zdrojem **finančních prostředků IGA MZ** jsou účelové finanční

prostředky z veřejných prostředků a dary a příspěvky poskytované fyzickými a právnickými osobami z tuzemska a ze zahraničí. Finanční prostředky jsou využívány k naplnění poslání IGA MZ a jsou spravovány podle příslušných zákonů a předpisů a jsou soustředěny na účtech vedených MZ.

**Orgány IGA MZ** jsou:

1) *Správní rada*, její předsednictvo a čestné předsednictvo, dále *Vědecká rada*, *předsednictvo Vědecké rady* a *výkonný sekretariát IGA MZ*.

2) Odbornými poradními orgány IGA MZ jsou *oborové komise IGA (OK VR IGA)*, které tvoří vědeckou radu IGA MZ.

3) Organizační a administrativní činnost IGA zajišťuje *výkonný sekretariát* – tvořený zaměstnanci odboru vzdělávání a vědy (VZV) MZ a *právníká osoba*, kterou si MZ na základě obchodní veřejné soutěže smluvně najímá.

**Úloha ČLS JEP** spočívá především v činnosti Vědecké rady IGA MZ (VR) a v předsednictvu VR (PVR) jako nejvyššího odborného hodnotícího orgánu.

VR IGA má nejméně tolik **členů**, kolik je ustanoveno oborových komisí VR IGA MZ. **Předsedou** PVR je vždy předseda ČLS JEP, který řídí činnost PVR IGA MZ. Je odpovědný Správní radě IGA (SR IGA) za činnost VR IGA a odpovídá za výkon činností nezbytných pro plynulý chod VR IGA mezi jejími jednáními. Na výzvu ministerstva zdravotnictví se zúčastňuje projednávání otázek souvisejících s činností VR IGA na Ministerstvu zdravotnictví eventuálně v dalších institucích. **Místopředsedou** PVR je vždy předseda Vědecké rady ČLK. Místopředseda či jím pověřený člen zastupuje předsedu v době jeho nepřítomnosti.

Předseda a místopředseda PVR IGA mají právo na úhradu nutných výdajů účelně vynaložených v přímé souvislosti s výše uvedenou funkcí.

Oborové komise VR IGA zřizuje a ruší ministerstvo zdravotnictví. OK mají minimálně 5, maximálně 11 členů.

OK 1 Kardiologické a cerebrovaskulární choroby,

OK 2 Výživa, metabolické a endokrinní choroby, vnitřní prostředí

OK 3 Onkologie

OK 4 Chirurgické obory

OK 5 Pediatrie a genetika

OK 6 Neurologie, psychiatrie, psychologická a sociální problematika

OK 7 Gynekologie a porodnictví

OK 8 Infekční choroby, mikrobiologie, epidemiologie, imunologie

OK 9 Zdraví a životní podmínky

OK10/I Ostatní lékařské obory I (zahrnující gastroenterologii,

hematologii, nefrologii, patologii, revmatologii)

OK10/II Ostatní lékařské obory II (zahrnující dermatologii včetně venerologie, oftalmologii, ORL, sexuologii, stomatologii, zobrazovací obory vč. telematiky)

OK 11 Farmakologie a farmacie

OK 12 Ošetrovatelství, zdravotnické systémy a informatika.

Člen OK VR IGA je jmenován a odvoláván ministrem zdravotnictví na základě návrhů právnických osob zabývajících se aplikovaným výzkumem a vývoje (s výjimkou průmyslového), a to zejména České lékařské společnosti J. E. Purkyně, České lékařské komory a dále pak organizací výzkumné základny MZ, fakultních nemocnic a zdravotních Ústavů a krajských hygienických stanic, vysokých škol, Akademie věd ČR aj. a poskytovatele.

Vědecký tajemník pravidelně 1x ročně vyzve relevantní subjekty k zasílání návrhů členů OK VR IGA tak, aby nejpozději k lednu běžného roku obdrželi noví členové jmenovací dekrety a mohli zahájit činnost. Současně zajistí odvolání členů OK, kteří svou činnost v OK končí. Ministr zdravotnictví rozhoduje o jmenování členů OK VR IGA tak, aby byly pokud možno proporcionálně zastoupeny publikačně aktivní vědecké týmy výše uvedených subjektů s přihlédnutím k dalším aspektům, zejména regionálním, etickým, specializačním a bylo zohledněno i hledisko genderové. V každé OK VR IGA však musí být zastoupeni dva členové odborně příslušných společností ČSL JEP a dva zástupci ČLK.

Funkční období člena je maximálně čtyřleté, znovu může člen tuto funkci, pokud je opakovaně navržen, vykonávat až po uplynutí 4 let. Každoročně je obměněna čtvrtina členů OK VR IGA.

Členství v OK je nezastupitelné. Člen se osobně účastní jednání OK a aktivně se podílí na její činnosti. Člen vystupuje při jednání OK vždy nezávisle, svým jménem a vyjadřuje své osobní stanovisko, má právo na úhradu nutných výdajů účelně vynaložených v přímé souvislosti s uvedenou funkcí. Člen má právo na finanční odměnu za práci v OK VR IGA MZ.

**Sekretariát a vědecký tajemník VR IGA:**

Výkon sekretariátu, tj. administrativně organizační činnosti pro VR IGA MZ, zajišťuje VZV, resp. právnícká osoba, kterou si MZ na základě obchodní veřejné soutěže smluvně najímá; funkci vědeckého tajemníka zajišťuje jeden ze zaměstnanců VZV jmenovaný příslušným náměstkem ministra zdravotnictví.

Sekretariát připravuje podklady pro práci VR IGA MZ včetně harmonogramu její činnosti a zprostředkovává styk OK VR IGA MZ s PVR a SR IGA MZ a ministerstvem a případně s dalšími institucemi. Na pokyn ředitele VZV nebo předsedy PVR IGA rozesílá pozvánky na jednání VR IGA (písemně či elektronicky), nejpozději 5 kalendářních dní před jednáním VR IGA. Pro jednání VR IGA připravuje podkladové materiály, zpracovává zápis z jednání, zajistí jeho verifikaci předsedou VR IGA a po schválení zápisu ho do 14 dnů rozešle všem členům VR IGA.

Vědecký tajemník, resp. smluvní právnícká osoba odpovídá za přenos informací a organizačně administrativní činnosti související s činností VR IGA a za přenos informací mezi ní a ministerstvem, za formální správnost zápisů z jednání VR IGA, za uchování písemností.

Vědecký tajemník se povinně účastní jednání PVR IGA MZ. Vědecký tajemník není členem VR IGA MZ.

Předseda, všichni členové VR IGA a pracovníci výkonného

sekretariátu, resp. smluvní právnícké osoby se řídí při své činnosti zásadou objektivnosti, nepodjatosti a důvěrnosti dle platných norem a v tomto duchu podepisují Čestné prohlášení.

Jednání OK VR IGA jsou neveřejná.

Předsednictvo VR a OK VR IGA nemají rozhodovací pravomoc a veškeré výsledky hodnocení a kontroly předkládají MZ prostřednictvím SR IGA formou doporučených návrhů.

Zásady jednání PVR IGA MZ se řídí příslušným článkem jednacího řádu VR IGA MZ.

## KOMENTÁŘ

Předsednictvo ČLS JEP vzalo na vědomí úlohu ČLS JEP při plnění požadavků na činnost VR IGA. Je přesvědčeno, že její široká členská základna se svými 106 odbornými společnostmi může být prospěšná pro udržení odborné kvality práce jednotlivých OK. V minulosti se dále ukázalo, že je vždy ochotna zprostředkovat i požadavky a připomínky odborných společností, které nejsou organizačními složkami ČLS JEP. Za účelné považuje i spolupráci s Vědeckou radou ČLK. Pokryje se tak prakticky celá lékařská obec v České republice.

Předsednictvo pověřuje předsedu ČLS JEP, aby jako předseda VR IGA dbal kromě odborného hlediska i na dodržování etických zásad výzkumu a vývoje ve smyslu relevantních přijatých deklarací (např. Helsinské deklarace WMA).

Při rozhodování přidělení účelové podpory IGA na řešení projektů je pochopitelný předpoklad publikace výsledků v odborných časopisech s impakt faktorem větší než 0,1. V budoucnu bude nutno zamyslet se, jakým způsobem ošetříme možnost účasti v soutěži IGA pro ty řešitele, kteří předkládají návrh projektů zahrnující např. problematiku českého zdravotnictví a jeho organizace, a kde publikace v časopisech s IF není pravděpodobná.

Domnívám se dále, že k přispění k širší informovanosti o získaných poznatcích výzkumných projektů bude vhodné navázat na tradici zveřejňování výsledků v ČLČ, a to nejen prioritních výsledků, jejichž autoři jsou nominováni na cenu ministra zdravotnictví, nýbrž i ostatních výsledků. Předsednictvo doporučuje dále uvážlivě hodnotit návrhy mladých výzkumníků, a to v pozitivním smyslu. Jisté je, že podpora vědecké práce, podpořená grantem, má předpoklad stát se stimulem k další vědecké činnosti. Hodnotitelé i oponenti však musí být přesvědčeni, že jde o projekt dobře promyšlený po všech stránkách. Podporou ke kladnému zhodnocení mohou být i dřívější publikace uchazeče (uchazečů) v odborných časopisech, v nichž práce procházejí oponenturou (nikoli tedy v komerčních časopisech či pouze přednášky či abstrakta).

VR IGA má jistě dostatečné zkušenosti k posuzování žádostí z odborného hlediska a se zhodnocením předpokládané kvality výsledků. Výchozím materiálem k hodnocení jednotlivých projektů má k dispozici dva oponentské posudky, které mohou sloužit jako předmět k diskusi.

Předsednictvo doporučilo, aby stručný přehled role ČLS JEP v úpravě činnosti VR IGA a novelizovaný přehled její činnosti byl publikován v Revue ČLS JEP a v prezidiálních časopisech ČLS JEP.



## AKTUÁLNÍ TÉMA

## Genetické databáze

### Když už nemůžeme být první, ať nejsme alespoň poslední.

Brdička R., <sup>1</sup>Hradil R., <sup>2</sup>Kozák L., <sup>3</sup>Macek M. jr., Habart D.

*Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha*

*<sup>1</sup>Kriminalistický ústav, Praha*

*<sup>2</sup>Centrum molekulární biologie a genové terapie FN, Brno*

*<sup>3</sup>Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN, Praha*

## SOUHRN

Existence genetických databází závisí na vytvoření vhodného zákonného rámce pro jejich vznik a používání. Jsou velice potřebné jak z hlediska rozvoje zdravotní péče, tak pro vzrůst nákladů spojených se zbytečným opakováním často nákladných vyšetření, které může účinným způsobem omezit. S postupem personalizace medicíny bude nezbytnost jejich vytvoření na nás dopadat se vzrůstající naléhavostí a opožděný vznik potřebných pravidel může představovat značnou i mezinárodní komplikaci. Z již existujících úprav souvisejících s ochranou osobních údajů je zřejmě nejmodernější přístup Estonska, které klade důraz spíše na obranu před zneužitím osobních údajů než na omezování jejich vzniku a uchovávání. Méně progresivní byl přístup EU, kterého se zatím přidržuje i Česká republika. Již dnes existujícím databázím pacientů vzniklým v rámci dispenzarizace a „privátním“ genovým bankám zakládaným k výzkumným účelům chybí obecně platná pravidla, kterými by se jejich správci mohli řídit. Jediným majákem může být zákon na ochranu osobnosti a občanský zákoník.

**Klíčová slova:** genetické databáze, genové banky, personalizace medicíny, dispenzarizace, zájmová sdružení pacientů, informovaný souhlas, zákon na ochranu osobnosti, občanský zákoník.

## SUMMARY

*Brdička R., Hradil R., Kozák L. et al.: Genetic Databases. Though we were Not the First Ones, at Least Let us Not to be the Last*

One of the most necessary tools of today's medical care is the well working database of personal genotypes. It could effectively reduce the increasing expenses because many of the genetic testing could be done only once a life. Any delay in establishing such database would bring not only internal, but also across-border complications due to internationalization of the genetic services. The most modern approach has been applied by the laws which put stress more against abuse than on collecting data. European laws including the Czech Republic seem to be much less progressive. General rules for data storage, and gene banking are still missing in the Czech Republic.

**Key words:** genetic data storage, gene banks, personalised medicine, civil code, patients' dispensaries, informed consent.

*Br.*

*Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 897-900.*

Začneme několika řečnickými otázkami. Máme si založit genetickou databázi osob žijících v České republice? Proč a na jakém principu? Podíváme-li se kolem sebe, zjistíme, že některé státy to již učinily. Výhoda existence genetických databází je především v tom, že určení genotypu jako celoživotního znaku není třeba provádět opakovaně, ale v podstatě stačí jednou za život, stejně jako určení krevní skupiny. Pokud existuje databáze takovýchto informací, není třeba vyšetření, která ostatně nejsou z nejlacinějších, opakovat při každém vstupu pacienta do zdravotního zařízení – pokud takovou informaci pro svou práci toto zařízení potřebuje a je dosažitelná.

Otázka získávání informací o osobách, jejich uchovávání a uvolňování je stejně jako mnoho dalších pravidel lidského spolunažívání zodpovídána z mnoha pohledů a je někdy spojena se spoustou pokryteckých odpovědí. Zdravotnické informace můžeme rozdělit do dvou značně odlišných kategorií: A) na informace s trvalou platností a B) informace s dočasnou platností.

#### Mezi informace s trvalou platností patří především informace genetické – informace o struktuře našeho genomu.

Ať je získáme v kterémkoliv období lidského života, zůstávají platné až do jeho konce, dokonce mají zásadní význam i pro potomky, nehledě na příbuzné. Mají dokonce význam populační a epidemiologický. V tom se liší od informací, které poskytují jiné obory medicínského vyšetřování, např. klinická biochemie, hematologie, mikrobiologie atd., jimiž poskytované nálezy mají většinou dočasnou platnost.

V současnosti vzniká genetických informací velké množství a možnosti genetického testování se zdokonalily natolik, že již dnes, pokud jsme tak neučinili včera, musíme uvažovat o tom, jak s nimi máme nakládat. Není to otázka zcela nová, ale v poslední době nabyla na naléhavosti. Jedním z řešení, ke kterému již některé státy přistoupily – Island (1), Švédsko (2), Velká Británie (3), Estonsko (4) a další, je založení databáze individuálních genotypů. Porovnáním existujících zákonů ve výše zmíněných státech se

zabývá Kaye se spolupracovníky (5) a povšechný přehled o existujících databázích přináší Godard (6) a Bauer (7) se spolupracovníky. V nich jsou poměrně podrobně probírány zásady aplikované v té době existujících legislativách. Tato problematika je předmětem i mezinárodních dokumentů (8–13).

Někdy jsou takové databáze nepřesně označovány jako Gene Bank. Je třeba odlišovat sbírku materiálu – tkání, buněk, DNA jednotlivých osob (genová banka), od sbírání a uchovávání dat, evidence genotypů jedinců. Tyto údaje mohou být anonymizované například při sledování výskytu některých znaků v populaci, kdy na úrovni údajů je přerušen vztah těchto informací k určité konkrétní zdravotní osobě.

V případě genetických databází zdravotnických (data storage) jde o údaje o osobách týkající se jejich genetické výbavy. Nemohou proto být tzv. anonymizované. Každý z nás si nejspíš pamatuje svou krevní skupinu a jistě by si přál, aby takový údaj byl např. v případě úrazu zdravotní službě snadno dostupný. Jistě by si ale nepamatoval stovky a tisíce dalších údajů, které dnes můžeme o jednotlivých osobách získat a které mohou mít zdravotní relevanci. Databáze představuje informace, které jsou svým způsobem definitivní, jednou byly získány a jsou neměnné (pokud nejde o opravu chybného nálezu). Genové banky na rozdíl od databází obsahují materiál, který lze opakovaně použít k nejrůznějším testům – dokud není spotřebován.

Zatímco primární účel „genových bank“ byl a je výzkumný, je účel těchto databází více praktický – slouží k lékařskému rozhodování.

Záležitost databází i genových bank není zdaleka tak nová, jak by mohlo vyplývat z naší snahy o ustavení pravidel, jimiž by se měly řídit.

Vytváření skupin pacientů, kteří vyžadují zvláštní zdravotnickou pomoc, známé pod názvem dispenzarizace, je prováděno již „od lékařské nepaměti“ – u každého praktika bychom našli registr jeho pacientů, často tříděný do skupin podle onemocnění. Dnes existuje například evidence hemofiliků, nemocných trpících cystickou fibrózou, fenylketonurií a mnoha dalšími dědičnými, ale i nedědičnými chorobami.

### GENETICKÉ DATABÁZE

To, co by mělo vzniknout jako nové, je centrální registr – celorepubliková databáze osobních genotypů, v němž by nebyli zahrnuti jen nemocní, ale všechny osoby, které byly z hlediska svého genotypu někdy vyšetřeny, například tak, jak to bylo zavedeno v Singapuru (14), kde ovšem dominuje hledisko populační a veřejně přístupné údaje nemají vztah ke konkrétním osobám. Již dnes jsou např. vyšetřování „pacienti“ z hlediska genotypu důležitého pro odhadování geneticky podmíněné citlivosti na různé léky (CYP450 – VFN, Praha). Bez ohledu na vyšetřeného by měly být tyto výsledky k dispozici všem lékařům, kteří o takového člověka pečují, nebo budou pečovat.

Zde je vhodné připomenout, že stále častěji dochází k situacím, kdy mohou díky moderním medicínským přístupům být výsledky vyšetření v rozporu s klasickými pravidly dědičnosti a příkladem mohou být pokroky v umělé fertilizaci nebo transplantacích.

V takových případech je opravdu nezbytné na základě vyšetření každého jedince určit jeho vlastní (původní) individuální genotyp.

Pokud je přístup do genetických databází vhodně upraven, představují pro zdravotnictví pravý poklad, jehož cena je dána nejen ušetřením nákladů spojených s opakovaným a zcela zbytečným vyšetřováním. Představují výchozí informace pro genetickou epidemiologii, umožňují plánování zdravotní péče po všech stránkách, dovolují racionalizovat organizaci zdravotní péče, umožňují vést cílené zdravotnické kampaně a představují tak sice obtížně vyčíslitelnou, ale nepochybně obrovskou úsporu prostředků.

### GENOVÉ BANKY

Zatímco genetické databáze odpovídají více praktickým zdravotnickým potřebám, pro výzkum jsou nutné genové banky. A zatímco genetické databáze nejrůznějšího zaměření a rozsahu najdeme u praktických lékařů, genové banky, vztahující se k určité problematice, byly a jsou vytvářeny převážně k výzkumným účelům. Někdy existují databáze i genové banky společně – v jedné instituci „v jedné ruce“. Můžeme-li předpokládat, že specificky zaměřené databáze existují v zařízeních, která se danou diagnostikou zabývají (viz CZDDNAL – Czech Directory of DNA Laboratories – <http://www.uhkt.cz/nrl/db>), pak není nikdo, kdo by soustřeďoval informace, ať už o získaných údajích, nebo o uchovávaných buňkách, tkáních, či jiném materiálu používaném k výzkumným účelům (15–20).

Náš dosavadní přístup, a tím nemyslím jen Českou republiku, ale i řadu dalších států (Icelandic Act on Protection and Processing of Personal Data, no 77/2000, Swedish Personal Data Act 1998:204, UK Data Protection Act 1998), se snaží různým způsobem omezovat vznik a uvolňování takových informací. Tímto směrem se ubírají i naše zákony, jejichž dodržování střeží Úřad na ochranu osobních údajů (<http://www.uouo.cz>).

Z běžného života víme, že takový přístup se mívá účinkem, a často se divíme, kolik informací o každém z nás může kdokoliv získat. A to nejen čísla telefonu, adresu, ale spoustu dalších, někdy mnohem intimnějších – viz například anonymní testování otcovství nabízené některými laboratořemi. Daleko smysluplnější by bylo začít klást překážky zneužívání informací. Zneužívání lze snadněji dokázat a potrestat. K tomuto skutečně účinnému a smysluplnému způsobu přistoupili v Estonsku, kde začali klást hlavní důraz nikoliv na zdroje informací, ale na jejich uživatele (4).

### GENETICKÉ DATABÁZE

Jak mohou genetické databáze vypadat? O co se můžeme opřít? Záleží pochopitelně na účelu, který by měly genetické databáze plnit a jakými pravidly by se měly řídit.

#### *Databáze identifikační – kriminalistické*

Existují databáze identifikační, kterými se zabývají kriminalisté. Analýza DNA se dnes stala naprosto běžnou kriminalistickou technikou, která vede k individuální identifikaci biologického materiálu nalezeného na místě činu. Vytvoření databáze forenzních DNA profilů vyplynulo nejen ze skutečnosti, že recidiva trestné činnosti v České republice přesahuje 50 %, ale zejména ze skutečnosti, že ne všechny biologické stopy se podaří identifikovat. Tyto neztotožněné stopy jsou jako cenný důkazní prostředek ukládány a v podstatě čekají, až se jejich původce někde objeví. Další neméně významnou informací je i spojování různých trestných činů, ke kterým původně policie neměla žádné indicie. Samotná DNA databáze je pak striktně oddělena do dvou nezávislých informačních systémů, z nichž jeden obsahuje pouze informace o DNA profilu a druhý pouze informace o osobních údajích či charakteru stopy z místa činu. Spojování těchto informací potom podléhá přísným pravidlům na základě různých úrovní vstupů do obou systémů.

Pochopitelně pro identifikaci osob jsou důležité jen ty úseky genomu, které jsou dostatečně stabilní, vysoce polymorfní a nemají přímou spojitost s patologií. Přesto, pokud do těchto informací zahrneme krevní skupinu, mohou mít pro zdravotnictví velký význam. A naopak, pokud bychom mohli do této informační databáze zahrnout i například barvu oční duhovky, vlasů, predispozici na teoretickou výšku aj., pak tyto informace mají velký význam pro operativní šetření policie.

### Databáze zdravotnické

Na odlišném základu vznikají databáze a genové banky vytvářené k medicínské potřebě.

Abychom umožnili snadný přenos dat, mohli bychom si vzít vzor z již v zahraničí existujících. Genetické testování již hranice států překročilo a nezbytné zvyšování specializace k rozvoji mezinárodní spolupráce ještě více přispívá. Mezinárodní spolupráce pomocí některé z organizací, které se problematice genetického testování věnují, je v tomto směru nezbytná, a to především z nomenklaturního hlediska, abychom již od počátku nevytvářeli českou specialitu, která nebude mít mezinárodní návaznost, neboť s největší pravděpodobností, po překonání nejhrůznějších předsudků dojde, už jen s ohledem na stále se zvyšující migraci osob, k vytvoření nadnárodního registru. Měli bychom učinit vše pro to, aby česká databáze patřila svou filozofií a způsobem zpracování mezi ty nejprogresivnější.

V současnosti existují registry (databáze) osob trpících některými vybranými dědičnými chorobami, jednak v rámci klinik a laboratoří, které takové pacienty sdružují a molekulárně geneticky vyšetřují, nebo také nepřímo v podobě nejrůznějších patientských sdružení. Tyto databáze, pokud již obsahují genetické údaje, by se mohly stát samozřejmou součástí centrálního registru. První vlaštkou na poli zdárně fungující sdílené databáze u nás je registr pacientů a rodinných příslušníků trpících **familiární hypercholesterolemíí** (FH), která vznikla a je spravována pod záštitou Společnosti pro aterosklerózu při ČLS JEP (<https://medped.krasl.cz/>). Do této databáze jsou on-line v pravidelných intervalech doplňovány výsledky biochemických a molekulárně genetických vyšetření. Databáze je vhodně zabezpečena proti nepovolaným návštěvníkům a je dostupná všem zainteresovaným osobám (klinikům, biochemikům, molekulárním genetikům) podílejících se na diagnostice a léčbě FH, kteří jsou sdružení v projektu MedPed (make early diagnoses to prevent early deaths in medical pedigrees).

Jedno z nejstarších testování prováděné v populačním měřítku na našem území se týká **fenyketonurie** – dědičné metabolické poruchy, která se jako jedna z mála dědičných onemocnění dá úspěšně léčit vytvořením fenokopie zdravé osoby.

Populační skrínink se provádí u všech dětí záhy po narození odběrem několika kapek krve a provedením tzv. Guthrieho testu. Zaschlá krev, vsáknutá do filtračního papíru představuje primární vzorek, který lze dlouhodobě uchovávat. Soubor těchto kartiček je vlastně genovou bankou. Na zásady uchovávání takových vzorků je mnoho názorů – někteří vyžadují jejich anonymizaci, jiní zdůrazňují nezbytnost identifikovatelnosti osoby, která vzorek poskytl (<http://klubpku.wz.cz>).

**Cystická fibróza** (mukoviscidóza) je stále nevlýčitelnou a i obtížně léčitelnou dědičnou chorobou. Problematice cystické fibrózy (OMIM 219700) se věnuje dlouhodobě Americká nadace pro cystickou fibrózu ([www.cff.org](http://www.cff.org)), která vede od začátku 90. let minulého století rozsáhlou databázi klinických a genetických informací ze všech amerických center. V současné době se připravuje „transatlantická“ databáze PortCF, která by sjednotila na základě jednotných identifikátorů (rodných čísel) americká a evropská data z registru ECFS ([www.ecfsoc.org](http://www.ecfsoc.org)). Česká republika se v současné době připravuje na účast v tomto jednotném systému. Takto budeme moci napojit anonymní data (klinická a genetická) z Českého registru pacientů s CF ([www.cffregistr.cz](http://www.cffregistr.cz)) na systém PortCF. Propojení národního a transatlantického registru je financováno projektem Evropské Unie EuroCareCF ([www.eurocarecf.eu](http://www.eurocarecf.eu)). Význam koordinovaných registrů u vzácných monogenních onemocnění (katalogizovaných v databázi Orphanet – [www.orpha.net](http://www.orpha.net)) spočívá především v možnosti odhalit pokroky v léčbě pacientů, které by

díky jinak nízké „národní četnosti“ jednotlivých pacientů nebylo možné statisticky zhodnotit. V tomto ohledu je cystická fibróza modelovým onemocněním i pro ostatní „sirotčí“ („orphan“) onemocnění.

**Hemofilie (A)**, která stále představuje diagnostický problém, neboť se znovu a znovu objevují v populaci nové mutace, a která proto zůstává věrná nepřímé DNA diagnostice, má svůj registr pacientů již cca 25 let. Shromažďuje údaje i o příbuzných a značná část rodokmenů je čtyřgeneračních. Od roku 2000 jsou kromě hemofilie registrovány údaje i o dalších poruchách krevní srážlivosti. Registr s celorepublikovým dosahem (Národní registr nemocných s vrozenými poruchami koagulace) je spojen s Genovou bankou, fungující v neanonymizované podobě, a je evidován u Úřadu na ochranu osobních údajů. Patientské sdružení (Český svaz hemofiliků Praha) má svou webovou stránku (<http://www.hemofilici.cz>).

Jistým zdrojem informací, někdy ovšem postrádající odborný genetický aspekt, mohou být **patientská sdružení**: [http://katalog.atlas.cz/zdravi\\_a\\_styl/sdruzeni\\_kluby\\_nemocnych/](http://katalog.atlas.cz/zdravi_a_styl/sdruzeni_kluby_nemocnych/)

Zde uvedená data představují jen výběr těch, kde by genetický pohled neměl být opomíjen.

- Onemocnění Charcot–Marie–Tooth: <http://www.c-m-t.cz/>
- Chromozomální instabilita: [http://www.sweb.cz/Spolecnost\\_SCI/](http://www.sweb.cz/Spolecnost_SCI/)
- Metabolický syndrom: <http://www.metabolickysyndrom-klub.cz>
- Mukopolysacharidóza: <http://www.mukopoly.cz>
- Bechtěrevova choroba: <http://www.muweb.cz/www/bechterevev>
- Crohnova choroba: <http://www.volny.cz/ccd>
- Wilsonova choroba: <http://wilsonici.aktualne.cz>,
- Asociace muskulárních dystrofií ČR: <http://www.md-cz.org/>
- Česká společnost pro aterosklerózu: <http://www.athero.cz/>
- Společnost pro bezlepkovou dietu: <http://coeliac.cz/>

Úplnější přehled můžeme hledat na webových stránkách Společnosti lékařské genetiky: <http://www.slg.cz>

V České republice a nejspíš i jinde ve světě existuje neznámý počet „privátních“ genových bank, které vznikly v rámci výzkumných projektů a které obsahují nejrůznější materiály (vzorky tkání, izolované buňky, DNA apod.). Jejich primárním účelem bylo většinou řešení nějaké diagnostického problému zaměřeného k určité klinické jednotce, např. již dříve zmíněné Guthrieho karty u fenyketonurie.

Centrálně nejsou tyto „privátní“ genové banky evidovány, a ani neexistují obecně platná pravidla pro jejich používání, uchovávání, případně likvidaci sbíraného materiálu. Jejich množství by bylo možné odhadovat na základě evidence grantových projektů, při jejichž aplikaci by se mohlo dodržování takových pravidel vyžadovat.

### INFORMOVANÝ SOUHLAS

O něco lépe je na tom požadavek o informovaném souhlasu. Nároky na jeho naplnění se sice pohybují v širokém rozmezí a praktické dodržování není kontrolováno. Alespoň však představuje snahu o to, aby každý, kdo se podrobí nějakému vyšetření, tak činil dobrovolně a vědomě (21–24).

Existují názory, že informovaný souhlas by měl být vždy vázán k určitému konkrétnímu vyšetření, např. určitého genu, jeho alely apod., což je velice nepraktické a brání to vědeckému pokroku a má to pochopitelně ve svém důsledku i negativní dopad na zdravotní péči. Takový pohled zcela nesmyslně omezuje výzkum, neboť zamezuje mimo jiné jiné použití vzorků pacienta po jeho úmrtí, kdy již jeho další souhlas nelze získat. Mnohem užitečnější jsou široce koncipované formulace souhlasu.

### ZÁVĚRY

Kategorickým imperativem současné zdravotní péče je založení centrálního registru osobních genetických údajů.

Vznik genetické databáze je pochopitelně nezbytné upravit zákonem, stejně jako ustanovení instituce, která bude databázi spravovat, a způsob, jakým bude informace získávat, pečovat o ně a uvolňovat je.

Prvním krokem na cestě k tomuto cíli by mohlo být propojení stávajících databází po vytvoření a vyhlášení pravidel například Vyhláškou MZ ČR.

### LITERATURA

1. Icelandig Act on Protection and Processing of Personal Data, no 77/2000.
2. Swedish Personal Data Act., 1998, 204, <http://lagen.nu/1998:204> (ve švédštině)
3. UK Data Protection Act., 1998, <http://www.opsi.gov.uk/ACTS/acts/1998/19980029.htm>
4. Estonian Personal Data Protection Act., 1998.
5. **Kaye, J. et al.:** Population genetic databases: A comparative analysis of the law in Iceland, Sweden, Estonia and the UK- TRAMES 2004, 8, s. 15-33.
6. **Godard, B. et al.:** Data storage and DNA banking for biomedical research: informed consent, confidentiality, quality issues, ownership, return of benefiours. A professional perspective. Eur. J. Human Genetics., 2003, 11 (Suppl. 2), s. S88-S122.
7. **Bauer, K., Taub, S., Parsi, K.:** Ethical issues in tissue banking for research: A brief review of existing organizational policies. Theor. Med. Bioethics., 2004, 25, s. 113-142.
8. EU Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council on the Protection of Personal Data and the Free Movement of Such Data
9. EU Directive 96/9/EC of the European Parliament and of the Council on Legal Protection of Databases. Official Journal, 1996, L 077, s. 0020 až 0028.
10. EU Directive 98/79 EC of the European Parliament and of the Council October 1998 on in vitro diagnostic medical services databases. Official Journal., 1998, L 331, s. 0001-0037.
11. Data storage and DNA banking for biomedical research: technical, social and ethical issues. Recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur. J. Hum. Genet., 2003 (Suppl. 2), s. S8-S10.
12. Czech on the Protection of Personal Data and on Amendments to Some Related Acts. <http://www.uouu.cz/index.php?!=en&m=bottom&mid=01&u1=&u2=&t=>
13. Občanský zákoník (47/92Sb.), znění dle 88/03 Sb, §11 a násl.
14. **Tan, E. C. et al.:** Singapore human mutation/polymorphism database: A country-specific database for mutations and polymorphisms in inherited disorders and candidate gene association studies. Human Mutation., 2006, 27, s. 232-235.
15. **Garrath, W., Schroeder, D.:** Human genetic banking; altruism, benefit and consent New Genetic and Society, 2004, 23, s. 89-102.
16. **Garrath, W.:** Human Gene Banks. Medical Ethics, 2005, 12, s. 1-2.
17. **Garrath, W.:** Bioethics and large-scale biobanking: Individualistic ethics and collective projects. Genomics, Society and Policy. 2005, 1, s. 50-66.
18. **Wallace, H. M.:** The development of UK Biobank: Excluding scientific controversy from ethical debate. Critical Public Health, 2005, 15, s. 323-333.
19. **Maschke, K. J.:** Alternative consent approaches for biobank research. Lancet. Oncol., 2006, 7, s. 193-194.
20. **De Montgolfier, S. et al.:** Evaluation of biobank constitution and uses: Multicentre analysis in France and propositions for formalising the activities of research ethics committees. Eur. J. Med. Genet, 2006, 49, s. 159-167.
21. **Beskow, L. M. et al.:** Informed consent for population-based research involving genetics. J. Am. Med. Assoc., 2001, 286, s. 2315-2321.
22. **Maschke, J. K., Murray, H. T.:** Ethical issues in tissue banking for research: The prospects and pitfalls of setting international standards. Theoretical Medicine, 2004, 25, s. 143-155.
23. **Hansson, M. G. et al.:** Should donor be allowed to give broad consent to future biobank research? Lancet Oncol., 2006, 7, s. 193-194.
24. **Zamykalová, L., Šimek, J.:** Informovaný souhlas ze sociologického pohledu. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 410-413.

Podpořeno VZFN 00064203 (6112) a EuroCareCF.

## VÝZVA REDAKCE

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

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

*Redakční rada Časopisu lékařů českých*



## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

# Milníky kardiovaskulární terapie

## I. Salicyláty a aspirin

Jerie P.

## SOUHRN

Analgetický a antipyretický účinek výtažku z vrbové kůry byl znám už ve starověku, jistě v Egyptě a v Řecku. Moderní éru salicylátů otevírá sdělení Edwarda Stonea, které poslal roku 1758 Královské akademii v Londýně. Shrnuje v něm svá pozorování o úspěšném účinku výtažku z vrbové kůry při léčení zimnice. Jeho zpráva byla uveřejněna až po pěti letech, navíc s nesprávným křestním jménem Edmond. Účinnou látku z vrbové kůry, později nazvanou „salicine“, izoloval jako první Joseph Buchner roku 1828 a poté Henri Leroux. Byla též získána z tavolníku (*Spirea ulmaria*) a různých rostlin rodu *Gaultheria* v laboratoři J. W. Löwiga v roce 1833, který ji nazval „spirsäure“. To byla již čistá kyselina acetylsalicylová, syntetizovaná v roce 1853 Ch. Gerhardtem a dalšími, nakonec roku 1897 v laboratořích firmy Bayer Felixem Hoffmanem, který též prokázal její protizánětlivý účinek. Po dvou letech klinického zkoušení se vedení firmy rozhodlo zahájit tovární výrobu léku, který byl v létě 1899 uveden celosvětově na trh jako analgetikum pod jménem Aspirin. To byl začátek „Aspirinového věku“. Nová éra aspirinu byla otevřena až v roce 1971 publikací J. N. Wanea a Priscilly Piperové, v níž ukázali, že mechanismem účinku všech aspirinu podobných látek na agregaci trombocytů je inhibice syntézy prostaglandinů. V dalších studiích bylo prokázáno, že aspirin brání agregaci již v dávkách od 30 mg do 125 mg, tedy podstatně nižších, než se užívalo. Výsledky velké „The Physicians' Health Study“ v roce 1988 přinesly klinický průkaz antiagregačního účinku aspirinu: Riziko fatálního i nefatálního infarktu myokardu bylo signifikantně nižší při aktivní léčbě než s placebem a od té doby se aspirinu užívá při sekundární i primární prevenci sklerotických komplikací. Ve skutečnosti ale nejde o nový koncept. Klement Weber a Pavel Klein uveřejnili v roce 1953 výsledky, prokazující příznivý účinek aspirinu při akutním infarktu. Odvolávají se na práci Gibsona z roku 1949, uveřejněnou v rámci diskuze o aplikaci salicylátů a aspirinu nemocným s koronární chorobou srdeční již koncem 40. let minulého století. V současné době stojí v popředí studií a diskuze o aspirinu otázky účinnosti a bezpečnosti nízkých dávek, interakcí a nežádoucích účinků. Podle nejnovějších výsledků nelze doporučit kombinaci dvou antiagregancí při chronickém podávání, protože zvyšuje riziko krvácivých příhod.

**Klíčová slova:** salicyláty, aspirin, akutní infarkt myokardu, antiagregancia.

## SUMMARY

*Jerie P.: Milestones of Cardiovascular Pharmacotherapy: Salicylates and Aspirin*

The analgesic and antipyretic effect of the bark of willow has been known in Egypt and Greece for centuries. The modern era of salicylates starts with a letter sent 1758 by Reverend Edward Stone to The Royal Society in London. He described „an account of the success of the bark of willow in the cure of agues“. His report, erroneously attributed to Edmond Stone, was published five years later. The active ingredient of willow bark, „salicine“, was first isolated 1828 by Joseph Buchner, then by Henri Leroux, and also prepared from the oil of wintergreen (*Gaultheria*) and meadowsweet (*Spirea ulmaria*) by J. W. Lowig 1833, and called „Spirsäure“, which was already pure acetylsalicylic acid. It was also synthesised 1853 by Ch. Gerhardt and finally 1897 in Bayer's laboratoires by Felix Hoffman, who also demonstrated its antiinflammatory efficacy. After two years of clinical trials with low doses, Bayer's management decided to start the productions and launched Aspirin as an analgetic worldwide in summer 1899. The first ASPIRIN ERA began. A completely new epoch started when J. N. Vane and Priscilla Piner demonstrated 1971 that the main mechanism of action of aspirin-like drugs is the inhibition of prostaglandin synthesis. In later studies the potency to inhibit platelet aggregation with small doses of aspirin (30–125 mg) was demonstrated. The Physicians' Health Study 1988 confirmed this effect: aspirin significantly reduced the risk of both, fatal and non-fatal myocardial infarction, and is now used in primary and secondary prevention of atherosclerosis. However the idea was not new: The use of salicylates and aspirin was thoroughly discussed more than 50 years ago: Paul C. Gibson published 1949 a well-documented case report on efficacy of aspirin in patients with angina, and Kl. Weber and P. Klein in Prague used Gibson's mixture successfully for patients with acute myocardial infarction (1951). Recently, the efficacy and security, the interactions and side-effects of low-dose aspirin have been studied and discussed. In chronic treatment, any combination of two specific platelet antiaggregants should be avoided.

**Key words:** salicylates, aspirin, acute myocardial infarction, antiaggregants.

Je.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 901–904.

Nejstarší zprávy o salicylu pocházejí z Egypta. V Ebersově papyru nalézáme slovo tjeret, v latině salix, tedy vrba, jejíž kůra obsahuje alkaloidy s léčivým účinkem. Tiší bolest a působí protizánětlivě. Hippokrates doporučoval výtažek z vrbové kůry

k mírnění porodních bolestí a ke snížení teploty a v době Galeonově to byl nejužívanější lék v tehdejší civilizovaném světě. I jiné rostliny obsahují tyto látky: Jsou v kůře břízy, černého topolu a v několika druzích čeledi Pyrolaxie. Kyselina acetyl-

MUDr. Pavel Jerie  
4153 Reinach/Bl, Leymenstrasse 49, Švýcarsko  
fax: +0041 617 110 443

salicylová (ASS), ASPIRIN je nejslavnější, přes 100 let starý salicylový derivát, který v posledním čtvrtstoletí zaujal přední místo v kardiologické preskripci. Stal se znovu předmětem intenzivního výzkumu a jedním z nejdiskutovanějších preparátů v současné odborné literatuře. Většina prací udává rok 1971 jako začátek uvedení aspirinu do racionální léčby ischemické choroby srdeční; nicméně idea této terapie je starší, jak ukazuje pečlivější rešerše. Není proto nezajímavé podívat se do historie „salicylu“; může posloužit lepšímu porozumění diskuze o aspirinu a je navíc překvapivě poutavá. I když v kůře vrby je koncentrace salicylátů ze všech běžných rostlin nejvyšší, začíná novodobá historie aspirinu právě zde (1).

První užitečnou písemnou zprávu o výtažku z vrbové kůry podal v roce 1758 Královské společnosti v Londýně reverend Edward Stone, vikář v malé vsi v Oxfordshire. Jde o popis adstringentního účinku a léčivého efektu vrbové kůry při „zimnici a přidružených stavech“. Neví se, co přivedlo reverenda Stonea k tomu, aby vrbovou kůru ochutnal; byl překvapen její hořkou chutí a připomněla mu chuť medicíny podávané pacientům s malárií, jež ovšem obsahovala chinin. Stoneova zpráva byla přečtena na schůzi Společnosti teprve 2. června 1763 a poté uveřejněna v časopise *Philosophical Transactions* (s mylným křestním jménem Edmond). Na výjimečnou účinnost vrbové kůry při léčení „zimnice“ upozornil znovu až v roce 1792 dr. Samuel Jones z Hertfordshire, a roku 1798 lékárník William White píše zprávu, že „od používání vrbové kůry místo chininu se ušetřilo v Bath City Infirmary and Dispensary 20 liber za rok“. Jak to bylo dále, se přesně neví. Z uvedeného je zřejmé, že se asi nerozlišovalo přesně mezi chininem a vrbovým výtažkem, mezi kauzální a symptomatickou léčbou malárie – nicméně už tehdy se věnovala pozornost nákladům na léky.

Během napoleonských válek se šířily nejrůznější nemoci a začala se rozvíjet chemie i farmakologie: Johann Christian Reil publikoval v roce 1797 článek „An article on the principle for the future pharmacology“! Bylo objeveno morfium, izolován strychnin, veratrin, kofein a konečně i čistý chinin. A tak se upnula pozornost znovu i k vrbové kůře. Joseph Buchner v Mnichově získal roku 1828 čistý výtažek v krystalické formě, Henri Leroux zdokonalil extrakční proces a získal asi 25 g salicynu (jak to Buchner pojmenoval) a Raffaele Piria extrahoval v roce 1838 z krystalů čistou *kyselinu salicylovou*. Zhruba v téže době – kolem roku 1830 se zabýval Johann Pagenstecher, vesnický lékárník nedaleko Bernu, studiem vlastností tinktury z tavolníku (*Spirea ulmaria*), která se mu osvědčila při léčbě bolesti zubů a revmatizmu. Napsal o tom článek, který si o tři roky později přečetl Karl Jakob Lowig v Berlíně. Analyzoval tuto tinkturu a získal z ní „Spirsäure“, která byla už *kyselina acetylsalicylová*. Synteticky ji sestrojil roku 1858 v Montpellier Charles Gerhardt a roku 1869 Karl J. Kraut, chemik společnosti Heyden v Němecu. A 10. srpna 1897 zaznamenal Felix Hoffman, člen vedoucí trojice chemiků firmy Bayer, do svého laboratorního deníku přesný návod na sestrojení ASS – aspirinu. Klinické zkoušky měl vést Heinrich Dreser – druhý člen vedoucí trojice; ten však testování ASS odmítl pro předpokládanou špatnou snášenlivost léku. A tak byl aspirin prakticky odepsán a firma se soustředila na vývoj heroínu a kodeínu. Arthur Eichengrün – první z vedoucí trojice – však v aspirin věřil. Vyzkoušel menší dávky na sobě a svědčil klinické studii Felixi Goldmanovi, zástupci firmy Bayer v Berlíně. Byla získána nová data a v lednu 1899 dostal zkoušený lék název Aspirin. Stojí za zmínku, že to byl Dreser, kdo byl pověřen zpracováním klinických výsledků. Publikoval je ve známém „Archiv für die gesammte Physiologie“. Tato práce byla uznána jako klasické vědecké pojednání a měla velký význam při uvedení Aspirinu na trh. Hoffmana ani Eichengrüna ve svém textu vůbec nezmínil. Sám sklídl velký úspěch, který se obrazil i finančně.

## ASPIRIN – NOVÝ LÉK

Aspirin jako nový lék spatřil světlo světa v létě 1899. Několik stovek lékařů i nemocnic dostalo balíček s jeho vzorkem. Během 15 let se stal aspirin nejužívanějším lékem na světě – i když pod různými jmény. Ale původní název ASPIRIN se stal tak populární, že jím byla poznamenána éra jeho rozšíření jako kulturní ikonou. José Ortega y Gasset jej počítá mezi kulturní vymoženosti (1931), Enrico Caruso i Franz Kafka jej užívají a vychvalují, nalézáme jej u Edgara Wallace, Grahama Greena i George Orwella. Také proslavený šerif v knížce V. Rady a J. Žáka se jmenuje Jack Aspirin (2).

S velkým úspěchem přišly ovšem i starosti: Se stoupajícím konzumem aspirinu přibývalo i nežádoucích účinků, z nichž nejtěžší byly akutní alergické reakce. Záhy byly hlášeny též případy krvácení, především do trávicího traktu, zřejmě závislé na výši dávky. Někdy – tak tomu bylo u kyseliny salicylové a její sodné soli – byly vedlejší účinky zaměněny za symptomy onemocnění; tak např. toxický vliv na myokard. Tato pozorování ze samého počátku „aspirinové éry“ jsou poučná: Účinky klasifikované jako „vedlejší“ a „nežádoucí“ jsou u této skupiny ve skutečnosti vystupňovány farmakologickým efektem vyšších dávek (kromě vzácnějších projevů alergie a některých interakcí). Otázka snášenlivosti a bezpečnosti je u účinných látek *vždy* otázka dávkování! (3, 4).

## SALICYLÁTY – KYSELINA SALICYLOVÁ A JEJÍ SOLI

Salicyláty – kyselina salicylová a její soli – se užívají dosud. Jednak v potravinářství ke konzervaci (natriumsalicylát může být příčinou retence v kardiaků, pokud se živí zeleninou a ovocem z konzerv), ale i v medicíně jako keratolytikum s antiseptickým účinkem v dermatologii (Saloxyl, Léčiva a jiné masti i roztoky). V kardiologii jsme zažili roztok salicylanu sodného k léčbě akutního revmatizmu ještě v 50. letech minulého století; až do příchodu ACTH a kortizonu nebylo jiné léčby. Původní způsob léčení revmatické horečky (v původním názvosloví „aktivní revmatické infekce“) spočíval v podávání salicylanu sodného v dávce 2–4 g se stejnou dávkou natriumbikarbonátu k odstranění dráždivého účinku na žaludeční sliznici. Ve snaze odstranit odpornou chuť této směsi se přidával dětem ovocný sirup, dospělým rum (40 g na 200 ml vody) (5, 6). Ve zvláště těžkých případech se kdysi podával 10% roztok natriumsalicylátu intravenózně, a nesnášel-li nemocný v dalším průběhu vůbec perorální léčbu, užívala se klysmata podle zvláštního předpisu (6). Ojedinele se setkáváme s doporučením náhrady salicylátu aspirinem v dávce 10 g denně i v anglické literatuře (7).

Zmínku o této – dnes zcela obsolentní – léčbě jsem si dovolil jen proto, že koncem 40. let minulého století byla tato „tinktura“ doporučena a posléze i aplikována u nemocných s koronární trombózou. Profesor Klement Weber přednášel na sjezdu Čs. kardiologické společnosti v květnu 1951 ve Františkových Lázních o svých zkušenostech s antikoagulační léčbou při infarktu myokardu. Sledovali 209 pacientů; 87 bez antikoagulace, 96 dostávalo Pelentan, 26 Pelentan + heparin. Mortalita u neléčených byla 2x vyšší než na Palentanu a 5x vyšší než u dvojkombinace. Tyto výsledky uveřejnil Weber spolu s P. Kleinem v Časopisu lékařů českých v roce 1953 a v diskuzi uvedl možnost použití aspirinu jako náhrady za salicylát a odvolává se na Gibsona – 1949. Dokonce podrobně uvádí i jeho recept: *aspirin 1,2 g, ac. ascorbinicum 0,05, pulvis tragacanthae qu. s. ad emulsionem, aquae menthae piperitae ad 15,0. „Tuto dávku dostává pacient 6x za 24 hodin (7,2 g aspirinu), a to tak dlouho, až sedimentace erytrocytů klesne ad normam (průměrně tedy asi 10 dní); pak se pokračuje s poloviční dávkou aspirinu 4x za 24 hodin“*, píše prof. Weber v citovaném článku. Autoři chtěli nabýt vlastních zkušeností a vyzkoušeli léčbu u 4 těžších infark-

tů u pacientů ve věku 46, 61, 65 a 72 let. Léčbu zahájili heparinem, od druhého dne podávali aspirin dle Gibsonova návodu. Nemocní byli zbaveni bolestí do druhého dne, embolické komplikace nebyly, u jednoho došlo k přechodnému krvácení do zažívací roury a pak k hematurii. U všech proběhl infarkt příznivě, ač šlo o stavy těžší a osoby vyššího věku, dodávají autoři a diskutují otázku nauzey a zvracení, jež by mohly nemocné ohrozit zvýšením tělesné námahy a krevního tlaku. Od dalšího zkoušení autoři upustili z obavy před komplikacemi, třebaže sami nebyli jejich svědky a také v literatuře je nezjistili, dodávají autoři v závěru (8). Literární citace chybí a o dalším osudu této terapie nemáme povědomost ani z praxe, ani z české literatury. Podařilo se však nalézt publikaci, kde je recept uveden, i celou diskuzi, která této práci předcházela (9). Navazovala na pozorování Solandta a Besta z konce 30. let a na experimentální práce Blumgarta, Freedberga a spol. z roku 1948, týkající se antikoagulační léčby (10). Již tehdy byl jasně vytyčen cíl antikoagulace: Zabránit růstu koronárního uzávěru, případně vzniku nových trombů; předejít tvorbě trombů v dutinách srdečních a konečně zabránit periferní flebotrombóze. Nakonec redakčního úvodníku je ještě zmínka o práci autorů, kteří sledují srážení krve (v originále „sludging“) ve spojivkových arteriolách (jímž jsou charakterizovány pretrombotické stavy), „protože pak by bylo možno předejít první trombóze“. Tedy idea primární prevence koronární choroby srdeční, resp. aterosklerózy vůbec tu byla v roce 1948.

V následujících letech však byla pozornost kliniků i výzkumu obrácena hlavně k antikoagulaci a fibrinolýze, nebo jinými slovy – v praxi bylo dost starostí s heparinem a pelentanem, streptokináza do běžné praxe zatím nepronikla. A o mechanismu účinku salicylátů se nevědělo nic. O prostaglandinech málo – středem zvýšeného zájmu se staly teprve poté, co byl biosyntézou získán PGE<sub>2</sub> z arachidonové kyseliny. A tak s objevem prostaglandinů došlo také k objasnění funkce trombocytů resp. mechanismu agregace i možností její blokady (11).

## LÉČBA ASPIRINEM V KARDIOLOGII

Za základ racionální léčby aspirinem v kardiologii se proto považuje článek „Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs“, který uveřejnili J. R. Vane a Priscilla J. Piper 2. června 1971 v Nature. Na základě této publikace bylo podávání aspirinu při kardiovaskulárních onemocněních na bázi aterosklerózy považováno za dostatečně zdůvodněné. Za klinicky spolehlivou (ve smyslu Evidence Based Medicine – EBM) se však považuje teprve velká klinická studie potvrzující účinnost aspirinu při infarktu myokardu, Physicians' Health Study z roku 1988, v níž byl podáván aspirin v dávce 325 mg obden – pouze mužům (12). Poté následovala řada studií v různých indikacích i v různém dávkování (500 mg denně, ale i 75 mg/denně), zpočátku s vyloučením žen. Jen v HOT studii byl dostatečný podíl žen, ale zde šlo primárně o hypertenzi. Teprve v roce 2005 byla publikována studie, která byla zaměřena na účinek malých dávek aspirinu (100 mg obden) při primární prevenci u žen (13). Metaanalýza randomizovaných primárně preventivních studií, zaměřená na zhodnocení rozdílu účinku mezi oběma pohlavími, vyšla počátkem roku 2006. Srovnává výskyt závažných cévních komplikací a úmrtí u celkem 51 342 žen a 44 114 mužů. Redukce kardiovaskulárních příhod i výskyt vedlejších účinků je stejný u obou pohlaví, pokud se „cévní příhody“ hodnotí dohromady (14). Nicméně u mužů snížil aspirin riziko infarktu myokardu a neměl signifikantní efekt na mozkové cévní příhody, zatímco u žen je tomu naopak. Tyto výsledky – zdá se – dokreslují nové poznatky o rozdílech v patogenezi aterosklerózy a vůbec metabolismu u mužů a u žen. Při hodnocení výsledků těchto studií je tedy nutné vzít v úvahu pohlavní i rasové rozdíly a navíc i další faktory, které zatím nejsou dostatečně zachyceny: přidružená onemocnění,

z nichž vyplývá i nutnost základní i doplňkové léčby, faktory, které se mění v průběhu času a jejichž odlišnost je podmíněna i geograficky (15). Navíc hraje důležitou roli farmakodynamika ASS a salicylátů vůbec, která se jeví jako kvantitativně rozdílná a vykazuje i rozdíly individuální. Nezapomeňme, že na srážení krve se podílí mnoho enzymatických systémů a že pro interakce s většinou účinných podávaných léků je právě zde veliký prostor. (Jako příklad z běžné každodenní praxe může sloužit hormonální substituční terapie a antikoncepce u žen a NSAID preparáty, převážně pyrazolonové řady – Voltaren, Ibuprofen apod.).

## FARMAKOLOGICKÝ ÚČINEK ASPIRINU

Farmakologický účinek aspirinu jako antitrombotika spočívá v blokádě cyklooxygenázy 1 (COX-1), která konvertuje především kyselinu arachidonovou na endoperoxidy, a to v trombocytech na tromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), v endotelu na prostacyklin PGI<sub>2</sub>. TXA<sub>2</sub> stimuluje agregaci destiček, PGI<sub>2</sub> ji inhibuje. Důležité je, že k inhibici COX-1 dochází již účinkem malých dávek ASS, že tento efekt je ireverzibilní a že postihuje celou populaci zralých trombocytů, které se vyznačují pouze COX-1 aktivitou (16). A protože životnost krevních destiček je 8–11 dní, k zabránění agregace stačí nízké dávky. Dokumentována je účinnost 100 mg obden a 30 mg denně (menší dávky nebyly zkoušeny) (17, 18). Za standardní vyšetření agregace trombocytů a desagregace se považuje původní metoda podle Borna z roku 1962 a její modifikace (19).

## FARMAKOKINETIKA ASPIRINU

Farmakokinetika aspirinu je v této souvislosti též důležitá: ASS se rychle resorbuje v proximální části zažívacího traktu pasivní difuzí. U běžných („nekrytých“) tablet aspirinu je maximální koncentrace dosaženo za 30 až 40 minut po požití, u formulací s pomalým vstřebáváním (sustained release a enteric-coated) za 3 až 4 hodiny. Ke kontaktu aspirinu s trombocyty dochází nejdříve v portálním oběhu – antiagregační efekt není tedy závislý na koncentraci v systémovém oběhu. Vzhledem k prokázané účinnosti malých dávek a k vlastnostem destiček i mechanismu účinku nelze zvyšováním dávek dosáhnout lepšího účinku při chronickém podávání nebo v prevenci. Zvýšení dávek má za následek jen zmnožení vedlejších účinků, především krvácení. Dávky 160–325 mg jsou indikovány v časně fázi u akutního infarktu myokardu, přičemž záleží na rychlosti účinku: Doporučuje se proto tabletu rozkousat nebo podat v prášku s vodou. Udržovací dávka leží potom mezi 75 mg a 160 mg – podle nálezu a stavu pacienta. V podstatě stejná je dávkování u infarktu myokardu bez ST elevací a u nestabilní AP (20). U pacientů s chlopňovými náhradami se podle individuálního stavu přidává 80 mg až 100 mg k varfarinu. Vysoké dávky se dosud podávají u akutní perikarditidy, tedy 650 mg po 3 až 4 hodinách (20). Do rámce preventivního podávání patří i PTCA, kde běžná doporučená dávka činí 100 mg (18).

## DÁVKOVÁNÍ ASS

Dávkování ASS se tedy liší podle indikace a fáze onemocnění, podle stavu – základního i přidružených onemocnění pacienta – a případné léčby. Oproti prvním desetiletí po zavedení aspirinu do terapie komplikací aterosklerózy jsou současně doporučované dávky nižší. Přispěly k tomu nesporně recentní studie a jejich kritické vyhodnocení, lepší informovanost a pochopení mechanismu účinku ASS a podstatnou měrou i poznání, že ke komplikacím léčby – především těžkému krvácení – dochází příliš často (13–18).



Jen malá část závažných komplikací je zachycena v publikovaných studiích. Život ohrožující stavy během chronické léčby se dostávají do ošetření jiných lékařů a zařízení než těch, jimiž byla terapie předepsána. Také nedostatečná dokumentace a chybějící informace často zavíní život ohrožující příhodu: Pacientka, léčená aspirinem (a užívající patrně i analgetika skupiny NSAID) dostala pro podezření na drobnou cévní příhodu (TIA) fraxiparin a během vyšetřování došlo ke krvácení do žaludku. Diagnóza byla stanovena natolik včas, že byla předána chirurgům, ale bylo nutno provést gastrektomii. Takové kazuistiky se ovšem nepublikují. Ale před devíti lety byl jsem přítomen semináři na Mayo Clinic v Rochesteru, kde patolog prezentoval 4 případy krvácení do gastrointestinálního traktu a poznamenal, že jsou po aspirinu častější než úmrtí na všechna peroperační krvácení, jež se dostávají na pitevni stůl. Problematika je tedy dostatečně známá, ale zatím scházejí prostředky k jejímu zvládnutí. Víme většinou, jak je rizikový pacient léčen, ale nevíme, co ještě užívá. Viděl jsem nemocné, kteří pravidelně užívali léta Aspirin cardio 100 bez obtíží, pacienty s vředovou chorobou, kteří si brali každé ráno 1 tabletu Acylpyrinu bez jakýchkoli následků, ale i takové, kteří měli hemoragie po 1 tabletě Cardio-Aspirinu 1000 (která je chráněna potahem) brané jednou denně, a museli lék vysadit.

#### CITLIVOST NA ASPIRIN

Citlivost na aspirin je tedy různá. Vedle hyperreaktorů jsou i pacienti na ASS necitliví. Rezistence na aspirin se prý vyskytuje průměrně u 10 % lidí, jiní udávají až 20 %. Jsou autoři, kteří tento pojem neuznávají, protože nevystihuje mechanismus chybění účinku, a je znám i u klopidogrelu, který má jiný mechanismus účinku (17). Jiní autoři termín přijali, protože lze evidentně zjistit příčinu selhání léčby (21). Vedle čistě klinických příčin, jako jsou poruchy vstřebávání a nonkompliance pacienta, je tu i zvýšený „obrat“ destiček či polymorfismus buď na COX-1 genu, nebo na genu GPIIa/IIIb i dalších (21). Myslím, že velmi častou příčinou je současné užívání NSAID, zejména ibuprofenu, které patří mezi nejčastěji užívané léky zejména u starých lidí (22). Interakce jsou patrně na více rovinách, způsobené mechanismy, jež ještě neznáme. Dříve předpokládaná negativní interakce s ACE-inhibitory byla snad definitivně vyloučena (16). Také u COX-2 inhibitorů není farmakodynamická interakce vyznačena, nicméně vliv současného podávání na kardioprotektivní účinek aspirinu není definitivně objasněn (22).

Salicylové deriváty patří tedy podle dosažitelných dokladů k nejstarším lékům. Jsou účinné nejen v původní indikaci – jako analgetika a antiflogistika, ale pro svůj antiagregační účinek se staly součástí moderní kardiovaskulární léčby. Mechanismus účinku je natolik objasněn, že jejich podání lze považovat za racionální. Studie posledních let ukazují, že v této indikaci stačí dávky daleko nižší, než se původně soudilo, a že je rozdíl mezi účinností aspirinu u žen a u mužů. Nežádoucí účinky jsou závislé na vyšší dávky a na přidatné léčbě. Při konzumaci s ostatními antikoagulačními a antiagregačními léky je třeba zvýšené opatrnosti. Velký podíl na častém výskytu krvácení má nejspíše nekontrolované užívání NSAID ze skupiny pyrazolových derivátů, jež jsou pro pacienty snadno dosažitelné. Ve vývoji jsou nové substance, které mohou mít též nežádoucí vlastnosti a budou podstatně dražší. Je proto třeba hledat nové cesty ke snížení výskytu a závažnosti aterosklero-

tických onemocnění. Chronické podávání ASS s klopidogrelem je zřejmě nevhodné (23).

#### LITERATURA

1. **Jeffreys, G.:** Aspirin. London, Bloomsbury, 2004, s. 335.
2. **Rada, V., Žák, J.:** Dobrodružství šesti trampů. Praha, Triton, 1970, s. 288.
3. **Spáčil, J.:** Maximální nebo střední dávky léků u některých kardiovaskulárních chorob? Vnitř. Lék., 2003, 49, s. 322-325.
4. **Jerie, P.:** Adequate dose – that is the solution (Přiměřená dávka – toť oč tu běží!) Vnitř. Lék., 2003, 49, s. 820-821.
5. **Štefl, J.:** Farmakotherapie praktického lékaře. Praha, Melantrich, 1941, s. 355.
6. **Pelnář, J.:** Pathologie a terapie nemocí vnitřních, IV. Nemoci srdce a cév. II. vyd., Praha, Státní zdravotnické nakladatelství, 1956, s. 734.
7. **White, P. D.:** Heart Disease. New York, The Macmillan Comp., 1946, s. 1025.
8. **Weber, K., Klein, P.:** O antikoagulační léčbě při infarktu myokardu. Čas. Lék. čes., 1953, 92, s. 1255-1257.
9. **Gibson, P. C.:** Aspirin in the treatment of vascular diseases. Lancet, 1949 (II), December 24, s. 1172-1174.
10. Anonymous: Anticoagulants in Coronary Thrombosis. Lancet, 1949, January 29, s. 189.
11. **Gilman, A. G., Goodman, L. S. (eds.):** The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th edition. New York, Macmillan, 1985, s. 1839.
12. **Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group:** Preliminary Report: findings from the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. N. Engl. J. Med., 1988, 318, s. 262-264.
13. **Ridker, P. M., Cook, N. R., Lee, I.-M. et al.:** A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N. Engl. J. Med., 2005, 352, s. 1293-1304.
14. **Berger, S. J., Roncaglioni, M. C., Avanzini, F. et al.:** Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men. JAMA, 2006, 295, s. 306-313.
15. **Levin, R. T.:** The puzzle of aspirin and sex. N. Engl. J. Med., 2005, 31, s. 1366-1368.
16. **Vorchheimer, D. A., Becker, R.:** Platelets in atherothrombosis. Mayo Clin. Proc., 2006, 81/1, s. 59-68.
17. **Patrono, C., Rodriguez, G., Landolfi, R., Baigent, C.:** Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. N. Engl. J. Med., 2005, 353, s. 2373-2383.
18. **Aschermann, M.:** Kardiologie. Praha, Galén, s. 1481.
19. **Vogel, G. H. (ed.):** Drug discovery and evaluation. Berlin, Springer, 2002, s. 1408.
20. **Fuster, W. et al.:** Hurst's The Heart, New York, 11. Ed. McGraw-Hill, 2004, s. 2472.
21. **Poulsen, T. S., Kristensen, R. S., Altar, D., Mickley, H.:** Das Phänomen der Aspirin-Resistenz: eine kritische Beurteilung der vorliegenden Evidenz. Kardiovaskuläre Medizin, 2005, 8, s. 346-360.
22. **Jerie, P.:** Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. Lancet, 2003, May 3, s. 1559.
23. Anonymous/rme: Herzinfarkt: Neue Studie widerspricht chronischem Einsatz von Clopidogrel plus ASS bei Risikopatienten. <http://www.aerzteblatt.de/v4/news/newsdruck.asp?id=23419>. aerzteblatt.de 13.3.06

**Poznámka při korektuře:** V Kardiofóru 2006, 4(1) vyšel mezitím soubor článků věnovaný antiagregační a antikoagulační léčbě ischemiků (Penka M. et al.).



## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

## Vyšetření vestibulárního systému u roztroušené sklerózy

Achiemere G.

Otorinolaryngologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

## SOUHRN

Cílem sdělení je stručně seznámit čtenáře s využitím neurootologických elektrofyziologických metod v diferenciální diagnostice roztroušené sklerózy. Jedná se o chronické invalidizující onemocnění charakterizované mnohočetnými ložisky demyelinizace v bílé hmotě centrálního nervového systému. Projevem postižení rovnovážného systému v rámci onemocnění je vertigo. Z uvedeného přehledu vyplývá, že nejužitečnější informace u pacientů s vertigem podávají dynamická posturografie a elektronystagmografie.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, vertigo, kmenové sluchové evokované potenciály, dynamická posturografie, elektronystagmografie.

## SUMMARY

*Achiemere G.: Examination of the Vestibular System in Multiple Sclerosis*

The aim of the review is to provide a comprehensive actual overview of the current approach to the use of neurootologic electrophysiological methods in diagnostic process of multiple sclerosis. Chronic and debilitating forms of the disease are characterized by multiple areas of focal demyelination that develop throughout the white matter of the central nervous system. The manifestation of the affection of the balance system is dizziness. The data suggest that dynamic posturography and electronystagmography can provide useful diagnostic information in patients with balance disturbances.

**Key words:** multiple sclerosis, dizziness, brainstem electric response audiometry, dynamic posturography, electronystagmography.

Ach.

Čas. Lék čes., 2006, 145, pp. 905–906.

**R**oztroušená skleróza (RS) je autoimunitní onemocnění, kde cílový antigen představují myelinové pochvy, obalující nervová vlákna centrální nervové soustavy. Onemocnění je charakterizováno vznikem četných ložisek v mozku a míše, lokalizovaných nejčastěji periventrikulárně, v corpus callosum, v mozkovém kmeni a v bílé hmotě míšni. Je známo, že u geneticky predisponovaných osob mohou klony T-lymfocytů atakovat oligodendrocyty a myelin, a způsobovat tak úbytek oligodendrálních buněk a demyelinizaci. Aktivují perivaskulární makrofágy a mikroglie, které produkují prozánětlivé cytokiny (interleukin-1, TNF- $\alpha$ ) a další toxické substance, které destruuji myelin. Tím je umožněn vznik typických perivaskulárních infiltrátů – plak. V ložisku dochází nejen k rozpadu myelinu a oligodendroglie (buněk produkujících myelin), ale i k přerušení axonů. Jakmile je myelinové pouzdro destruováno, nejsou obnažené nervy schopny normálně přenášet nervové impulzy. Vznikají tak nežádoucí axonální zkratky vedoucí k poruše axonální funkce. Kumulativní a ireverzibilní úbytek axonů vede k progresivní invalidizaci nemocného (1).

Klinický projev ložisek RS závisí na jejich lokalizaci v bílé hmotě mozku a míchy, z části i na jejich velikosti. Tam, kde je pohromadě více důležitých drah, objeví se polysymptomatická ataka. Naopak u lézí v periventrikulární oblasti se klinická symptomatologie nemusí projevit vůbec. Některé oblasti bílé hmoty, například optické nervy, mícha a mozkový kmen, bývají postiženy častěji.

Mezi klinické projevy RS patří zejména optická neuritida, internukleární oftalmoplegie, senzitivní symptomatologie (parestázie,

hypestézie), centrální parézy provázené spasticitou, postižení mozkových nervů, sfinkterové a vestibulocerebelární poruchy, únava a deprese (1, 2).

Klinický obraz RS je velmi rozmanitý a často se v jednotlivých fázích choroby mění. Navíc je charakterizován obdobími exacerbací a remisí symptomů.

Značná variabilita klinických projevů znesnadňuje stanovení správné diagnózy. Diagnostika vyžaduje komplexní přístup s posouzením jak klinických projevů, tak i výsledků pomocných vyšetření. Diagnostická kritéria RS dle McDonalda umožňují definovat formu choroby a určit nejefektivnější způsob léčby (3). Kritéria pracují s klinickým obrazem, prokazatelným neurologickým nálezem a pomocnými vyšetřovacími metodami v následujícím pořadí: magnetická rezonance, vyšetření mozkomíšního moku (s detekcí intratékální syntézy IgG a průkazem oligoklonálních pásů) a zrakové evokované potenciály (4).

Pro svůj mnohotvárný klinický obraz patří RS k onemocněním, na jejichž diferenciální diagnostice se mohou podílet lékaři různých odborností včetně otolaryngologie.

Jedním z časných projevů roztroušené sklerózy bývá vertigo jako projev postižení vestibulárního systému. Poruchy rovnováhy se v průběhu RS objevují asi u 18 % pacientů (5). Vzhledem k tomu, že v dnešní době není k dispozici vyšetřovací metoda s absolutní specifičností pro RS, provádí se u pacientů s poruchou vestibulárního systému komplexní neurootologické vyšetření. Jeho součástí, kromě anamnézy, fyzikálního vyšetření včetně otomikroskopie a audiogramu, jsou elektrofyziologické metody. Mezi ně patří:

kmenové sluchové evokované potenciály (BERA), elektronystagmografie (ENG) a dynamická posturografie.

### KMENOVÉ SLUCHOVÉ EVOKOVANÉ POTENCIÁLY (BERA)

Poskytují informace o stavu jednotlivých částí sluchové dráhy. Evokovaný potenciál (EP) je biologickou odpovědí nervového systému vyvolanou přesně definovaným a pevně časově vázaným podnětem na periférii. Zobrazuje postup vzruchu nervovou dráhou. Sluchové EP s latencí 0–10 ms, amplitudou 0,1–1 uV jsou vyvolány aplikací sérií kliků do každého ucha zvlášť. Naměřené hodnoty potenciálů, které jsou snímány elektrodami umístěnými na lebce, zpracovává počítač. Výsledná křivka má několik vrcholů, označovaných jako vlny I–V. Evokované potenciály nejsou ovlivněny stavem vědomí vyšetřovaného, ani eventuální terapií (např. sedativy, antiepileptiky). U pacientů s RS je nejčastějším patologickým nálezem prodloužení latence a pokles amplitudy V. vlny, odpovídající poruše v oblasti horního olivárního komplexu, lemniscus lateralis nebo colliculus inferior (6). Dle údajů v literatuře bývá BERA abnormální asi u 77 % pacientů s RS (7).

### DYNAMICKÁ POSTUROGRAFIE

Dynamická posturografie je metoda, která kvantitativně vyhodnocuje udržování rovnováhy při vzpřímeném postoji, a to za různých podmínek. Vyšetření probíhá na stabilometrické plošině, která registruje pohyby průmětu těžiště těla s pohybem plošiny v určitém směru. Při pohybu plošiny horizontálním směrem měří třecí síly mezi chodidly a plošinou. Hodnoty potom odráží akceleraci těžiště těla v předozadním a laterálním směru. Další způsob měření kontroly postoje je vyhodnocení odpovědi na krátké a neočekávané pohyby plošiny směrem dopředu, dozadu, nahoru a dolů. Patologické odpovědi jsou příznakem léze centrální nervové soustavy (CNS).

Vyšetření se skládá ze 2 částí (8):

1. Test pohybové koordinace (MCT – motor control test) vyhodnocuje odpovědi na výchylky rovnováhy. Hodnotí se symetrie odpovědi pro každou nohu zvlášť, dále latence odpovědi a její amplituda. Abnormality detekované v MCT prokazují deficit aferentní nebo eferentní části reflexního oblouku, které, jak se předpokládá, hrají zásadní úlohu v udržování rovnováhy. U pacientů s RS mohou být reflexní oblouky přerušeny plakami v oblasti mozkových hemisfér, mozkového kmene nebo míchy.

2. Test senzorické organizace (SOT – sensory organization test) hodnotí pacientovu schopnost udržet rovnováhu za postupně se zhoršujících podmínek s následným vyloučením jednotlivých systémů (vizuální, propiocepční, vestibulární), čímž se zjišťuje jejich vliv na udržení rovnováhy.

Z vestibulárních testů, které máme k dispozici, jsou posturografie a ENG nejužitečnější ve smyslu časné detekce RS (9). Zejména patologie v SOT kombinovaná s abnormálně prodlouženými latenčními v MCT je pro RS velmi charakteristická (10).

### ELEKTRONYSTAGMOGRAFIE (ENG)

Elektronystagmografie hodnotí okulomotorické funkce pomocí záznamu očního pohybu. Oko je elektrofyziologicky bipolární, kde rohovka má náboj kladný, sítnice záporný. Elektrická osa oka se kryje s optickou osou. Pohyby bulbu při vyvolání nystagmu vzbudí změny v rozložení elektrického pole a elektrody umístěné poblíž oka mohou registrovat změny elektrického potenciálu a také pohyby bulbů. Elektrody se umísťují pro obě oči jak v rovině horizontál-

ní, tak i vertikální. Vše je zaznamenáno a hodnoceno počítačem. ENG se skládá z jednotlivých testů, které vyhodnocují funkci labyrintu, centrálních vestibulookulárních drah a okulomotorických funkcí, nezávislých na vestibulárním aparátu (11). Pro vyšetření vestibulookulárních jevů se používají testy: sakadický, rotační, zkoušky kalorické, optokinetický nystagmus, sledovací oční pohyby, spontánní nystagmus. Patologie ve sledovacích očních pohybech s poruchou plynulosti a se sakádami (12), hyperreflexie při bitermální kalorizaci (13) a nedokonalá zraková suprese patří k nejčastějším nálezům u roztroušené sklerózy.

### ZÁVĚR

Roztroušená skleróza vykazuje v elektrofyziologických testech širokou variabilitu abnormalit. Neurootologické metody hodnotící rovnovážný systém, umožňují časně detekovat subklinické abnormality u pacientů s RS, kteří mají malé funkční postižení. Vhodně doplňují škálu vyšetření používaných v diferenciální diagnostice roztroušené sklerózy. U pacientů s poruchou rovnováhy mohou přispět k časné diagnóze RS a zahájení adekvátní terapie. Pomáhají účinně ovlivnit vývoj a prognózu tohoto invalidizujícího onemocnění.

### Zkratky

BERA	– brainstem electric response audiometry
CNS	– centrální nervová soustava
ENG	– elektronystagmografie
EP	– evokované potenciály
IgG	– imunoglobulin G
MCT	– test pohybové koordinace (motor control test)
RS	– roztroušená skleróza
SOT	– test senzorické organizace (sensory organization test)
TNF- $\alpha$	– tumor necrosis factor $\alpha$

### LITERATURA

1. Havrdová, E.: Roztroušená skleróza. Praha, Triton, 2002, 108 s.
2. Frohman, E., Frohman, T., Zee, D., McColl, R., Galetta, S.: The neuro ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*, 2005, 4, s. 111-121.
3. McDonald, W., Compston, A., Edan, G.: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 2001, 50, s. 121-127.
4. Havrdová, E., Horáková, D.: Roztroušená skleróza. *Postgraduální medicína*, 2004, 6, s. 2-9.
5. Jozefowicz-Korezyska, M., Lukomski, M.: Neuro-otologic findings in multiple sclerosis. *Pol. Merkurizus Lek.*, 2005, 19, 423-425.
6. Rodriguez, M.: Multiple sclerosis: basic concepts and hypothesis. *Mayo Clin. Proc.*, 1989, 64, s. 570-576.
7. Lucertini, M., Gagliardi, M., Magliulo, G., Bernardi, S.: Longitudinal comparison of methods of auditory evoked potentials in defined multiple sclerosis. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.*, 1990, 10, s. 49-58.
8. Molčan, M.: Vertigo – základy diagnostiky a léčby. Košice, Elfa, 2002, 149 s.
9. Tomaz, A., Borges, F., Ganancia, C. et al.: Signs and symptoms associated to otoneurologic alterations diagnosed on computerized vestibular exam of patients with multiple sclerosis. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 2005, 63, s. 837-842.
10. Williams, N., Roland, P., Yellin, W.: Vestibular evaluation in patients with early multiple sclerosis. *Am. J. Otol.*, 1997, 18, s. 93-100.
11. Novotný, M., Hahn, A.: Závratě – diagnostika a léčba. Stuttgart, Aesopus Verlag, 1997, 158 s.
12. Grenman, R.: Involvement of the audio vestibular system in multiple sclerosis. An otoneurologic and audiological study. *Acta Otolaryngol.*, 1985, 420, s. 1-95.
13. Tu, C., Young, Y.: Audiovestibular evolution in patient with multiple sclerosis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 2004, 113, s. 726-729.

## KOMENTÁŘ

## K článku G. Achiemere „Vyšetření vestibulárního systému u roztroušené sklerózy“

Roztroušená skleróza (RS) představuje při své prevalenci v České republice 100–130 osob/100 000 obyvatel závažný zdravotní i ekonomický problém. V posledních letech došlo s přibývajícím poznatkem o patogenezi i vývoji onemocnění ke změně náhledu i terapeutického postupu u RS.

Dříve omluvitelná snaha utajit před pacientem diagnózu co nejdéle byla daná naší neschopností onemocnění léčebně ovlivnit. To vedlo k minimalizaci úsilí diagnózu stanovit, a to především v době před dostupností MRI. Posledních 20 let vedlo nejen k naší běžné možnosti vizualizovat i drobná ložiska roztroušená po CNS (velká ložiska jsou patrna i na CT), ale především k možnosti účinně terapeuticky zasáhnout u mnoha pacientů.

Diagnózu je možné nyní stanovit s vysokou spolehlivostí během prvních několika měsíců od prvních příznaků (1). Proto je tak důležité, aby spektrum možných prvních příznaků znali nejen neurologové, ale i lékaři ostatních specializací a praktičtí lékaři. Tyto první příznaky jsou často bagatelizovány a posléze zapomenuty, pokud během několika dnů až měsíců vymizí samy, což je ovšem pro počáteční stadia RS typické, a především to vůbec neznamená, že by se ve stanovení příčiny obtíží nemělo pokračovat. Je totiž známo, že k zásadním změnám na CNS dochází u většiny pacientů během prvních 5 let nemoci (i když vzhledem k časté lokalizaci ložisek periventrikulárně bez jakékoli klinické symptomatologie nemůžeme u většiny pacientů „začátek“ choroby přesně stanovit). V ložisku zánětu dochází nejen k demyelinizaci (a ovšem také k částečné remyelinizaci), ale především k axonální ztrátě. Rozsah zpřetrhání axonů je velmi individuální a je zřejmě způsoben mnoha mechanismy (přímým útokem cytotoxických CD8+ lymfocytů vůči akutně demyelinizovanému axonu, který nevede vzruch; toxickým influxem kalcia do obnaženého axonu, v němž iontové kanály přestávají normálně fungovat; přítomností nadbytku nervového přenašeče glutamátu, který je za normálních okolností odklizen astrocyty a oligodendrocyty apod.) (2). Ničení axonů v počátku nemoci zřejmě souvisí se samotným zánětlivým procesem, v pozdějších stadiích choroby nastupují další neurodegenerativní pochody, kterým neumíme účinně bránit – všechny dosavadní léky mají především protizánětlivý efekt. Úbytek axonů a myelinu vede k úbytku hmoty mozkové tkáně (mozkové atrofii), kterou lze nyní měřit metodami MRI (3, 4).

Toto jsou závažné důvody pro časné stanovení diagnózy. Několik klinických studií již také ukázalo, že pouze včas zahájená léčba může oddálit vývoj dalších ložisek na MRI a klinických symptomů RS (5), tedy zpomalit invalidizaci pacienta. Vzhledem k tomu, že choroba je nejčastěji diagnostikována mezi 20.–40. rokem života, představuje časná invalidizace velmi závažný socioekonomický problém (odhlédneme-li od pohledu medicínského a etického). Padesát sedm procent pacientů potřebuje po 10–15 letech neléčené choroby oboustrannou oporu k překonání vzdálenosti 100 metrů (6). Toto jsou i jasné argumenty pro farmakoekonomickou výhodnost včasného zavedení léčby (i když bohužel ne každý pacient odpovídá dostatečně na imunomodulační léky dostupné v současné době (interferon beta, glatirameracetát, natalizumab, intravenózní imunoglobuliny). Problém „odpovídatosti“ bude v budoucnu nepochybně řešit farmakogenomika.

Ani včasnou léčbu akutních příznaků choroby nelze podceňovat, a to ani u pacientů, kteří jsou léčeni imunomodulačními léky. Na standardním T1 váženém obraze MRI s podáním i.v. gadolinia je akutní ložisko definované jako ložisko vychytávající gadolinium. Avšak ve tkáni, kde se toto ložisko zánětu vyvíjí, dochází ke změnám detekovatelným o několik dnů až měsíců dříve pomocí MTR. Podání vysokých dávek metylprednisolonu (léčba akutní ataky – 3–5 g celkové dávky) ihned po zachycení gadoliniového enhancementu vedla ne sice k normalizaci poklesu MTR, ale rozdíl oproti neléčenému zánětu či pouze základní imunomodulační léčbě byl dramatický (7). Včasné podání metylprednisolonu vede k záchraně tkáně CNS, z klinického hlediska není tedy žádný důvod k odkládání léčby a „čekání, zda se to nespraví samo“. Vysvětlení lze hledat například v poznatku, že u RS je v zánětlivém ložisku nedostatečná apoptóza aktivovaných lymfocytů. Ta může být kromě „zavření“ hematoencefalické bariéry urychlena kortikosteroidy. Samozřejmě je ovšem ochrana pacienta před vedlejšími účinky steroidů. Na druhou stranu nic nebrání jejich ambulantnímu podání, a tím urychlení léčebného postupu. Na rozdíl od dřívějších představ, že kortikosteroidy vedou k vývoji atrofie CNS, je dnes již jasné, že přinejmenším u mozku postiženého zánětem (který se zdaleka neomezuje u RS na viditelná ložiska na MRI, ale postihuje i tzv. normálně vypadající bílou i šedou hmotu) je tomu naopak – opakované pulzní podání metylprednisolonu oddaluje vývoj atrofie CNS (8).

Léčba pacientů s RS prodělala v posledních letech zásadní změny. Je již jasné, proč jakákoliv imunomodulační léčba není příliš efektivní v pozdějších stadiích choroby, kde je ztracena řada axonů, nositelů funkce v CNS, a kde zánět je již kompartmentalizován.

Moderní přístup k RS může proto spočívat pouze ve včasné léčbě (9). Ta však nemůže být zahájena bez spolehlivé diagnostiky, ke které může v případě nejasného či nedostatečného nálezu na MRI či v mozkomíšním moku významnou měrou přispět i panel výše velmi přehledně popsaných vyšetření rovnovážného ústrojí. Porucha rovnováhy by zvláště u mladých jedinců neměla být nikdy vysvětlena „krční páteří“, zvláště, když pro to objektivní vyšetření páteře ani anamnéza nesvědčí. Bohužel se s tím opakovaně setkáváme i v dnešní době. Výše popsaná vyšetření (především elektronystagmografie a posturografie) představují cenný nástroj, který může vést k časné diagnostice, dispenzarizaci a léčbě pacienta s RS.

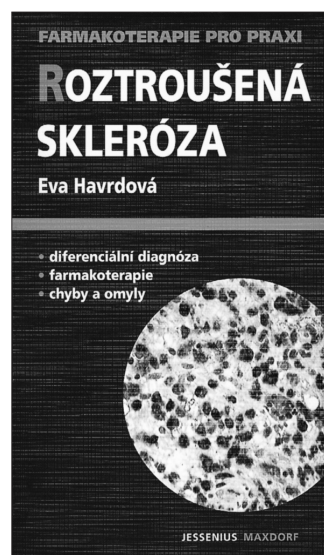
### Zkratky

CNS	– centrální nervová soustava
MTR	– magnetic transfer ratio
RS	– roztroušená skleróza

doc. MUDr. Eva Havrdová, CSc.  
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN  
128 21 Praha 2, Kateřinská 32  
fax: +420 224 922 678, e-mail: eva.havrdova@lf1.cuni.cz

## LITERATURA

1. **Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G. et al.:** Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria”. , 2005, 58, s. 840-846.
2. **Pířha, J., Havrdová, E.:** Axonální patologie u roztroušené sklerózy. Čes. a Slov. Neurol. Neuroch., 2005, 68/101, 154-158.
3. **Zivadinov, R., Bakshi, R.:** Central nervous system atrophy and clinical status in multiple sclerosis. J. Neuroimaging., 2004, 14, s. 27S-35S.
4. **de Stefano, N., Narayan, S., Francis, G. S. et al.:** Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. Arch. Neurol., 2001, 58, s. 65-70.
5. **O'Connor, P., CHAMPS:** The effects of intramuscular interferon beta-1a in patients at high risk for development of multiple sclerosis: a post hoc analysis of data from CHAMPS. Clin. Ther., 2003, 25, s. 2865-2874.
6. **Weinshenker, B. G., Bass, B., Rice, G. P. et al.:** The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. Brain, 1989, 112 (Pt 1), s. 133-146.
7. **Richert, N. D., Ostuni, J. L., Bash, C. N. et al.:** Interferon beta 1-b and intravenous methylprednisolone promote lesion recovery in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 2001, 7, s. 49-58.
8. **Zivadinov, R., Rudick, R. A., de Masi, R. et al.:** Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. Neurology, 2001, 57, s. 1239-1247.
9. **Frohman, E. M., Havrdová, E., Lublin, F. et al.:** Most patients with multiple sclerosis or a clinically isolated demyelinating syndrome should be treated at the time of diagnosis. Arch. Neurol., 2006, 63, s. 614-619.



## ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA

*Eva Havrdová*

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je chronické onemocnění charakterizované ztrátou myelinu z nervových vláken, způsobující poškození nervů, mozku a míchy. RS postihuje především osoby mladšího a středního věku, vzácněji děti či osoby starší. Průběh nemoci je kolísavý, střídají se období klidu s náhlým zhoršením, těžký průběh vede k invaliditě. Dochází nejprve k zánětlivým změnám, později k destrukci myelinu a poškození axonů rezultující v narůstání neurologického postižení.

*Vydal Maxdorf v roce 2005, edice Farmakoterapie pro praxi, ISBN 80-7345-069-0, formát 110 x 190 mm, brož., 89 str., cena 195 Kč.*

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



## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

# Geriatrický pohled na zdraví a nemocnost ve stáří – změna paradigmatu?

Kalvach Z., <sup>1</sup>Drbal C., <sup>2</sup>Zavázalová H., Šnejdrová M., Ondrušová J.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>1</sup>Škola veřejného zdravotnictví IPVZ, Praha

<sup>2</sup>Ústav sociálního lékařství LF UK, Plzeň

## SOUHRN

Článek se zabývá zdravotním stavem seniorů, jeho prognózou a především pojetím zdraví a nemoci ve stáří. Uporozňuje na paradigmatické změny s překonáním převládající orientace na chorobu a s přenesením důrazu na funkční stav pacienta a kvalitu jeho života. Jsou vymezeny pojmy geriatrické křehkosti, geriatrické deteriorace a geriatrických syndromů. Je identifikován zdravotní potenciál, tvořený odolností, zdatností a kreativní adaptabilitou jako základní pojem zdraví a je uveden jeho vztah k Antonovského konceptu. V závěru jsou nastíněny systémové změny péče o zdravé seniorů, nezbytné k tomu, aby lépe a účelněji odpovídala skutečným potřebám.

**Klíčová slova:** potenciál zdraví, zdraví a nemoc ve stáří, geriatrické syndromy, geriatrická křehkost, geriatrický pacient, geriatrická deteriorace.

## SUMMARY

*Kalvach Z., Drbal C., Zavázalová H. et al.: Geriatric View on the Health and Disease in Old Age – Changes in the Paradigm?*

Article is aimed at the health status of seniors, their prognosis and namely at the conception of health and disease in old age. It calls attention to the paradigm changes that should overcome the predominating concentration on the disease and stress the functional status and the quality of life of the patient. Concepts of geriatric fragility, geriatric deterioration and geriatric syndromes are delimited. Health potential based on the stamina, vitality and creative adaptability is accepted and its relation to Antonovian concept is given. Conclusion is given to the outlines of necessary systemic changes in the health care of seniors in order to adjust it better to their actual requirements.

**Key words:** health potential, health and disease in old age, geriatric syndromes, geriatric fragility, geriatric patient, geriatric deterioration. *Po.*

*Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 909–915.*

**S**tárnutí populace, relativní i absolutní přibývání starých a velmi starých lidí s prodlužováním života ve stáří, klade specifické nároky na zdravotnický systém i na jednotlivé zdravotníky. K základním otázkám patří, zda podstata těchto nároků je pouze kvantitativní (věkem podmíněná vysoká prevalence chorob), nebo také kvalitativní (změna nemocnosti, věkově specifické zdravotní problémy, modifikace chorob, diagnostických a terapeutických postupů i přístupu k pacientům). Z prognostického a organizačního hlediska je závažné, zda prodlužování naděje dožití a života ve stáří bude spojeno se stagnací, kompresí, či expanzí nemocnosti seniorů a jaká bude její povaha (struktura). To je východisko k odhadu potřeb a k včasnému formování povahy i kapacity zdravotních a sociálních služeb.

V České republice je dlouhodobě akcentován kvantitativní aspekt se zdůrazňováním růstu nákladů až s projevy demografické paniky včetně obav z expanze nemocnosti a z prodlužování závislé fáze života. Případná modifikace přístupu k části pacientů je chápána především jako změna standardní diagnostické a terapeutické strategie u dané choroby. Pacienti, kteří překračují svými zdravotními problémy a potřebami toto schéma, jsou často exkludováni ze standardní zdravotní péče do tzv. následné péče s ošet-

řovatelskou dominancí či dokonce mimo zdravotnický systém jako casus socialis.

Přitom ve světě vede specifická geriatrická problematika kromě rozvoje diferencované geriatrické medicíny s modernizací dlouhodobé zdravotně sociální péče až k úvahám o změně paradigmatu: Zatímco tradiční biomedicínský model klade důraz na chorobu a na její důsledky (disease-specific outcomes), nový geriatrický model zdůrazňuje naději dožití a zdravím podmíněnou kvalitu života, neboť „multimorbidní křehcí senioři nemusejí profitovat z léčby určité choroby, pokud přidružené problémy zhoršují kvalitu života či dokonce život ohrožují“ (1).

Zdá se tedy, že tradiční zájem o choroby je nezbytně třeba rozšířit o sledování a ovlivňování funkčního stavu, disability, komorbidity, geriatrické křehkosti, geriatrických syndromů a dalších geriatrických aspektů kvalitativně odlišné péče.

## POJETÍ NEMOCI A NEMOCNOSTI VE STÁŘÍ

Primárním problémem je chápání geriatrické nemocnosti a pojetí zdraví ve stáří. Pouze část zdravotních problémů starých lidí

může být pochopena a řešena v rámci tradičního biomedicínského modelu založeného na diagnostikování a léčení „standardních chorob“, v myšlenkovém rámci tradiční Mezinárodní statistické klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů (MKN-10), která je aktuálně od roku 1992 platná ve své 10. revizi (2).

Tato situace, podmíněná nejen stárnutím populace, ale obecně přibýváním osob se zdravotním postižením a s funkční problematikou disability, vedla k tomu, že kromě MKN byla vypracována také Mezinárodní klasifikace funkčního stavu a zdraví (MKF) (3), v původní verzi z roku 1980 označená jako Mezinárodní klasifikace poškození, invalidity a omezení. V novelizované podobě z roku 2001 hodnotí MKF poruchy aktivity (dříve disabilities), poruchy participace (dříve handicaps) a faktory prostředí. I když její současná podoba je poměrně nepřehledná a z hlediska širokého využití málo praktická, ukazuje cestu ke sledování a hodnocení vývoje funkční zdatnosti, „zdraví“ a potřeb křehké seniorské populace – jde o naplnění klasické definice Světové zdravotnické organizace, že „zdraví je více než nepřítomnost nemocí“. Je smutnou skutečností, že několik let od vydání anglické verze je sice k dispozici verze slovenská, nikoli však česká, což je spíše příznačné než překvapivé.

Při jednostranném důrazu kladeném na „choroby“ uniká z medicínského zájmu, sledování a řešení nejen problematika disability (funkčních důsledků chorob), poruch soběstačnosti a do značné míry i kvality života, ale také výsostně klinická problematika geriatrických syndromů, geriatrické křehkosti, involuční deteriorace, multimorbidita či adaptace/maladaptace na chorobné změny s dalšími psychosomatickými souvislostmi. Vše souvisí i s historicky konceptuálním pojetím nemoci (nemocnosti), které výrazně formuluje zdravotnické povědomí a které je dvojí (4):

**Xenochtonní pojetí** chápe chorobu jako vnějšího nepřítele či „vetřelce“, který existuje „sám o sobě“ jako alternativa zdraví (typickým příkladem jsou infekční nemoci, úrazy, ale také nádory či jiná postižení určitého orgánu v „jinak zdravém organizmu“), nahlíží na svět chorob, jejich definování a třídění obdobně jako na třídění říše rostlinné či živočišné – ostatně historicky souvisí s dobou C. Linného a následně s úspěchy mikrobiologie a infektologie.

**Autochtonní pojetí** chápe chorobu jako stav organismu, jako kontinuum zdraví a nemoci, choroba nemůže být z organismu „vyňata“, organizmus se musí uzdravit jako celek.

Zatímco v mladším věku vyhovuje xenochtonní koncept většinou velmi dobře, ve stáří (obdobně jako v útlém dětství) je často nezbytné jeho autochtonní modifikování či úplné nahrazení – diagnostika „standardních chorob“ musí být doplněna celkovým hodnocením organismu včetně funkční složky, v níž se chorobné projevy také mohou koncentrovat.

Etiologicky může být funkční deteriorace a disabilita i ve stáří spojena s jednorázovou událostí (např. úraz, cévní mozková příhoda), či s určitou, jednoznačně identifikovatelnou progredující „standardní chorobou“, např. s Alzheimerovou nemocí, jako s monokauzální příčinou deteriorace. Častější je však povaha multikauzální s výraznou složkou autochtonní.

### **Hodnocení a prognózování zdravotního a funkčního stavu seniorské populace**

Kritériem pro hodnocení zdravotního a funkčního stavu seniorské populace může být především:

- naděje dožití (life expectancy, LE, e) při narození ( $e^0$ ) a zvláště ve věku 60 či 65 let ( $e^{65}$ );
- naděje dožití adjustovaná na zdravotní stav či disabilitu (health-adjusted life expectancy – HALE, disability-free life expectancy – DFLE);
- věkově vymezená úmrtnost a její příčiny;
- výskyt chorob vykazovaný, prostě evidovaný, nebo výzkumně zjišťovaný;

- spotřeba zdravotní a sociální péče (ta však může být účelná i neúčelná; přiměřená, nepřiměřeně nízká i neúčelně vysoká; strukturálně odpovídající potřebám i nevhodná);
- podrobnější vyhodnocování dynamiky a příčin věkově specifických hospitalizací, diagnostických či terapeutických výkonů, farmakoterapie dle lékových skupin apod.;
- zdatnost a její poruchy (schopnost fungování, functioning, míra soběstačnosti, nezávislosti, aktivity, participace, resp. jejich poruchy, disability, hendikapy);
- subjektivní spokojenost a zdravím podmíněná kvalita života;
- potenciál zdraví.

Politicky a organizačně je na mezinárodní úrovni (opět však nikoli v České republice) věnována největší pozornost adjustované naději dožití (HALE, DFLE) v souvislosti s obavou, zda prodloužení života ve stáří s postupující involučí a se zvyšováním prevalence chronických chorob (aterosklerózy, osteoporózy, osteoartrózy, Alzheimerovy choroby, věkem podmíněné makulární degenerace aj.) nepovede ke stagnaci či dokonce poklesu HALE, tedy k expanzi nemocnosti, k růstu ošetrovatelských nákladů a k nízké kvalitě života na úrovni závislého živobytí. Koncepty úspěšného stárnutí (včetně materiálů Světové zdravotnické organizace) ovšem naopak předpokládají stagnaci či kompresi nemocnosti (srovnatelný či dokonce rychlejší růst HALE než samotné naděje dožití). Vycházejí z toho, že:

- Dispozice k dlouhověkosti je spojena s vyšší zdatností (selektivní přežívání), geriatrická deteriorace začíná u dlouhověkých osob později a probíhá pomaleji.
- Část typických „chorob stáří“ je preventibilní a účinně léčitelná (např. ateroskleróza, osteoporóza, katarakta).
- Projekty úspěšného stárnutí prokazatelně zlepšují funkční stav (např. rekondiční programy)
- Civilizačně a technicky se zlepšuje zvládání disability (ekonomické možnosti, úpravy prostředí, kompenzační pomůcky, komunitní služby).
- Významné sociální determinanty nemocnosti a deteriorace (chudoba, nízké vzdělání, sociální exkluze) jsou do značné míry ovlivnitelné či kompenzovatelné (komunitní služby).

Vývoj směřuje k ubývání disability těžké (absolutní) a k přibývání disability lehké (relativní). Tyto lehčí poruchy aktivity a participace (lehčí formy disability a hendikapy) však mohou být hůře akceptovány ambicióznějšími generacemi nových seniorů, což relativizuje výsledky subjektivního hodnocení zdraví a jeho mezigeneračního porovnávání.

Podle dánské studie (5) přibýlo v období 1987–2000 života s chronickou chorobou, ale zdravotní stav seniorské populace (věk 65+) se zlepšil s kompresí funkčně závažné nemocnosti. U mužů se zlepšila life expectancy (LE) o 0,9, HALE o 2,4 a život bez DFLE o 11,5 % (na 74,9 % života). U žen se LE zvýšila o 0,2, HALE o 1,1, DFLE o 5,4 % (na 61,0 % života). V Nizozemí se v období 1989–2000 DFLE zvýšila, přibýlo mírné disability, ale ubylo disability střední a těžké (6). Obdobně pozitivní výsledky přineslo desetileté sledování několika tisíc seniorů v 10 evropských zemích (7), které také potvrdilo těžší funkční postižení žen než mužů a výraznější postižení pohyblivosti než sebeobsluhy. V dánské studii stoletých osob (8) bylo plně soběstačných podle 6 položek ADL 44 % stoletých mužů a 20 % žen.

Ve světě (nikoli však v České republice) probíhají i longitudinální studie, které aktivně sledují involuční, funkční a zdravotní změny. K nejznámějším patří v USA Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) vedená v Národním zdravotním ústavu od roku 1958 (průběžné výsledky a informace na [www.grc.nia.nih.gov/branches/blsa](http://www.grc.nia.nih.gov/branches/blsa)) či Woman's Health and Aging Study.

Metodickým problémem je vztah komorbidita k disabilitě a její vliv na HALE (9, 10). Závažné bylo dokumentování, že

funkční deteriorace, disabilita a růst nákladů na zdravotní péči jsou i u geriatrických pacientů více projevem blízké smrti než věku (11).

### POJETÍ ZDRAVÍ VE STÁŘÍ

Zdraví je dle Světové zdravotnické organizace a obecného konsenzu „více než nepřítomnost nemoci“. I když mnohdy toto pojetí v teoreticko politických rozvahách svou absolutizací nešťastně překračuje kompetence medicíny, v případě seniorů a lidí se zdravotním postižením je jednoznačně pozitivním vodítkem, které zdůrazňuje význam funkčních souvislostí, kompenzací, aktivity, participace a zdravotně podmíněné kvality života.

Za klíčový pojem při chápání zdraví ve stáří lze považovat potenciál zdraví, který v České republice formuloval v polovině šedesátých let 20. století C. Drbal jako propojenost tří vzájemně se ovlivňujících a neoddělitelných komponent: zdatnosti, odolnosti a kreativní adaptability (12). Všechny tři složky jsou plastické a dynamické. Každá z nich má svou proměnlivou míru, která se v souvislosti s ostatními uplatňuje v celostním uspořádání organizmu, má svůj rozměr somatický i psychický, morfologický i funkční. Potenciál zdraví je individuálně specifický, je subjektivně prožíván i objektivně hodnotitelný. Změny involuční (např. pokles regulační kapacity), režimové (např. dekompenze, atrofie z nečinnosti, poruchy výživy) i chorobné (multimorbidita) vedou ve stáří k úbytku potenciálu zdraví s poklesem zdatnosti (výkonnosti, fungování, soběstačnosti), odolnosti (nejen k infekčním chorobám, ale obecně ke stresorům, k zátěži s opakovaným selháváním a s prodloužováním doby zotavení, rekonvalescence) a s rozvojem stařecké křehkosti (frailty) jako projevem oslabené adaptability.

Důsledkem a projevem poklesu potenciálu zdraví jsou například:

- manifestace chorob souvisejících s poruchami regulace somatické, psychické i imunitní (nádorová onemocnění, infekce, autoimunitní choroby, psychická integrita);
- opakované dekompenzace křehkého zdravotního a funkčního stavu stále nižší úrovní zátěže, nižší intenzitou stresorů;
- klesající schopnost zvládat vystavení větší zátěži či těžší dekompenzaci některého orgánu a zotavit se z něho, zhoršování prognózy akutních chorob, těžších úrazů či operačních výkonů a to ve smyslu komplikací (např. delirantní stavy), úmrtí i neúplné údravy (např. imobilizační syndrom);
- progredující funkční deteriorace, jejíž věkový nástup i rychlost progresu jsou značně heterogenní v závislosti na genetické dispozici, chorobných změnách i životním způsobu (pohybový, smyslový a/nebo kognitivní deficit, únava, omezování aktivit, hypomobilita, instabilita, psychastenie).

Opatření k posílení potenciálu zdraví, k oddálení a zpomalení stařecké deteriorace, a tím ke zlepšení zdravím podmíněné kvality života a ke snížení potřeby zdravotně sociální péče ve stáří se týká více konceptu salutogeneze (13) než pouhé prevence chorob s vysokou prevalencí. Prevenci chorob je vhodné chápat jako součást geriatrické salutogeneze ve smyslu komplexního přístupu k posilování ubývajícího potenciálu zdraví ve stáří, jeho složky somatické i psychosociální.

### NEMOCNOST SENIORSKÉ POPULACE V UŽŠÍM SLOVA SMYSLU – GERIATRICKÉ ASPEKTY „STANDARDNÍCH CHOROB“

Ve stáří se zdůrazňuje dvojí problematika „standardních chorob“.

První okruh zájmu se týká klinické změny „chorob ve stáří“, obecné změny jejich klinické problematiky a manifestace (14). Jde

o atypický klinický obraz (odlišnost spektra a nápadnosti příznaků – například chybění bolesti, stereotypní projevy selhávání nejkřehčího orgánu, obvykle mozku, při jakékoli zátěži včetně onemocnění jiných orgánů), o odlišný klinický průběh, specificky geriatrické komplikace či odlišnou strategii léčby oproti mladším nemocným.

Druhý okruh zájmu se týká involuční změny prevalence a incidence chorob s důrazem na typické „choroby stáří“. Demografický, organizační i výzkumný zájem se soustřeďuje na choroby s vysokou seniorskou prevalencí a s involučně narůstající incidencí, jakými jsou např. ateroskleróza (zvláště ischemická onemocnění mozku a ischemická choroba srdeční), arteriální hypertenze, osteoartróza, osteoporóza, Alzheimerova nemoc a jiné formy demence, katarakta, věkem podminěná makulární degenerace sítnice, nedoslýchavost, proleženiny, pády či úrazy, zvláště zlomeniny předloktí a stehenní kosti, syndrom chronické bolesti, případně syndrom týrání a zanedbávání. Ani tyto frekventní a závažné statistické jednotky však nejsou často lékaři vykazovány (např. pády, proleženiny, domácí násilí) a o jejich výskytu v české populaci tak není dostatečný přehled. Navíc standardní statistické sledování obvykle nerozlišuje funkčně významné a nevýznamné formy chorob.

### Prevalence „standardních chorob“ ve stáří

Prevalencí chorob ve stáří se dlouhodobě v České republice zabývají plzeňští autoři (15). Pokud jde o evidovaná chronická onemocnění ve věku 60 a více let, dosahuje jejich prevalence ve zkoumaném plzeňském regionu 95 % u mužů a 97 % u žen. Jde o 2830,5 choroby na 1000 osob daného věku.

Nejčastější jsou choroby oběhového systému s evidencí 1201 choroby/1000 obyvatel daného věku a s postižením 76,7 % relevantních osob. Jde především o arteriální hypertenzi s prevalencí nad 50 % a o ischemickou chorobu srdeční (ICHS) s prevalencí nad 35 %. Následují choroby pohybového ústrojí (41,8 % a 538,5/1000) a onemocnění endokrinní a metabolická (29,8 % a 351/1000).

Vzrůst prevalence zaznamenává především arteriální hypertenze (což může souviset s růstem zájmu i se zpřísněním kritérií), ICHS a diabetes mellitus.

V metodice nemocnosti evidované v dokumentaci praktických lékařů zůstávají ovšem opět některé choroby významně poddiagnostikovány, například Alzheimerova nemoc či osteoporóza.

Pokud jde o incidenci akutních onemocnění, zaznamenali Zavazalová et al. (15) v dokumentaci praktických lékařů alespoň jedno onemocnění za poslední rok u 60 % pacientů ve věku nad 60 let. Nejčastěji šlo o onemocnění respiračního systému (38,6 % pacientů), o úrazy (8,6 %), onemocnění systému trávicího (7,8 %) či pohybového (6,8 %).

Spotřeba zdravotní péče je ve věku nad 60 let vysoká. Průměrný počet návštěv u praktického lékaře za rok činil ve sledovaném souboru 11,1 návštěvy, hospitalizace byla evidována u 20 % pacientů a preskripce alespoň jednoho léku u 97,2 % pacientů. Příčiny dlouhodobé neúčelnosti tak frekventních návštěv seniorů u lékaře (navíc další návštěvy u ambulantních specialistů), jejich častých hospitalizací i objemné farmakoterapie (polypragmasie) nejsou v České republice podrobněji analyzovány a zřejmě ani správně reflektovány.

### NEMOCNOST SENIORSKÉ POPULACE V ŠIRŠÍM SLOVA SMYSLU

Kromě výskytu a průběhu standardních chorob ve stáří podle MKN můžeme hovořit o seniorské nemocnosti nad rámec „standardních chorob“. Patří sem například:

- involuční změny funkčně závažné, jejichž význam narůstá u osob dlouhověkých a progerických;
- projevy životního způsobu (např. dekompenze, atrofie z nečinnosti, malnutrice);

- iatrogenní poškození, zvláště nežádoucí účinky léků a projevy geriatrického hospitalizmu;
- fenomén komorbidit a multimorbidit (vzájemné potencování závažnosti banálních chorob a jejich řetězení, vzájemné indukování);
- geriatrické syndromy (např. instability, imobility, inkontinence, psychické alterace);
- geriatrická křehkost a deteriorace.

I když jde o klinicky závažnou problematiku s frekventním výskytem v každodenní praxi, není jí v České republice věnována pozornost ani věcně, ani pojmově. Vzhledem k rozsahovému omezení uvedeme alespoň stručné příklady klinických aspektů tohoto pojetí.

#### **Klinicky významné projevy involučních změn a životního způsobu**

Jako **sarkopenie** se označuje úbytek svalové hmoty a síly. K jejím vícečetným příčinám ve stáří patří zvláště genetická dispozice, involuční změny svalů (významný podíl volných radikálů a poruch mitochondrií), hormonální vlivy (pokles pohlavních hormonů a růstového hormonu, respektive faktoru IGF-1), změny receptorů stimulujících peroxisomy (peroxisome proliferator-activated receptors – PPAR), úbytek nervových vláken, dekondice s atrofií z inaktivity, deficit vitamínu D, malnutrice, případně chorobné projevy – například v rámci diabetes mellitus. Sarkopenie je však odlišována od prostého úbytku svalů při kachexii (44). Důsledky sarkopenie jsou klinicky závažné (instabilita s pády, pokles síly pro běžné denní činnosti) a lze je klinicky ovlivnit i v 8. a 9. deceniu vhodně upraveným silovým tréninkem s nutriční optimalizací, suplementací vitamínu D a s případnou anabolickou podporou nandrolonem či testosteronem (16, 17).

Značný klinický význam má s ohledem na vznik imobilizačního syndromu involuční **pokles spontánní pohybové aktivity** (např. počtu spontánních změn polohy na lůžku při spánku) s hypokinezií a bradykinezií, který je dáván do souvislosti s numerickou atrofií neuronů v bazálních gangliích. Změnu pohybových stereotypů, postojů a kloubních vzorů s funkční decenterací kloubů způsobuje **dysproporčně rychlejší involuce svalů fázičkových** než tonických (18) kompenzovatelná vhodnou fyzioterapií.

**Dekondice** se rozvíjí v souvislosti s omezováním pohybových aktivit, ať již je podmíněno psychicky, disability či režimově (nemocniční upoutání na lůžko). Projevuje se únavou, nevykonností, námahovou dušností a progredujícím omezováním pohybových aktivit, jak stále další činnosti přesahují zhruba 75 % klesající maximální aerobní kapacity daného seniora. Ten se tak pohybuje v bludném kruhu: čím méně pohybu, tím výraznější dekondice, tím menší tolerance zátěže, tím méně pohybu atd. Zvláště u geriatrických pacientů po dlouhodobějším pohybovém omezení (nemocniční pobyty, operace, úrazy) je třeba rozšířit diferenciální diagnostiku dušnosti a nevykonnosti (často zužovanou na srdeční selhávání, obstrukční plicní nemoc a „stáří“) o dekonnici a zvažít rekondiční program (chůze, rotoped).

Stoupající pozornost se věnuje **geriatrické anorexii** (anorexia of ageing) s hubnutím pro její souvislost s malnutricí, svalovou slabostí, geriatrickou deteriorací, křehkostí a nepříznivou prognózou. Kromě diferenciální diagnostiky řady organických příčin a nežádoucích účinků léků (polypragmasie) se zvažují souvislosti s depresí, demencí, jinými psychosociálními vlivy, atrofií chuťových pohárků, stařeckou (apatetickou) formou tyreotoxikózy, vlivem zánětlivých cytokinů i hormonů, zvláště testosteronu, grelinu a leptinu (19–21).

Do skupiny klinických problémů z involuce patří i **presbyopie**, **presbyacusis** či **syndrom mužského stárnutí** (aging male), označovaný také jako ADAM (Androgen Decline in the Aging Male), PADAM (Partial Androgen Deficiency of Ageing Male) či andro-

pauza (22, 23). Stařecká a postklimakterická **osteoporóza** se již prosadily jako medicínské priority do obecného povědomí.

Klinické problémy se závažnými důsledky pro seniory přináší neujasněný pohled na **involuční kognitivní deficit** ve vztahu ke klinickému syndromu demence či k delirantním stavům indukovaným u křehkého nedementního pacienta silným stresem (24, 25).

Do souvislosti se smyslovou involucí a mozkovou atrofií se dávají některé psychotické projevy u geriatrických pacientů, například **paranoidní a halucinatorní syndrom nedoslýchavých** či **paranoidní syndrom vlastního zápachu** u žen s poruchou čichu a s inkontinencí moče (26).

#### **Iatrogenní poškození**

Iatrogenní poškození je považováno za významnou geriatrickou dominantu, za jednoho z tzv. geriatrických obrů. Odhaduje se, že desítky procent zdravotních geriatrických problémů (včetně závažné disability, hospitalizací a úmrtí) jsou způsobeny iatrogenně, především nežádoucími účinky léků (NÚL) a lékovými inkompatibilitami v rámci objemné polypragmasie. K nejčastějším NÚL seniory běžně užívaných farmak patří nechutenství, hubnutí, nevykonnost, svalová slabost, instabilita, závratě, pády, dyspeptické obtíže, poruchy paměti, stavy zmatenosti, psychický útlum, krvácivé projevy (včetně krvácení do trávicího traktu při léčbě nesteroidními antireumatiky), dehydratace, iontové dysbalance, renální insuficience, anémie, poruchy srdečního rytmu a výkyvy krevního tlaku. NÚL se tak stávají jednou z nejvýznamnějších komponent geriatrické diferenciální diagnostiky, jsou však jako takové stále velmi podceňovány.

Druhou dominantou iatrogenního poškození je geriatrický hospitalismus, souhrn negativních tělesných, psychických i sociálních důsledků pobytu geriatrického pacienta v ústavní péči. Jde především o imobilitu, instabilitu, delirantní stavy, ztrátu soběstačnosti, indukování dlouhodobé ústavní péče, ztrátu sociální role, psychosomatickou dekompenzaci či otrěsení sebeúcty.

#### **Komorbidita a multimorbidita**

I když pojmosloví není ustálené, chápe se komorbidita obvykle jako označení přidružených chorob, které komplikují a modifikují diagnostické a léčebné postupy nebo jako souhrnný index pro hodnocení disease-specific outcomes (včetně ošetrovatelské zátěže v systému RUG – resource utilisation groups, třídění pacientů do skupin podle nákladnosti ošetrovatelské péče). Multimorbiditou se často míní vytvoření nové kvality, zvláštního klinického obrazu a především vzájemné potencování mnohdy i banálních chorob na vyšší úroveň funkčních důsledků a zátěže pro pacienta. Multimorbidita je tak významným etiopatogenetickým faktorem klinických geriatrických syndromů.

Komorbidita mění vztah chorob a disability a komplikuje hodnocení HALE (9, 10). Za základní hodnotící kritérium lze považovat Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) z roku 1968, za nejzdařilejší geriatrickou variantu pak zřejmě Geriatric Index of Comorbidity (27), který vychází z Greenfieldova indexu Individual Disease Severity (IDS).

#### **Geriatrické syndromy**

Jako geriatrické syndromy jsou označovány typické frekventní a klinicky významné soubory projevů či jednotlivé obtíže (např. závrat) vyvolávané různě kombinovanými soubory příčin. Někdy se v rámci diferenciálně diagnostického procesu podaří identifikovat jedinou či výrazně dominantní příčinu, a tu pak následně vyřešit kauzální léčbou. Velmi často je však třeba řešit obtíže bez možnosti kauzální léčby – symptomaticky, adjuvantně, kompenzačními postupy.

Přínos konceptu geriatrických syndromů je spatřován ve vytvoření teoretického (myšlenkového) rámce a současně nástroje pro výuku geriatrické medicíny, v návodu ke komplexní, více-



rozměrné diagnostické rozvaze a v podpoření významu symptomatických a kompenzačních postupů u geriatrických pacientů (28, 29). Geriatrické syndromy jsou velmi závažné a prioritní problémy geriatrické medicíny, které nezapadají do konceptu „standardních chorob“, což je v běžné praxi neprávem marginalizuje. K nápravě mají přispět i výzkumné projekty Evropské komise, např. K4CARE zaměřený na problematiku geriatrických syndromů v domácí péči.

K hlavním geriatrickým syndromům patří:

- syndrom instability
- syndrom imobility
- syndrom dekonidice a hypomobility
- syndrom inkontinence
- syndrom kognitivního deficitu a psychické alterace
- syndrom anorexie a kachexie
- syndrom maladaptace a psychosomatické dekompenzace
- syndrom kombinovaného smyslového postižení, sensorické a komunikační deprivace a sociální izolace.

Kromě jiných přínosů by koncept geriatrických syndromů měl změnit i stávající nepřínosnou praxi, kdy komplexní příčiny komplexního syndromu jsou redukovány na jedinou, násilně vybranou „standardní chorobu“, která je pak zavádějícím způsobem uvedena např. jako hlavní příčina hospitalizace v propouštěcí zprávě i ve zdravotnickém výkaznictví. Velmi často je výsledkem takové diagnostické redukce konstatování povšechné aterosklerózy. Lepším myšlenkovým i metodologickým východiskem pro komplexní praktickou péči o křehkého geriatrického pacienta jsou formulace právě geriatrických syndromů. U téhož pacienta může popis téže situace vypadat ve zdravotnické dokumentaci zcela odlišně:

1. „Dementní pacient byl přijat do nemocnice pro dekompenzaci mozkové aterosklerózy, především vertebrobazilární insuficience, byl pro zmatenost tlumen neuroleptiky a přeložen do následné péče imobilní, inkontinentní, s incipientním sakrálním dekubitem, s doporučením užívat Tiapridal, Anopyrin, Agapurin.“

2. „Pacient byl přijat s geriatrickým syndromem instability, pobyt byl komplikován přechodnými mírnými nočními delirantními stavy v neznámém prostředí při kognitivním deficitu nesplňujícím kritéria syndromu demence, stabilita byla zlepšena fyzioterapií krční páteře, nárůstem chůze v chodítku, vysazením medikace vedoucí k ortostatické hypotenzii a pacient byl propuštěn domů po napojení na systém tísňového volání pro případ pádu s doporučením upravit domácí prostředí odstraněním prahů a instalací madel.“

### **Geriatrická křehkost a deteriorace**

**Geriatrická křehkost** (frailty) může být chápána jako:

- kategorie nezdatnosti a závislosti (obvykle v náročnějších, tzv. instrumentálních aktivitách denního života, nikoli v sebeobsluze);
- vulnerabilita organismu, dispozice pro ztrátu soběstačnosti, pro recidivující akutní dekompenzace stavu s nutností hospitalizace, pro zvýšenou spotřebu péče i pro úmrtí (30);
- „vetčnost“, která v některých oborech, např. v onkologii, eliminuje pacienta ze standardních léčebných postupů (31, 32).

Pozornost je geriatrické křehkosti věnována především od poloviny 90. let minulého století, kdy byla identifikována více jako multidimenzionální fenomén, prognostický faktor a klinický problém než jako míra nezdatnosti (33). Strawbridge et al. (34) označili za křehké ty geriatrické pacienty, kteří vykazovali závažné postižení alespoň ve dvou ze čtyř oblastí (somatické, kognitivní, sensorické a nutriční). V holandské populaci byly jako projev křehkosti ve smyslu predikce disability a úmrtí identifikovány hubnutí a hypoktivita (35). V Japonsku zdůraznili v chápání křehkosti a v predikci závislosti psychosociální a psychosomatické aspekty – od středního věku nízké sebehodnocení, emoční závislost či sociální izolaci, subjektivně špatné hodnocení zdraví, depresivní ladění, pohybovou inaktivitu a nízkou zdatnost (36). Psychosomatický

aspekt křehkosti podpořily i australské výsledky, které zdůraznily i prognostický význam svalové slabosti a pádů (37). Ferruci et al. (38) definovali křehkost jako věkově podmíněnou alteraci funkční a/nebo morfologickou s typickým souborem projevů a příznaků. U žen v rámci Women's Health and Aging Study-I (30) predikoval tzv. křehký fenotyp (přítomnost alespoň tří z pěti kritérií: hubnutí, vyčerpanost, pomalá chůze, omezení aktivity s převahou posedávání, nízká hodnota handgripu) téměř 3x vyšší riziko časně ztráty soběstačnosti alespoň v jedné aktivitě denního života. Souhrnně se za nejvýznamnější prvky geriatrické křehkosti a za prediktory další deteriorace nejčastěji považují hubnutí, omezování aktivity a nízká svalová síla. Psychosomatický a psychosociální akcent křehkosti plně odpovídá Antonovského chápání zdraví jako součásti životního konceptu.

Oproti častému obecnému dojmu zdravotníků, že v pozdní involuci se životní koncept spolu s osobností pacientů jaksi přirozeně rozplývá jako součást geriatrické deteriorace a křehkosti, jsou velmi závažné průkazy, že životní smysl zůstává zachován (39, 40). Otřesení důstojnosti a sebeúcty v souvislosti s křehkostí, závislostí i s jednáním pečujících profesí, pocit, že se člověk stal přítěží, se pak právě v kontextu zachovaného životního konceptu mohou podílet až na vysoké incidenci suicidií ve stáří.

**Geriatrická funkční deteriorace** autochtonního typu vykazuje výraznou interindividuální variabilitu, prohlubuje se s věkem, nemusí dosáhnout invalidizující úrovně (41) a má svůj výrazný genderový aspekt: Ve všech studiích ženy vykazují sice vyšší naději dožití, ale horší zdatnost. Geriatrická deteriorace u nich začíná dříve a probíhá rychleji než u mužů, což souvisí například s nižší svalovou silou, s častějším výskytem osteoporózy a osteoartrózy a zřejmě také s fenoménem selektivního přežívání v mužské populaci. Deteriorace postihuje výrazněji funkci dolních končetin než horních (instabilita, pády a strach z pádů, poruchy chůze, bolest) a týká se více pohyblivosti než sebeobsluhy (7, 42, 43).

Identifikace, diferenciatní diagnostika, léčení i paliativní aspekty geriatrické křehkosti a deteriorace by se měly stát významnou složkou běžné praxe geriatrů, internistů i praktických lékařů.

## **GERIATRICKÝ PACIENT, SUBJEKTIVNÍ A FUNKČNÍ HODNOCENÍ ZDRAVÍ**

U geriatrických pacientů, u pacientů chronicky nemocných, multimorbidních či s trvalým zdravotním postižením narůstá význam subjektivního hodnocení zdraví. To se také stává vodítkem k zachování patientské kompetence a k rozhodování o tom, co, jakým způsobem a k jakému cíli v záplavě patologických nálezu smysluplně léčit a ovlivňovat. Kromě samotných projevů chorob a jejich dopadů na funkční stav pacienta hraje velkou roli také prostředí, v němž pacient žije, jeho životní situace, adaptace, či maladaptace na obtíže a prognózu. Do popředí vystupují psychosomatické souvislosti. Obtíže stonání, jejich závažnost, a tím i potřeba služeb musejí být nahlíženy v kontextu života. Ten pomáhá pochopit, jak závažné jsou chorobné projevy pro daného pacienta, a také, proč s těmiž obtížemi někteří pacienti zdravotní péči vyhledají a jiní nikoliv. Právě ve stáří by mělo být rozhodujícím kritériem pro terapii nejednou subjektivní hodnocení samotného pacienta („toto mě nejvíce trápí“) a vyhodnocení toho, co skutečně nejvíce a bezprostředně snižuje kvalitu života. Hodnocení zdraví v kontextu života odpovídá konceptům A. Antonovského (sense of coherence), A. H. Maslowa (transcendence), V. E. Frankla (meaning of life) a obecně humanistické a transpersonální psychologie. Opomíjení této skutečnosti vede k dehumanizaci a poklesu účelnosti geriatrické péče. Relevantnost Antonovského konceptu pro seniorskou populaci byla opakovaně potvrzena (39, 40).

S Antonovského konceptem bezprostředně souvisí rozsáhlá oblast psychosomatické problematiky. Její nepochopení, chybná interpretace psychické dekompenzace, somatizace a maladaptace má závažné důsledky zvláště pro křehké geriatrické pacienty včetně klientů dlouhodobé ústavní péče, domovů důchodců a léčeben pro dlouhodobě nemocné. K uvedeným projevům patří například apatie, infantilizace, konfliktnost, omezení zájmu na základní biologické potřeby, stereotypní stesky na chronickou bolest, inzomnii, nechutenství, obstrukci.

Pro hodnocení funkčního stavu seniorů, který je z hlediska zdravotních i sociálních služeb zásadní, se stále hledají vhodné a v široké praxi účelně použitelné nástroje. Jde především o modifikace aktivit denního života (activities of daily living – ADL), zatímco různé výkonové testy jsou používány spíše výzkumně. Nezbytné je u lidí se zdravotním a funkčním postižením pochopení, hodnocení a ovlivňování hendikepujících situací, prostředí a jeho bariér, životních i existenčních podmínek včetně zakotvení v sociální síti. Samotný klíčový pojem soběstačnosti není převážně atribut pouze funkčního stavu pacienta, ale musí být obvykle vztažen ke konkrétnímu prostředí. Jeho účelné úpravy bývají pro pacienta s disabilitou (např. po cévní mozkové příhodě) často podstatnější než problematická farmakoterapie. Tato posouzení jsou součástí základního geriatrického metodického přístupu označovaného jako komplexní geriatrické hodnocení (comprehensive geriatric assessment – CGA) (14).

### ZÁVĚR

Pokud má být problematika potenciálu zdraví, geriatrické deteriorace a křehkosti, geriatrických syndromů a modifikací standardních medicínských postupů u křehkých geriatrických pacientů včetně osob dlouhodobě implementována do medicínské praxe v České republice, je třeba provést několik podstatných opatření. K hlavním patří geriatrické zkvalitnění pregraduální i postgraduální výuky, rozvoj diferencované geriatrické medicíny, rovnocenné doplnění tradiční orientace na choroby zájmem o funkční aspekty stonání, vznik nemocničních geriatrických oddělení a reforma dlouhodobé zdravotně sociální péče.

Nezbytné potřebné je zapracování uvedených změn paradigmatu a tradičních představ do nově nahlédnuté koncepce geriatrické péče včetně jasného kompetenčního vymezení systémových vztahů zdravotnických a sociálních a s tím souvisejících opatření právních, finančních, organizačních i metodických. Z této systémové základny pak logicky vyplynou změny specifických medicínských intervencí a tomu odpovídající nároky na výuku, výchovu i na hodnocení kvality péče.

Pokud jde o konkrétní organizační změny systému péče o zdraví seniorů, bude třeba adekvátně propracovat a realizovat ucelenou soustavu rozsáhlých změn zahrnujících domácí péči, péči o akutní i chronické geriatrické pacienty v nemocnicích, ústavní zdravotně sociální péči atd. Je přirozené, že všechna tato opatření, mají-li vytvořit fungující systém, musí být patřičně a efektivně zajištěna personálně, materiálně a finančně s jasným identifikováním kritérií kvality a účelnosti.

Vzhledem k nadcházejícímu skokovému přírůstku seniorů zestárnutím populačně silných poválečných ročníků po roce 2010 již příliš času nezbyvá.

### Zkratky

ADAM	– Androgen Decline in the Aging Male
ADL	– activities of daily living
BLSA	– Baltimore Longitudinal Study of Aging
CIRS	– Cumulative Illness Rating Scale
DFLE	– disabilityfree life expectancy

HALE	– health-adjusted life expectancy
IDS	– Individual Disease Severity
IGF-1	– faktor
ICHS	– ischemická choroba srdeční
LE	– life expectancy
MKF	– Mezinárodní klasifikace funkčního stavu a zdraví
MKN-10	– Mezinárodní statistické klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů
NÚL	– nežádoucí účinky léků
PADAM	– Partial Androgen Deficiency of Ageing Male
PPRA	– peroxisome proliferator-activated receptors
RUG	– resource utilisation groups

### LITERATURA

- Kaplan, R. M.:** Quality of life – an outcomes perspective. Arch. Phys. Med. Rehabil., 2002, 83 (Suppl. 2), s. S44-S50.
- World Health Organization: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10), Geneva, 1992 (české vydání ÚZIS, Praha, 1992, s. 779).
- World Health Organization: International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), Geneva, 2001 (slovenské vydání Bratislava, Ekovys s.r.o.).
- Vácha, J.:** Problém normalnosti v biologii a lékařství. Praha, Avicenum, 1980, 178 s.
- Bronnum-Hansen, H.:** Health expectancy in Denmark, 1987–2000. Eur. J. Public Health, 2005, 15, s. 20-25.
- Perenboom, R. J., Van Hertem, L. M., Boshuizen, H. C., Van Den Bos, G. A.:** Trends in disability-free life expectancy. Disabil. Rehabil., 2004, 26, s. 377-386.
- Aijanseppa, S., Notkola, I. L., Tjhuis, M. et al.:** Physical functioning in elderly Europeans: 10 year changes in the north and south: the HALE project. J. Epidemiol. Community Health, 2005, 59, s. 413-419.
- Andersen-Ranberg, K., Christensen, K., Jeune, B. et al.:** Declining physical abilities with age: a cross-sectional study of older twins and centenarians in Denmark. Age Ageing, 1999, 28, s. 373-377.
- Mathers, C. D., Iburg, K. M., Begg, S.:** Adjusting for dependent comorbidity in the calculation of healthy life expectancy. Popul. Health Metrics, 2006, 4, s. 4.
- Van Baal, P. H., Hoeymans, N., Hoogveen, R. T. et al.:** Disability weights for comorbidity and their influence on health-adjusted life expectancy. Popul. Health Metrics, 2006, 4, s. 1.
- Wilkins, R., Adams, O. B.:** Health expectancy in Canada, late 1970s: Demographic, regional, and social dimensions. Am. J. Public Health, 1983, 73, s. 1073-1080.
- Drbal, C.:** Úvahy o zdraví člověka v naší společnosti. Praha, ÚSLOZ a Avicenum, 1990, 95 s.
- Antonovsky, A.:** Health, Stress, and Coping: New Perspectives in Mental Health and Physical Well-Being. San Francisco, Jossey-Bass Inc., 1979.
- Kalvach, Z., Zadák, Z., Jiráček, R. et al. (eds):** Geriatrie a gerontologie. Praha, Grada Publishing, 2004, 861 s.
- Zavázalová, H., Zaremba, V., Zikmundová, K.:** Nemocnost, potřeba a spotřeba zdravotní péče u osob vyššího věku. In: Kalvach, Z., Zadák, Z., Jiráček, R. et al. (eds): Geriatrie a gerontologie. Praha, Grada Publishing, 2004, 861 s.
- Borst, S. E.:** Intervention for sarcopenia and muscle weakness in older people. Age Ageing, 2004, 33, s. 548-555.
- Bhasin, S., Woodhouse, L., Casaburi, R. et al.:** Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2005, 90, s. 678-688.
- Kolář, P.:** Vývojová kineziologie a svalové dysbalance ve stáří. In: Kalvach, Z., Zadák, Z., Jiráček, R. et al. (eds): Geriatrie a gerontologie. Praha, Grada Publishing, 2004, 861 s.
- Chapman, L. M.:** Endocrinology of anorexia of ageing. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 2004, 19, s. 437-452.
- Thomas, D. R.:** Weight loss in older adults. Rev. Endocrinol. Metab. Disord., 2005, 6, s. 129-136.
- Hays, N. P., Roberts, S. B.:** The anorexia of aging in humans. Physiol. Behav., 2006, 88, s. 257-266.

22. **Hanuš, M.:** Urologickoandrologická problematika stárnoucího muže. In: Kalvach, Z., Zadák, Z., Jirák, R. et al. (eds): Geriatrie a gerontologie. Praha, Grada Publishing, 2004, 861 s.
23. **Morley, J. E., Kim, M. J., Haren, M. T. et al.:** Frailty and the aging male. Aging male, 2005, 8, s. 135-146.
24. **Tuokko, H. A., Frerichs, R. J., Kristjansson, B.:** Cognitive impairment, no dementia: concepts and issues. Int. Psychogeriatr., 2001, 13 (Suppl. 1), s. 183-202.
25. **Kalvach, Z., Rychlý, L.:** K diagnostice a diferenciální diagnostice demencí z pohledu internisty – geriatra: úskalí falešně pozitivní diagnózy. Čas. Lék. čes., 2004, 143, s. 453-458.
26. **Vojtěchovský, M.:** Paranooidní stavy ve stáří. In: Kalvach, Z., Zadák, Z., Jirák, R. et al. (eds): Geriatrie a gerontologie. Praha, Grada Publishing, 2004, 861 s.
27. **Rozzini, R., Frisoni, G. B., Ferrucci, L. et al.:** Geriatric Index of Comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity. Age Ageing, 2002, 31, s. 277-285.
28. **Olde Rikkert, M. G., Rigand, A. S., van Hoeyweghen, R. J., de Graaf, J.:** Geriatric syndromes: medical misnomer or progress in geriatrics? Neth. J. Med., 2003, 61, s. 83-87.
29. **Phelan, E. A., Vig, E. K., Abrass, I. G.:** Some considerations regarding geriatric syndromes. Ann. Intern. Med., 2001, 135, s. 1095.
30. **Boyd, C. M., Xue, X. L., Simpson, C. F. et al.:** Frailty, hospitalization, and progression of disability in a cohort of disabled older women. Am. J. Med., 2005, 118, s. 125-131.
31. **Terret, C., Zulian, G., Droz, J. P.:** Statements on the interdependence between the oncologist and the geriatrician in geriatric oncology. Crit. Rev. Oncol. Hematol., 2004, 52, s. 127-133.
32. **Petruželka, L.:** Onkologie v geriatrii. In: Kalvach, Z., Zadák, Z., Jirák, R. et al. (eds): Geriatrie a gerontologie. Praha, Grada Publishing, 2004, 861 s.
33. **Rockwood, K., Stolle, P., McDowell, I.:** Factors associated with institutionalization of elder people in Canada: testing a multifactorial definition of frailty. J. Am. Geriatr. Soc., 1996, 44, s. 578-582.
34. **Strawbridge, W. J., Shema, S. J., Balfour, J. L. et al.:** Antecedents of frailty over three decades in an older cohort. J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci., 1998, 53, s. S9-S16.
35. **Chin, A., Paw, M. J., Dekker, J. M. et al.:** How to select a frail elderly population? A comparison of three working definitions. J. Clin. Epidemiol., 1999, 52, s. 1015-1021.
36. **Imuta, H., Yasumura, S., Abe, H., Fukao, A.:** The prevalence and psychosocial characteristics of the frail elderly in Japan: a community-based study. Aging (Milano), 2001, 13, s. 443-453.
37. **Lord, S. R., Murray, S. M., Chapman, K. et al.:** Sit-to-stand performance depends on sensation, speed, balance, and psychological status in addition to strength in older people. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci., 2002, 57, s. M539-M543.
38. **Ferrucci, L., Cavazzini, C., Corsi, A. et al.:** Biomarkers of frailty in older persons. J. Endocrinol. Invest., 2002, 25 (Suppl. 1), s. 10-15.
39. **Soderhamn, O., Holmgren, L.:** Testing Antonovsky's sense of coherence (SOC) scale among Swedish physically active older people. Scand. J. Psychol., 2004, 45, s. 215-221.
40. **Nygren, B., Alex, L., Jonsen, E. et al.:** Resilience, sense of coherence, purpose in life and self-transcendence in relation to perceived physical and mental health among the oldest old. Aging Ment. Health, 2005, 9, s. 354-362.
41. **Leveille, S. G., Guralnik, J. M., Ferrucci, L., Langlois, J. A.:** Aging successfully until death in old age: opportunities for increasing active life expectancy. Am. J. Epidemiol., 1999, 149, s. 654-664.
42. **Leveille, S. G., Fried, L., Guralnik, J. M.:** Disabling symptoms: what do older women report? J. Gen. Intern. Med., 2002, 17, s. 766-773.
43. **Onder, G., Penninx, B. W., Lapuerta, P. et al.:** Change in physical performance over time in older women: the Women's Health and Aging Study. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci., 2002, 57, s. M289-M293.
44. **Argiles, J. M., Busquets, S., Felipe, A. et al.:** Muscle wasting in cancer and ageing: cachexia versus sarcopenia. Adv. Gerontol., 2006, 18, s. 39-54.

## KNIHY

### **Trnavský, K., Rybka, V. et al.:** **SYNDROM BOLESTIVÉHO KOLENA**

Praha, Galén, 2006, 225 s., první vydání, formát 285x200 mm, váz., bar., cena 790 Kč. ISBN 80-7262-391-5.

Náš přední revmatolog prof. MUDr. Karel Trnavský, DrSc. je velmi dobře znám v celé naší lékařské veřejnosti, a to nejen revmatologům. Je autorem řady monografií, jejichž společným rysem byla vždy vysoká kvalita a aktuálnost. Všechny patřily k těm úspěšným titulům, které se „na pultě knihkupectví pana Wimmera příliš dlouho neohřívají“.

Prof. MUDr. Vratislav Rybka, DrSc., bývalý přednosta Ortopedické kliniky 1. LF UK a VFN, náleží mezi průkopníky chirurgické léčby onemocnění kolenního kloubu. Napsal první monografii o těchto chirurgických přístupech „Korekce deformit kolenního kloubu osteotomií a aloplastikou“ (Avicenum, 1984).

Oba se nyní spojili jako hlavní autoři a pořadatelé další monografie ze série *Bolestivé klouby*, a to u *Syndromu bolestivého kolena*, která

následuje po monografii *Syndrom bolestivého ramene*, která vyšla před 4 roky (Galén, 2002). Oba přizvali ke spolupráci dalších sedm spolupracovníků: pět ortopedů a dva radiology. Tato pracovní skupina nyní předkládá 200 stránkovou monografii, která není jen kompilátem aktuálních literárních informací, ale je založena především na velké osobní zkušenosti a mnohaleté praxi.

Kniha je rozdělena do 15 samostatných kapitol. První – obecná část se věnuje předkládané problematice od anatomie, přes klinické vyšetřovací metody (rtg, ultrasonografie, magnetická rezonance a artroskopie), až k vyšetření synoviální tekutiny. Druhá část – speciální – je věnována klinickým stavům, u nichž vzniká postižení kolenního kloubu: nejen systémová revmatická onemocnění, ale i infekční artritidy, traumatická postižení měkkého kolena včetně sportovních úrazů; nechybí ani nádory v oblasti kolena. Ve třetí části – terapeutické – se čtenáři seznámí s možnostmi terapie, a to jak léčby konzervativní, tak chirurgické (náhrady, osteotomie) a s rehabilitačními postupy i léčebnou tělesnou výchovou.

Kniha je psána velmi dobrou češtinou, text je úsporný, ale srozumitelný. Literatura, uváděná za každou kapitolou, je moderní a rozsahem přiměřená, rejstřík odpovídající rozsahem umožní rychlou orientaci v knize. Velikým kladem knihy je obrovské množství ilustrací (černobílých i barevných). Napočítal jsem jich plných 173(!), a to odpovídá poměru strana:ilustrace téměř 1:1. Jen málo knih se může pochlubit takovým ilustračním rozsahem. Všechny obrázky jsou instruktivní a reprodukce jsou velmi dobré kvality. Za výbornou výpravu celé knihy je nutné nakladatelství Galén pochválit, protože její zpracování bylo, zvláště při tak velkém počtu ilustrací, mimořádně náročné.

**Komu knihu doporučit? Samozřejmě, že je především určena ortopedům, chirurgům a revmatologům, ale přispěje k lepší informovanosti o současné diagnostice a léčbě „syndromu bolestivého kolena“ i praktickým lékařům, kteří se s ním denně ve své praxi setkávají.**

Jan Petrášek  
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1



## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

## Psychotropní účinky tělesné aktivity

Nešpor K, <sup>1</sup>Csémy L.*Psychiatrická léčebna, Praha**<sup>1</sup>Psychiatrické centrum Praha*

## SOUHRN

Tělesná aktivita ovlivňuje pozitivně duševní zdraví. Autoři zmiňují pozitivní efekt tělesné aktivity u úzkostných stavů, deprese a při prevenci poškození mozku během stárnutí. Přiměřená tělesná aktivita zvyšuje kvalitu života a životní spokojenost ve všech věkových kategoriích, což autoři dokládají daty z populace českých dětí. Druh tělesné aktivity záleží na preferencích pacienta a jeho možnostech. Obvykle vyhovuje chůze, šetrná jóga, plavání atd.

**Klíčová slova:** tělesná aktivita, chůze, jóga, duševní zdraví.

## SUMMARY

*Nešpor K., Csémy L.: Physical Activity and Mental Health*

Physical activity can improve mental health. Positive effect of physical activity on depression and anxiety are mentioned. Moreover physical activity increases resistance against memory loss during aging. Physical activity also improves quality and life satisfaction in all age group; this fact was confirmed also in Czech children. Physical activity should be sufficient, but not excessive, and it should be combined with pharmacotherapy in severe and long-term depression. The kind of physical activity depends on the preferences and possibilities of patients; walking, yoga, swimming, etc. are usually appropriate.

**Key words:** physical activity, walking, yoga, mental health.

Ne.

*Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 916–917.*

**T**ělesná aktivita je často zmiňována v souvislosti s primární i sekundární prevencí řady tělesných chorob (1), např. srdečních onemocnění, nemocí krevního oběhu, hypertenze, artritidy, diabetes mellitus 2. typu, obezity, osteoporózy u dětí (2) i u dospělých atd. Mnohem méně se ale hovoří o vlivu tělesné aktivity na duševní zdraví. Cílem tohoto sdělení je pomoci tuto mezeru zaplnit.

## TĚLESNÁ AKTIVITA A DEPRESE A ÚZKOST

Neléčená deprese se pojí se zhoršením paměti a dalších kognitivních funkcí. O příznivém vlivu tělesného cvičení u deprese svědčí řada prací, přehled starší literatury viz např. Artal (3). Přiměřená tělesná aktivita snižuje úzkosti a deprese u pacientů léčených chemoterapií pro rakovinu (4). Nižší depresivní symptomatologie a vyšší pocit zdraví se zjistil v souvislosti s aerobním cvičením i u normální populace a také u lidí vyššího věku (5). Při mírnění depresivní obtíží u starších lidí je cvičení nízké intenzity stejně efektivní jako chůze (6). Na druhé straně u dospělých pacientů s lehkou a středně těžkou depresí mělo podle jiné randomizované studie (7) cvičení o intenzitě 15,5 kcal/kg týdně lepší efekt než cvičení o nižší intenzitě 7 kcal/kg týdně.

## TĚLESNÁ AKTIVITA A VYŠŠÍ ODOLNOST MOZKU PROTI POŠKOZENÍ MOZKU ALKOHOLEM A STÁRNUTÍ

Tělesná aktivita mírnila postižení mozku u krysích mláďat poškozených alkoholem během nitroděložního vývoje (8). Podle rozsáhlé

a metodologicky kvalitní studie (9) ženy vyššího věku, které více chodily, měly lepší paměť a další poznávací funkce. K tomu postačovalo asi 28 km týdně čili 4 km denně. Uvedené skutečnosti se vysvětlují mimo jiné tím, že tělesný pohyb podněcuje neuroneogenezi, tj. vznik nervových buněk, a také komplexnost jejich propojení v hippocampu (10), což je část mozku důležitá pro paměť. V tomto duchu vyznívá i prohlášení Americké psychiatrické asociace (11). Podle něj chrání tělesné cvičení do jisté míry před úbytkem mozkových buněk při Parkinsonově nemoci, Alzheimerově nemoci, po cévní mozkové příhodě i při fyziologickém stárnutí.

## TĚLESNÁ AKTIVITA, KVALITA ŽIVOTA A ŽIVOTNÍ SPOKOJENOST

Vzhledem k výše uvedenému nepřekvapuje, že přiměřená tělesná aktivita zvyšuje kvalitu života u zdravých osob například v pracovním prostředí (12). Uvedený autor také upozorňuje na nemalé ekonomické výhody přiměřené tělesné aktivity zaměstnanců. Souvislost mezi mírou tělesné aktivity a životní spokojeností byla nalezena i v souboru českých 15letých školáků, kteří byli vyšetřováni v rámci studie Světové zdravotnické organizace Health behaviour of school aged children. Ukázalo se, že chlapci i dívky, kteří se sportu či jiné pohybové aktivitě věnovali alespoň jednu hodinu 5x týdně nebo častěji, měli statisticky významně vyšší skóre na škále životní spokojenosti (13). Tělesná aktivita zlepšovala i kvalitu života osob léčených pro nádorová onemocnění (14). Sakuragi a Sugiyama (15) uvádějí na základě své kontrolované studie, že každodenní chůze u vysokoškolských studentek zlepšila náladu, posunula rovnováhu autonomního systému k parasympatikotonii a vedla k mírnění subjektivních obtíží. Pozitivní



efekt tělesné aktivity na kvalitu života může být zprostředkovan psy-  
chotropním účinkem tělesné aktivity, zlepšením zdravotního stavu a dal-  
šími činiteli (16).

### POZNÁMKY TÝKAJÍCÍ SE PRAKTICKÉHO VYUŽÍVÁNÍ TĚLESNÉ AKTIVITY V PREVENCI A LÉČBĚ

V textu jsme použili výraz „přiměřené tělesná aktivita“. Přimě-  
řenost je důležitá, mělo by se jednat o aktivitu dostatečně intenzivní, ale  
ne příliš, aby nezhoršovala vztah ke cvičení u pacientů, kteří ho zvlá-  
ště potřebují. Například tolerance k tělesnému cvičení je nižší u obéz-  
ních (17). To se týká i starších lidí, u nichž i tak malá tělesná zátěž,  
jako jsou více než 4 hodiny chůze během týdne, snižuje riziko hospi-  
talizace pro kardiovaskulární onemocnění a riziko smrti (18).

Je třeba striktně rozlišovat mezi přiměřenou tělesnou aktivitou  
a profesionálním sportem. Na rozdíl od přiměřené tělesné aktivity  
představuje profesionální sport pro sportovce ze zdravotního hlediska  
riskantní záležitost. Profesionální sport, u nás zejména fotbal, se navíc  
pojí s korupcí, reklamou alkoholu a jiných škodlivých látek, dopingem  
a pasivním sledováním televize. Proto představuje profesionální sport  
pro veřejné zdraví rizikový faktor.

Z hlediska implementace je zajímavá práce Andersona et al. (19).  
Podle ní mělo u mužů prosté doporučení na úrovni praktického léka-  
ře, aby se pacient více věnoval tělesné aktivitě, stejně pozitivní efekt  
jako behaviorální poradenství týkající se tělesné aktivity. U žen bylo  
behaviorální poradenství účinnější.

U středně těžkých a těžkých depresí i dalších závažnějších poruch  
se obvykle doporučení více se věnovat tělesné aktivitě pojí s dalšími  
formami léčby jako s psychoterapií nebo farmakoterapií.

Na druhé straně nelze u krátkodobých depresivních stavů na far-  
makoterapii příliš spoléhat s ohledem na řádově týdny trvající latenci  
mezi zahájením léčby antidepresivy a nástupem antidepresivního účinku.  
Tělesná aktivita působí na depresivní a úzkostné symptomy prakticky  
okamžitě.

U depresivních pacientů je také třeba se vyhnout vyvolávání poci-  
tů viny a nedostatečnosti nadměrnou tělesnou zátěží nebo nepřimě-  
řenými nároky.

Pravděpodobná minimální intenzita cvičení k mírnění protražovaných  
depresivních stavů je 15–30 minut nejméně 3x týdně, a to dlouhodobě.

Druh doporučované tělesné aktivity záleží na preferencích a mož-  
nostech pacienta. Většinou je vhodná chůze, šetrné rehabilitační nebo  
aerobní cvičení, dobře a citlivě prováděná jóga (20) a, pokud to okol-  
nosti umožňují, i plavání. Spíše pro zajímavost uvádíme, že u starších  
lidí měla chůze se psem ještě příznivější efekt na autonomní nervový  
systém než chůze bez psa (21).

Jóga zahrnuje i další prvky než jen tělesnou aktivitu, například rela-  
xaci, sebeuvědomění, ovlivnění životního stylu a spiritualitu. Může  
být prospěšná u úzkostných a depresivních osob, v prevenci profesio-  
nálního stresu a ke zlepšování kvality života (22–26).

Deforche et al. (27) správně upozorňují na možné bariéry, které je  
třeba překonávat. Například obézní dospívající se může stydět sporto-  
vat před se svými normálními vrstevníky. Proto je třeba hledat cesty,  
jak překonat či obejít objektivní i subjektivní překážky při zvyšování  
míry tělesné aktivity.

### LITERATURA

- Karmisholt, K., Gotzsche, P. C.: Physical activity for secondary prevention of disease. Systematic reviews of randomised clinical trials. *Dan. Med. Bull.*, 2005, 52, s. 90-94.
- Linden, C., Ahlborg, H. G., Besjakov, J. et al.: A school curriculum-based exercise program increases bone mineral accrual and bone size in prepubertal girls: two-year data from the pediatric osteoporosis prevention (POP) study. *J. Bone Miner. Res.*, 2006, 21, s. 829-835.
- Artal, M., Sherman, C.: Exercise Against Depression. *The Physician and Sportsmedicine*, 1998, 26; citováno podle [www.physsportsmed.com/issues/1998/10Oct/artal.htm](http://www.physsportsmed.com/issues/1998/10Oct/artal.htm)
- Midtgaard, J., Rorth, M., Stelter, R. et al.: The impact of a multidimensional exercise program on self-reported anxiety and depression in cancer patients undergoing chemotherapy: a phase II study. *Palliat. Support Care*, 2005, 3, s. 197-208.
- Antunes, H. K., Stella, S. G., Santos, R. F. et al.: Depression, anxiety and quality of life scores in seniors after an endurance exercise program. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 2005, 27, s. 266-271; citováno podle: [www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462005000400003&tlng=en&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462005000400003&tlng=en&lng=en&nrm=iso)
- Motl, R. W., Konopack, J. F., McAuley, E. et al.: Depressive symptoms among older adults: long-term reduction after a physical activity intervention. *J. Behav. Med.*, 2005, 28, s. 385-394.
- Dunn, A. L., Trivedi, M. H., Kampert J. B. et al.: Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *Am. J. Prev. Med.*, 2005, 28, s. 1-8.
- Redila, V. A., Olson, A. K., Swann, S. E. et al.: Hippocampal cell proliferation is reduced following prenatal ethanol exposure but can be rescued with voluntary exercise. *Hippocampus*, 2006, 16, s. 305-311.
- Weuve, J., Kang, J. H., Manson, J. E. et al.: Physical Activity, Including Walking, and Cognitive Function in Older Women. *JAMA*, 2004, 292, s. 1454-1461.
- Redila, V. A., Christie, B. R.: Exercise-induced changes in dendritic structure and complexity in the adult hippocampal dentate gyrus. *Neuroscience*, 2006, 137, s. 1299-1307.
- Winerman, L.: Exercise may protect against brain-cell loss; citováno podle [www.apa.org/monitor/nov05/exercise.html](http://www.apa.org/monitor/nov05/exercise.html)
- Brand, R., Schlicht, W., Grossman, K., Duhnsen, R.: Effects of a physical exercise intervention on employees' perceptions quality of life: a randomized controlled trial. *Soz. Präventivmed.*, 2006, 51, s. 14-23.
- Csémy, L., Krch, F. D., Provazníková, H. et al.: Životní styl českých školáků. Praha, Psychiatrické centrum Praha 2005, 139 (nepublikovaná data z této studie).
- McNeely, M. L., Campbell, K. L., Rowe, B. H. et al.: Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 2006, 175, s. 34-41.
- Sakuragi, S., Sugiyama, Y.: Effects of daily walking on subjective symptoms, mood and autonomic nervous function. *J. Physiol. Anthropol.*, 2006, 25, s. 281-289.
- Zullig, K. J., Valois, R. F., Huebner, E. S., Drane, J. W.: Adolescent health-related quality of life and perceived satisfaction with life. *Qual. Life Res.*, 2005, 14, s. 1573-1584.
- Ekkekakis, P., Lind, E.: Exercise does not feel the same when you are overweight: the impact of self-selected and imposed intensity on affect and exertion. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 2006, 30, s. 652-660.
- LaCroix, A. Z., Leveille, S. G., Hecht, J. A. et al.: Does walking decrease the risk of cardiovascular disease hospitalizations and death in older adults? *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1996, 44, s. 113-120.
- Anderson, R. T., King, A., Stewart, A. L. et al.: Physical activity counseling in primary care and patient well-being: Do patients benefit? *Ann. Behav. Med.*, 2005, 30, s. 146-154.
- Berger, B. G., Owen, D. R.: Percept Mood alteration with yoga and swimming: aerobic exercise may not be necessary. *Mot Skills.*, 1992, 75, s. 1331-1343.
- Motooka, M., Koike, H., Yokoyama, T., Kennedy, N. L.: Effect of dog-walking on autonomic nervous activity in senior citizens. *Med. J. Aust.*, 2006, 184, s. 60-63.
- Gupta, N., Khera, S., Vempati, R. P. et al.: Effect of yoga based life-style intervention on state and trait anxiety. *Indian. J. Physiol. Pharmacol.*, 2006, 50, s. 41-47.
- Lavey, R., Sherman, T., Mueser, K. T. et al.: The effects of yoga on mood in psychiatric inpatients. *Psychiatr. Rehabil. J.*, 2005, 28, s. 399-402.
- Waelde, L. C., Thompson, L., Gallagher-Thompson, D.: A pilot study of a yoga and meditation intervention for dementia caregiver stress. *J. Clin. Psychol.*, 2004, 60, s. 677-687.
- Bower, J. E., Woolery, A., Sternlieb, B., Garet, D.: Yoga for cancer patients and survivors. *Cancer Control.*, 2005, 12, s. 165-171.
- Lee, S. W., Mancuso, C. A., Charlson, M. E.: Prospective Study of New Participants in a Community-based Mind-body Training Program. *J. Gen. Intern. Med.*, 2004, 19, s. 760-765.
- Deforche, B. I., de Bourdeaudhuij, I. M., Tanghe, A. P.: Attitude toward physical activity in normal-weight, overweight and obese adolescents. *J. Adolesc. Health.*, 2006, 38, s. 560-568.

## PŮVODNÍ PRÁCE

## Novinky v paratyreoidální chirurgii

Bavor P.

Chirurgická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

## ABSTRAKT

**Východisko.** Primární hyperparatyreóza je generalizovaná porucha kalciového, fosfátového a kostního metabolismu, která je důsledkem dlouhodobé zvýšené sekrece parathormonu.

**Metody a výsledky.** Chirurgická léčba poskytuje bezpečné a definitivní řešení. Klíčovým momentem je onemocnění správně diagnostikovat a lokalizovat hyperfunkční příštitné tělísko. K tomu slouží spektrum předoperačních a peroperačních metod. Metodou volby se jeví kombinace MIBI scintigrafie a ultrasonografie, která dosahuje až 98% senzitivity. Prezentován je soubor 95 pacientů operovaných za poslední 4 roky.

**Závěry.** Cílem sdělení je podat přehled jednotlivých pre- a peroperačních metod a zhodnotit jejich význam ve vlastním souboru.

**Klíčová slova:** MIBI scintigrafie, peroperační radionavigace, parathormon, quick test.

## ABSTRACT

*Bavor P.: News in Parathyroid Surgery*

**Background.** Primary Hyperparathyroidism is a generalized impairment of the calcium, phosphate and bone metabolism resulting from the prolonged hypersecretion of parathormone.

**Methods and Results.** Surgical treatment offers safe and definitive solution. Key moment of the disease is the correct diagnose and localization of the hyperfunctional gland. Wide spectrum of methods for the diagnosis has been available. The method of choice is the combination of MIBI scintigraphy and ultrasonography which can achieve up to 98% of sensitivity. A cohort of 95 patients treated during the last 4 years is presented.

**Conclusions.** The aim of the paper is to give an overview on the individual pre- and peroperative methods and to analyse their significance for our patients.

**Key words:** MIBI scintigraphy, peroperative radionavigation, parathormon, quick test.

Po.

*Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 918–921.*

Primární hyperparatyreóza (pHPT) je onemocnění způsobené nadměrnou funkcí jednoho nebo více příštitných tělísek a nadprodukcí parathormonu (PTH). Zvýšená hladina PTH má za následek mobilizaci kalcia z kostí, což způsobuje hyperkalcémii v plazmě. Ztráty vápníku ze skeletu vedou k osteoporóze. Jako nejčastější příčina pHPT se udává solitární adenom jednoho příštitného tělíska – postihuje přibližně 85 % nemocných. Méně častá je hyperplazie všech tělísek – okolo 10 %. Mnohočetný adenom je příčinou asi ve 4 %, nejvzácnější je karcinom příštitného tělíska vyskytující se méně než v 1 % (1). Onemocnění postihuje asi 2–3x častěji ženy než muže. Jeho incidence se pohybuje v intervalu 25–30:100 000. Vrchol výskytu se nachází mezi třetí a pátou dekádou.

Při onemocnění primární hyperparatyreózou je prvním krokem na nemoc myslet a správně ji diagnostikovat, ve druhé řadě lokalizovat patologické příštitné tělísko. Se vzrůstající dostupností rutinního stanovení kalcémie a hladiny PTH stoupá četnost stanovení diagnózy pHPT. V současné době se tak k operačnímu řešení dostávají většinou nemocní dosud asymptomatictí. K rozvinuté hyperparatyreóze patří nefrolitiáza, nefrokalcinóza, pankreatitida, peptický vřed, chondrokalcinóza. Tento soubor diagnóz je dnes vzácný. Častěji jsou vyjádřeny nespecifické příznaky – únava, malátnost, somnolence, bolesti hlavy, svalová slabost, bolesti kloubů, nauzea, zácpa, anorexie, polyurie, psychické poruchy, deprese, pruritus.

Velikost a uložení adenomu příštitného tělíska je značně variabilní. Prostor, kde lze patologické tělísko lokalizovat, je ohraničen

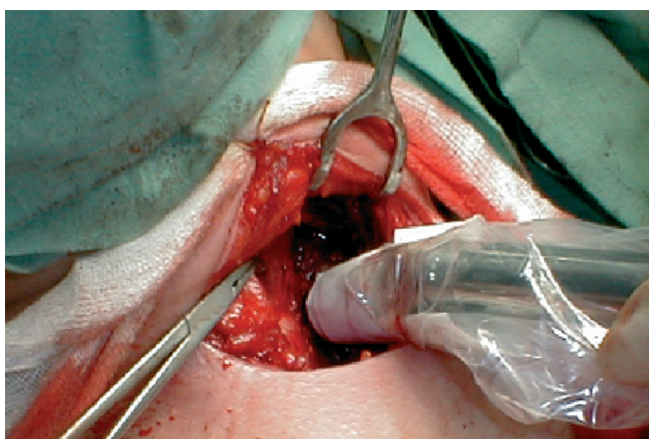
ventrálně hlubokou krční facií, dorzálně prevertebrální fascií, kranálně jazylkou, kaudálně perikardem, laterálně krční tepnou a mediálně průdušnicí. Celý tento prostor je nutné při operaci systematicky revidovat.

U 6–10 % nemocných je příčinou hyperparatyreózy ektopicky lokalizovaný adenom. Nejčastěji se vyskytuje v mediastinu. Byla zaznamenána lokalizace patologického tělíska v tymu, uvnitř štítné žlázy nebo za obloukem aorty. Z literatury je dokonce známa lokalizace adenomu v perikardu (1).

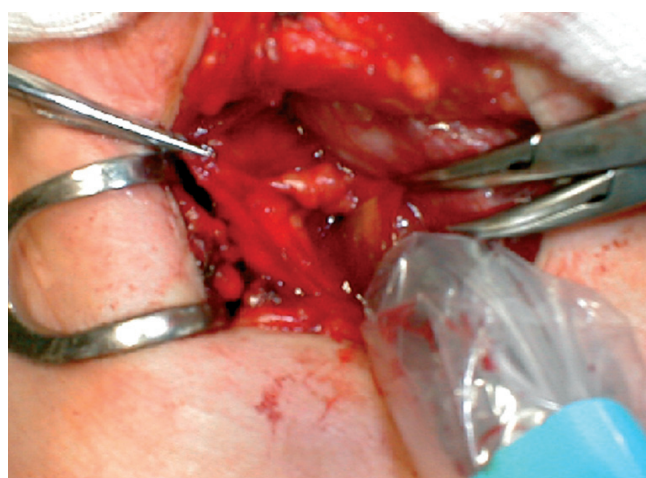
## PŘEHLED METOD

**Předoperační zobrazení**

V minulosti se prováděla lokalizace příštitných tělísek řadou zobrazovacích technik. RTG zobrazení horní hrudní apertury zaznamenalo řadu falešně negativních výsledků při současně přítomné polynodózní strumě. Ezofagografie umožňovala záchyt tělísek větších než 1,5 cm. Interpretace arteriografie PT byla zkreslena odchýlným průběhem výživné tepny – metoda měla značně variabilní senzitivitu v rozmezí 40–90 %. Pneumomediastinum vykazovalo často falešně pozitivní nález způsobený stínem velkých cév. Rovněž další techniky – methionin značený selenem a termografie – byly opuštěny pro nízkou senzitivitu.



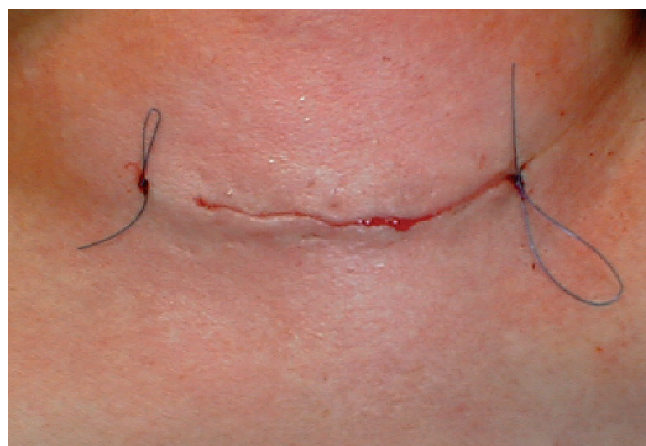
**Obr. 1.** Operační situace  
S pomocí gama sondy je vyhledáno místo  
s nejvyšší akumulací radiofarmaka.



**Obr. 2.** Nalezený adenom příštítného tělíska  
Je označen šipkou.



**Obr. 3.** Adenom tělíska po exstirpaci  
Vykazuje *ex vivo* zvýšenou akumulaci radiofarmaka.



**Obr. 4.** Kosmetická zátěž  
Při miniinvasivním přístupu je minimální.

V současné době se k **předoperační lokalizaci** patologického příštítného tělíska užívá ultrasonografie, scintigrafie, počítačová tomografie (CT), magnetická rezonance (MR), selektivní venózní odběry na stanovení PTH a SPECT.

**MIBI scintigrafie** byla vyvinuta začátkem 90. let minulého století. Aktivní substancí je 2-metoxy-2-isobutyl-isonitril značený techneciem. V současné době se v předoperační lokalizaci patologického tělíska tato technika jeví metodou volby. MIBI sken je založen na selektivním vychytávání radiofarmaka v paratyroidálním tumoru 2–4 hodiny po aplikaci. Příštítné tělísko bez patologie MIBI neakumuluje. Žádný jiný test nemá takovou přesnost. V případě solitárního adenomu je senzitivita vyšší než 95 % (2).

Význam **magnetické rezonance** po objevu MIBI výrazně poklesl. Podle publikací zachytí MR patologické PT v méně než 75 %. Indikace k použití MR se v současnosti snižují (3).

Rovněž **CT vyšetření** se používá od 90. let minulého století podstatně méně často. Indikováno je při ektopické lokalizaci adenomu příštítného tělíska v mediastinu, které bylo zobrazeno MIBI scintigrafií. CT vyšetření upřesní topografické poměry.

**USG vyšetření**, které je levné, bezpečné a snadno dostupné, může být přínosem k lokalizaci PT zvláště v případě reoperace. Rovněž tato technika je vytlačována MIBI skenem.

**SPECT sken** s využitím MIBI je nová metoda, která poskytuje trojrozměrné zobrazení po aplikaci radiofarmaka. Vzácně se užívá před první operací. Předpokládá se, že může zvýšit senzitivitu MIBI skenu o 2–3 % (2).

Selektivní vyšetření PTH z venózní krve katetrizací krčních žil, do kterých je drénována krev z jednotlivých spádových oblastí, umožňuje lokalizovat tělísko se zvýšenou produkcí PTH, zvláště při ektopické lokalizaci. Jedná se o metodu invazivní, která bývá rezervována pro případ recidivy obtíží.

#### **Peroperační metody**

Peroperačně byla snaha lokalizovat PT barvením metylenovou modří, metoda byla opuštěna pro závažné alergické reakce. V současné době se používá radionavigace, peroperační histologie a stanovení hladiny PTH po exstirpaci tělíska, tzv. „quick test“.

Princip peroperační radionavigace spočívá v intravenózní aplikaci MIBI značeného techneciem pacientovi 2 hodiny před začátkem chirurgického výkonu. V této době je dosaženo maximální akumulace radiofarmaka v patologické tkáni paratyreoidei. Pomocí sterilně povlečené gama kamery se v operačním poli vyhledá místo s nejvyšší akumulací radiofarmaka (obr. 1 až 4). Hodnota akumulace je zaznamenána pomocí připojeného C – TRAK kolimátoru, který pracuje na principu Gaiger–Müllerova počítače. Po identifikaci adenomu se hyperfunkční tělísko exstirpuje. *In vivo* je prokázán pokles akumulace radiofarmaka a *ex vivo* potvrzeno odstranění tkáně akumulující radiofarmakum.

Použití peroperační histologie je nezbytnou součástí strategie při operacích pro primární hyperparatyreózu. Bohužel ani vyšetřením preparátu ze zmrazeného řezu nelze v některých případech stanovit, zda se jedná o adenom, hyperplazii či fyziologickou tkáň příštítné-



ho tělíska. V ojedinělých případech nelze určit, zda se jedná o adenom štítné žlázy či paratyreoidey.

V roce 1988 popsal Nussbaum jako první využití peroperačního monitorování hladiny PTH při paratyreoidektomii metodou imunoradioanalýzy. Jako třetí v pořadí – dosud nejnovější – byla popsána metodika, využívající „sandwich“ techniky 2 protilátek ke stanovení hladiny PTH – tzv. „PTH quick test“. Metodika využívá krátkého biologického poločasu intaktního PTH – 3,5–7,5 minuty. Peroperačně za 10–15 minut po vyjmutí patologického tělíska se stanoví hladina PTH ve vzorku krve operovaného. Pokles hladiny pod 50 % předoperační hodnoty je signifikantní. Je-li pokles menší, je nutné pokračovat v revizi.

Video-asistovaná paratyreoidektomie (MIVAP) je miniinvazivní alternativou konvenčního přístupu. První operaci provedl v roce 1996 Michel Gagner. Operační přístup představuje jedna 1,5–2 cm dlouhá mediálně nebo laterálně vedená incize. Kamera o průměru 5 mm bez insuflace plynu se vkládá do incize a pod kontrolou obrazu na monitoru se připravuje podél optiky. Používají se nástroje s tubusem o průměru 2 mm. Tato technika dosud nedoznala širšího využití.

## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

### Soubor pacientů

Od ledna 2002 do ledna 2006 jsme operovali na našem pracovišti pro pHPT 95 pacientů. Jednalo se o 75 žen (79,4 %) a 20 mužů (20,6 %) s průměrným věkem 58,7 let (26–78). Čtyřikrát byl zjištěn adenom příštítného tělíska jako vedlejší histologický nález při operaci pro onemocnění štítné žlázy.

### Metodika

Sledovali jsme přesnost a hodnotili význam jednotlivých vyšetřovacích metod u nemocných s primární hyperparatyreózou. Ve vlastním souboru jsme posuzovali zastoupení jednotlivých příčin pHPT a hodnotili jsme úspěšnost léčby se zaměřením na specifické komplikace operačního výkonu.

## VÝSLEDKY

V souboru jsme zaznamenali spolehlivost jednotlivých vyšetřovacích metod následovně (tab. 1).

Při použití kombinace USG a scintigrafie dosáhla senzitivita vyšetření 96,8 %. Ve zbylých 3,2 % se jednalo o 3 pacientky:

1. Pacientku, u níž se předoperačně s pomocí scintigrafie ani USG patologické tělísko nezobrazilo a ani při exploraci nebylo tělísko nalezeno. Pacientka byla reoperována pro trvající známky pHPT za 17 měsíců. Novou scintigrafií již bylo tělísko zaznamenáno a s pomocí radionavigace úspěšně odstraněno. Histologie potvrdila nález adenomu.
2. Další pacientka byla operována úspěšně přes negativní USG a MIBI vyšetření. Při revizi všech tělísek bylo nalezeno a odstraněno zvětšené levé dolní tělísko s histologickým průkazem adenomu PT.

3. U 3. pacientky s negativními vyšetřeními byla provedena rovněž revize všech 4 tělísek, ale zvětšené tělísko nebylo nalezeno.

U 91 pacienta bylo histologicky ověřeno odstranění příštítného tělíska. Histologicky byl adenom prokázán 80x (84,2 %), hyperplazie 8x (8,4 %), karcinom v naší sestavě nebyl zaznamenán. Tříkrát (3,2 %) bylo odstraněno tělísko, které nevykazovalo abnormální nález, 4x (4,2 %) jsme tělísko nenalezli. U 2 pacientů se jednalo o hyperplazii, která postihovala více tělísek a po přechodné úpravě stavu došlo k recidivě onemocnění. Oba pacienti byli reoperováni a s pomocí radionavigace byly odstraněny 2 tělíska, obě s nálezem hyperplazie. Úspěšnost operací pro pHPT na našem pracovišti je 92,6 %.

V celém souboru se jednalo 12x o reoperaci, 6x byla předchozí operace pro onemocnění štítné žlázy, 6x pro recidivu onemocnění pHPT. Jedna pacientka byla operována již počtvrté pro perzistující hyperparatyreózu. Adenom tělíska byl odstraněn a pacientka je klinicky i laboratorně v pořádku. Čtyřikrát jsme provedli sdružený výkon pro současné onemocnění štítné žlázy.

Komplikace jsme zaznamenali čtyři: 3x se jednalo o přechodné parézy zvrátého nervu, 1x se jednalo o pooperační krvácení, které si vyžádalo operační revizi. Perzistující hypoparatyreózu jsme v naší sestavě nezaznamenali.

## DISKUZE

Zobrazení patologického příštítného tělíska MIBI scintigrafií konzultujeme se specialistou z Kliniky nukleární medicíny. Během několikaleté spolupráce jsme dospěli k některým poznatkům v provedení a interpretaci izotopového vyšetření.

Vhodné je označení jugula radioaktivní značkou před detekcí gama záření, které umožní vymezit retrosternální uložení paratyreoidey.

Prostřednictvím SPECT techniky je možné stanovit hloubku uložení příštítného tělíska. To považujeme za důležité, protože adenomy PT se vyskytují často hluboko dorzálně od karotidy.

Při operacích pro pHPT po předchozích výkonech na štítné žláze může způsobit falešně pozitivní zobrazení zbytek žlázy nebo metastáza karcinomu.

Při použití peroperační radionavigace je důležité správné načasování intervalu od aplikace radiofarmaka do začátku operace. Z předoperační MIBI scintigrafie je zřejmá rozdílná rychlost akumulace RF v patologické paratyreoidey.

Asi v 15 % případů je popisováno postižení více tělísek – vícečetné adenomy či hyperplazie. Z toho vyplývá nutnost revize všech tělísek při nejednoznačné interpretaci předoperačního zobrazení.

Za důležitou považujeme jednotnou terminologii při komunikaci mezi specialistou z nukleární medicíny a chirurgem – jednotné určení směru projekce tělíska při zobrazení.

Polynodózní struma může podat falešně pozitivní obraz akumulující patologické paratyreoidey.

Tab. 1. Úspěšnost vyšetřovacích metod

	Počet vyšetřených	správný výsledek	falešně negativní výsledek	senzitivita (%)
sonografie	82	53	29	65
scintigrafie	83	77	6	93
MR	4	2	1	50
CT	11	6	5	55
venózní PTH	11	7	4	64
radionavigace	34	32	2	94



Zlatým standardem léčby primární hyperparatyreózy byla po řadu desetiletí explorace všech 4 tělísek bez předchozích zobrazovacích vyšetření (4). Ve druhé polovině 90. let minulého století začali chirurgové při exploraci využívat možnosti předoperačního zobrazení pomocí MIBI skenu (3). Začátkem 21. století umožnila radionavigace a rychlé peroperační stanovení hladiny PTH jednostrannou exploraci krku. Bergenfelz se spolupracovníky provedl randomizovanou studii srovnávající jednostrannou a oboustrannou krční exploraci. Použili metodu předoperačního MIBI zobrazení a peroperační stanovení PTH. U pacientů, kteří podstoupili jednostrannou krční exploraci, zjistili nižší incidenci symptomatické pooperační hypokalcémie (4). Rubello prokázal 97 % úspěšnost vyřešení pHPT s použitím peroperační radionavigace a stanovení PTH. Někteří autoři uvádějí, že použití gamma sondy nepřináší užitek (5, 6). Například Inabnet tvrdí, že ve 48 % případů gamma sonda poskytla matoucí nebo nesprávnou informaci (7).

### ZÁVĚR

Na našem pracovišti považujeme při předoperačním vyšetření pacientů s primární hyperparatyreózou USG a MIBI zobrazení za „zlatý standard“, kombinací obou metod bylo dosaženo senzitivity 96,8 %. Podle našich zkušeností a ve shodě s údaji z literatury MIBI scintigrafie vytlačuje ostatní zobrazovací metody včetně USG do pozadí.

Souhlasíme s názorem, že: „Význam chirurgického léčení je především v tom, že nabízí definitivní řešení, které je bezpečné a vysoce účinné. Úspěch operace závisí především na přesnosti předoperačního vyšetření a lokalizaci zvětšeného příštítného tělíska“ (1).

### Zkratky

CT	– počítačová tomografie
MIBI	– 2-metoxi-2-izobutyl-izonitrl
MIVAP	– video-asistovaná paratyreoidektomie
MR	– magnetická rezonance
pHPT	– primární hyperparatyreóza
PT	– příštítné tělísko
PTH	– parathormon
RF	– rizikové faktory
SPECT	– jednofotonová výpočetní emisní tomografie
USG	– ultrasonografie

### LITERATURA

1. **Broulík, P.:** Metabolismus parathormonu a secernované formy. In: Broulík, P.: Parathormon, jeho fyziologický a klinický význam, Praha, Avicenum, 1983.
2. **Krausz, Y., Bergman, L., Guralnik, L.:** Technetium-<sup>99m</sup>-MIBI SPECT/CT in Primary Hyperparathyroidism. *World J. Surg.*, 2006, 30, s. 76-83.
3. **Ferzli, G., Patel, S., Graham, A.:** Three New Tools for Parathyroid Surgery: Expensive and Unnecessary? *J. Am. Coll. Surg.*, 2004, 198, s. 349-351.
4. **Bergenfelz, A., Lindblom, P., Tibblin, S.:** Unilateral Versus Bilateral Neck Exploration for Primary Hyperparathyroidism. *Ann. Surg.*, 2002, 5, s. 543-551.
5. **Micoli, P., Berti, P., Materazzi, G.:** Results of Video-assisted Parathyroidectomy: Single Institution Six-year Experience. *World J. Surg.*, 2004, 28, s. 1216-1218.
6. **Timm, S., Hamelmann, W., Luster, M.:** Surgical Approach to Primary Hyperparathyroidism – Impact of Preoperative Findings on Surgical Strategy: Minimally Invasive vs. Conventional Parathyroidectomy. *Eur. Surg.*, 2004, 4, s. 246-252.
7. **Inabnet, W. B.:** Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring: *World J. Surg.*, 2004, 28, s. 1212-1215.

### KOMENTÁŘ

## K článku P. Bavora „Novinky v paratyreoidální chirurgii“

Autor prezentuje v článku přínos předoperačních a peroperačních metod v diagnostice a lokalizaci hyperfunkčních příštítných tělísek u souboru 95 pacientů operovaných v letech 2002–2006 na chirurgické klinice 2. LF UK v FN Motole.

Primární hyperparatyreóza (pHPT) zaujímá v žebříčku nejčastějších endokrinních onemocnění 3. místo za tyreopatiemi a diabetem (při jeho zařazení do endokrinních onemocnění). Nejedná se o tak vzácné onemocnění, jak se dříve myslelo. Vyskytuje se v každém věku a nejčastěji je pozorováno ve věku 40–60 let s převahou žen. pHPT je chronické onemocnění s velmi bohatou symptomatologií, které může být včasným rozpoznáním příznaků a pečlivou anamnézou snadno diagnostikovatelné, ale někdy mohou být potíže nevyřádné a diagnostika je obtížná. Vyšetřením hladiny PTH v séru a podrobným biochemickým vyšetřením můžeme diagnostikovat asymptomatické formy pHPT. Tato vyšetření zvýšila i počty diagnostikovaných pacientů (1).

Zvýšená produkce parathormonu (PTH) je u pHPT způsobena adenomem jednoho (v 90 % nebo více příštítných tělísek, ale i hyperplazií příštítných tělísek (v souvislosti s mnohočetnou endokrinní neoplazií MEN typ I nebo II), vzácně i karcinomem, mající těžký průběh.

Definitivním, vysoce účinným a bezpečným řešením je chirurgický výkon. Aby byl tento cíl splněn, je nezbytnou součástí předoperačního vyšetření přesná lokalizace patologického tělíska a chirurg s velkou zkušeností s operacemi příštítných tělísek, který může najít i ektopicky uložené adenomy (v tymu, za obloukem aorty i uvnitř štítné žlázy).

Autor uvádí přehled dříve i nyní používaných lokalizačních zobrazovacích metod před operací a v průběhu operace s ohledem na využití některých z nich u souboru operovaných včetně dalších nových metod, které se postupně zavádějí do praxe.

MUDr. Marcela Dvořáková  
Endokrinnologický ústav  
116 94 Praha 1, Národní 8  
fax: +420 224 905 325, e-mail: mdvorakova@endo.cz

Z neinvazivních předoperačních metod jsou stále zlatým standardem sonografie a MIBI. Součástí sonografického nálezu by mělo být vyjádření o struktuře štítné žlázy a zjevných strukturálních patologiích – uzlech, které mohou být zdrojem falešně pozitivních výsledků.

Z našich klinických a sonografických zkušeností v oblasti krku lze při pečlivém sonografickém vyšetření dolních pólů štítné žlázy detekovat i mírně zvětšená funkčně aktivní příštitná tělíska velikosti kolem 0,1–0,2 ml a verifikovat je současným invazivním vyšetřením – aspirační biopsii prováděnou zkušeným endokrinologem s následným stanovením intaktního PTH v punktátu. Negativní postoj k invazivnímu předoperačnímu vyšetření – aspirační biopsii před první explorační v případě karcinomu příštitného tělíska pramení z obavy možného rozsevu. Jeho výskyt je vzácný, v souboru nebyl prokázán. Takto malá funkčně aktivní příštitná tělíska nemusí být prokazatelná vyšetřením MIBI (upřednostnění má volba „časné a pozdní MIBI“), přestože sonograficky patrná jsou a mohou být zdrojem falešně negativního výsledku. Otázkou je hranice jejich detekce. Z výše uvedeného pohledu endokrinologa–sonografisty se nelze ztotožnit se závěrem, že MIBI scintigrafie vytlačuje zobrazovací metody včetně sonografie do pozadí. Každá metoda má svá pozitiva, ale i negativa.

Další scintigrafická metoda pomocí Tc – SPECT-MIBI má velký význam při vyšetřování ektopicky uložených adenomů, především v mediastinu. Senzitivita tohoto vyšetření však může být ovlivněna některými léky. Pacienti léčení blokátory kalciových kanálů mohou mít až 3x větší pravděpodobnost falešně negativního výsledku, jak prokázal Friedman et al. (2). Na druhou stranu Royal et al. prokázali zlepšení senzitivity u sestamibi scinu po podání tyreoidálních hormonů vedoucích k supresi štítné žlázy (3).

Z peroperačních technik byla u prezentovaného souboru využita peroperační radionavigace pouze u reoperací. Rubello et al. použili úspěšně tuto techniku při minimálně invazivní paratyreoidektomii (MIRP) u pacientů s normálním sonografickým a scintigrafickým obrazem štítné žlázy a vysoce pravděpodobným solitárním adenomem příštitného tělíska. Výhodou byla minimální radiační zátěž pro personál i pacienta, aplikace nízké dávky radiofarmaka několik minut před výkonem, doba trvání operace 35 minut, nízký výskyt pooperační tranzitorní hypokalcémie a délka hospitalizace byla 1,2 dny (4).

Peroperační stanovení iPTH je z hlediska času náročné, dává informaci o tom, zda bylo, nebo nebylo příštitné tělísko odstraněno. Při docílení poklesu hladiny iPTH o 50 % za 15–20 minut po odnětí příštitného tělíska není nutné dále pokračovat v revizi (5). Nevýhodou může být dlouhá doba stanovení iPTH (okolo 30 minut) a časový posun prodloužení operace nemusí být vždy v souladu s anesteziologem. Tato metoda nebyla u souboru použita. Monitorace iPTH je méně přesná u pacientů s hyperplazií příštitných tělísek (6).

Vývoj před- a peroperačních lokalizačních metod vedl k postupnému přechodu od explorační všech 4 příštitných tělísek k cílené explorační patologického příštitného tělíska. I když v literatuře se názory na úspěšnost operace při kombinaci jednotlivých lokalizačních metod liší, v našich podmínkách zůstává zlatý standard předoperačního lokalizačního vyšetření – sonografie a MIBI scintigrafie, využití peroperační radionavigace záleží na řadě okolností (reoperace, malá zkušenost chirurga, miniinvazivní výkony).

Indikace k paratyreoidektomii u pacientů s asymptomatickou nebo minimální symptomatologií zůstává kontroverzní. Současná rozšířená NIH kritéria k paratyreoidektomii upravená v roce 2002 zůstávají konzervativní a zahrnují: zvýšenou hladinu celkového kalcia v séru o 0,26 mmol/l nad horní hranici normy, clearance kreatinu sníženou o 30 %, zvýšený odpad kalcia v moči >10 mmol/den, věk pod 50 let, kostní denzita T-skóre <2 (6).

Tam, kde je chirurgické odstranění příštitného tělíska kontraindikováno, jsou novinkou účinné nechirurgické léčby v současnosti kalcio-mimetika – látky, ovlivňující kalcium senzitivní receptor na povrchu příštitných tělísek (Cinacalcet) (7).

#### Zkratky

iPTH – intaktní parathormon

MIRP – minimálně invazivní paratyreoidektomii

NIH – National Institute of Health

#### LITERATURA

1. Klener, P. et al.: Vnitřní lékařství, IV. díl. Praha, Karolinum, 1977, s. 41-48.
2. Friedman, K., Somervell, H., Patel, P. et al.: Effect of calcium channel blockers on the sensitivity of preoperative <sup>99m</sup>Tc-MIBI SPECT for hyperparathyroidism. *Surgery*, 2004, 136, s. 1199-1204.
3. Royal, R. E., Delpassand, E. S., Shapiro, S. E. et al.: Improving the yield of preoperative parathyroid localization: technetium Tc <sup>99m</sup>-sestamibi imaging after thyroid suppression. *Surgery*, 2002, 132, s. 968-974; discussion s. 974-975.
4. Rubello, D., Giannini, S., Martini, C. et al.: Minimally invasive radio-guided parathyroidectomy. *Biomed. Pharmacotherapy*, 2006, 60, s. 134-138.
5. Libánský, P., Broulík, P., Křížová, H. et al.: Význam předoperačních a peroperačních lokalizačních vyšetření u primární hyperparathyreózy. *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa*, 2006, 2, s. 85-89.
6. Quan-Yang Duh: What's new in general surgery: Endocrine Surgery. *J. Am. Coll. Surg.*, 2005, 201, s. 746-753.
7. Peacock, M., Bilezikian, J. P., Klassen, P. S. et al.: Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, s. 135-141.

## PŮVODNÍ PRÁCE

# Oxidační stres, inzulinová rezistence a endoteliální dysfunkce v průběhu léčby hyperlipidémie

Zeman M., Vecka M., <sup>1</sup>Stopka P., Zahin M., Tvrzická E., Staňková B.,  
Vařeka T., Janíková L., Žák A.

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>1</sup>Ústav anorganické chemie AV ČR, Řež

## ABSTRAKT

**Východisko.** Hyperlipidémie (HLP) patří k hlavním rizikovým faktorům vzniku diabetes mellitus 2. typu (DM2). V patogenezi rozvoje inzulinové rezistence (IR), poruch glukózové homeostázy a jejich progresu do DM2 hrají významnou roli oxidační stres a endoteliální dysfunkce (ED). Práce posledních let ukazují na možnosti prevence vzniku DM2 léčbou HLP, která je charakterizována zvýšeným oxidačním stresem i ED.

**Metody a výsledky.** Po dobu dvanácti měsíců jsme podávali 46 nemocným (skupina S) s primární HLP (LDL-C > 4,1 mmol/l a TG < 3,5 mmol/l), 20 mg atorvastatinu nebo 40 mg simvastatinu. Nemocní s LDL-C > 4,1 mmol/l a současně TG > 3,5 mmol/l byli náhodně zařazeni do dvou skupin: Skupina SF byla léčena kombinací statinu + 200 mg mikronizovaného fenofibrátu denně a skupině SR byl ke statinu přidáván přípravek obsahující polyenové mastné kyseliny n-3 řady (PUFA n-3) v denní dávce 3,6 g. Po roční terapii jsme zjistili vedle příznivého ovlivnění koncentrací aterogenních lipidů a lipoproteinů u skupin S a SF významný pokles koncentrace konjugovaných dienu (KD) v LDL (-21, resp. 16 %, obě P < 0,05); při vyšetření kinetiky KD v LDL u skupiny S hraniční prodloužení lag fáze (P=0,06) a ve skupinách SF a SR pokles bazální absorbance v LDL (-10, resp. 18 %, obě P < 0,05). Ve skupině S a SR jsme zjistili významnou úpravu ED (vzestup tokem zprostředkované vazodilatace, FMD) o 20 %, resp. o 18 %, (obě P < 0,05) a ve skupině SR významný pokles mikroalbuminurie. Neprokázali jsme však významné koncentrace inzulinu, C-peptidu ani indexů vyjadřující míru IR (HOMA a QUICKI).

**Závěry.** Dlouhodobá hypolipidemická léčba v naší studii ovlivnila příznivě oxidační stres a ED, nevedla však ke změnám ukazatelů IR.

**Klíčová slova:** hyperlipoproteinémie, statin, fibrát, PUFA n-3, oxidační stres, konjugované dieny, endoteliální dysfunkce, inzulinová rezistence.

## ABSTRACT

*Zeman M., Vecka M., Stopka P. et al.: Oxidation Stress, Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction During the Treatment of Hyperlipidaemia*

**Background.** Hyperlipidaemia represents one of the major risk factors of the type 2 diabetes mellitus (DM2). In the pathogenesis of insulin resistance (IR) development glucose homeostasis impairment and their progression into DM2, oxidative stress and endothelial dysfunction (ED) may play an important role. Recent papers indicate the possibility to prevent the development of DM2 by HLP treatment, which is characterised by increased oxidation stress and ED.

**Methods and Results.** For the period of twelve months 46 patients with primary HLP (group S) (LDL-C > 4,1 mmol/l a TG < 3,5 mmol/l), were treated with atorvastatine 20 mg or simvastatine 40 mg. Patients with LDL-C > 4,1 mmol/l along with TG > 3,5 mmol/l were randomly divided into two groups. The SF group was treated with a combination of statin + 200 mg micronized fenofibrate each day, and group SR received together with statin a compound containing n-3 polyene fatty acids (PUFA n-3) in the daily dose of 3.6 g. After one year lasting therapy we found beside the positively influenced concentration of atherogenic lipids and lipoproteins in the group S and SF a significantly reduced concentration of conjugated dienes (CD) in LDL (-21, resp. 16 %, both P < 0,05); the test of KD kinetics in LDL in the group S has marginal increase of the lag phase (P=0.06) and in the groups S and SR also a significant improvement of ED (increase by the flow of mediated vasodilation, FMD) by 20%, resp. by 18% (both P < 0,05) and in the SR group a significant decrease of microalbuminuria. We did not proved significant concentrations of insulin, C-peptide or indexes showing the degree of IR (HOMA and QUICKI)

**Conclusions.** Long-lasting hypolipidemic treatment positively affected in our study the oxidative stress and ED, however, it did not resulted in changes of IR.

**Key words:** hyperlipidemia, statin, fibrate, PUFA n-3, oxidative stress, conjugated dienes, endothelial dysfunction, insulin resistance.

Po.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 923-928.

V průběhu posledních čtyřiceti let podstatně vzrostl na celém světě včetně České republiky výskyt diabetes mellitus 2. typu a prevalence DM2 má stále stoupající tendenci (1). Význam DM2 spočívá zejména ve vysoké incidenci kardiovaskulárních onemocnění (KVO), zejména ischemické choroby srdeční (ICHS). Diabetes mellitus 2. typu a KVO mají řadu rizikových faktorů (RF), které často působí současně, což bylo formulováno v tzv. „common soil“ hypotéze (2). Mezi nejvýznamnější RF diabetes mellitus patří nadváha a obezita, snížená fyzická aktivita, porušená glukózová tolerance (PGT) a/nebo tzv. porušená glykémie na lačno (lačná glykémie  $\geq 6,1$  mmol/l), arteriální hypertenze a dyslipidémie (3). V patofyziologii obezity, inzulinové rezistence, DM2 i KVO se uplatňují a vzájemně propojují oxidační stress, chronický zánětlivý stav a endoteliální dysfunkce (ED). V procesech spojených s oxidačním stresem a chronickým zánětem hraje významnou roli zánětlivé cytokiny TNF $\alpha$ , interleukin 6 (IL-6), a C-reaktivní protein (CRP), které korelují s obezitou, rizikem diabetu i KVO, adiponektin působí v opačném smyslu (4–6). Zatím není plně objasněna úloha leptinu, který se účastní regulace příjmu potravy a energetického výdeje, ovlivňuje metabolismus glukózy a lipidů i neuroendokrinní funkce (7). Chronický zánětlivý stav vede k proaterogenním účinkům v důsledku zvýšené exprese adhezivních molekul a zánětlivých cytokinů a zvýšené tvorby volných kyslíkových radikálů, zřejmě však také přispívá k rozvoji IR a poruše sekrece inzulinu (4, 5). V patogenezi inzulinové rezistence se ve spojení se zánětlivým stavem a oxidačním stresem účastní ED, kterou lze definovat jako poruchu rovnováhy mezi vazokonstrikčními a vazodilatačními, proaterogenními a antiaterogenními a protrombogenními a antitrombogenními ději, zprostředkovanými endoteliální výstelkou. K příčinám ED patří mimo jiné faktory hyperglykémie, hypertenze, hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie, malé denzní LDL a volné radikály (8). Vznikající ED vede ke zvýšení adhezivity endotelií, destiček a leukocytů, k prokoagulačnímu stavu, k tvorbě vazoaktivních molekul, cytokinů a růstových faktorů a je považována za první krok aterogeneze (8).

Cílem práce bylo zjistit, jak dlouhodobá hypolipidemická léčba, užívající statiny, fibráty a polyenové mastné kyseliny n-3 řady ovlivní ukazatele oxidačního stresu, endoteliální dysfunkce a inzulinové rezistence.

## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

### Pacienti a uspořádání studie

Do studie bylo v průběhu let 2003 až 2004 konsekutivně zařazeno 82 nemocných s primární HLP z okruhu lipidové a diabetologické ambulance IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN. Základní charakteristiky nemocných jsou uvedeny v tabulce 1. Ze studie byli vyloučeni probandé se známkami jaterní či renální insuficience, hypotyreózy, nemocní s makroalbuminurií (definovanou jako proteinurie vyšší než 300 mg/den). Nemocným byla alespoň 6 týdnů před začátkem sledování a dále v průběhu celého sledování doporučena dieta, odpovídající dietě AHA Step I. Hmotnost a hmotnostní index byly u sledovaných nemocných stabilní alespoň tři měsíce před začá-

kem sledování. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas se zařazením do studie. Nemocní byli zařazeni do tří skupin: skupina S, u které byly vstupní hodnoty LDL-C  $>4,1$  mmol/l a TG  $<3,5$  mmol/l, byla v této studii po dobu alespoň jednoho roku léčena statinem (v denní dávce 40 mg simvastatinu nebo 20 mg atorvastatinu), nemocní s LDL-C  $>4,1$  mmol/l a současně TG  $>3,5$  mmol/l byli náhodně zařazeni do podskupiny SF, které byl podáván stejnou dobu statin (viz výše) v kombinaci s mikronizovaným fenofibrátem 200 mg/den a do podskupiny SR, které byl přidáván ke statinu preparát Omega-3 Forte (SVUS–Pharma, Hradec Králové, ČR), obsahující polyenové mastné kyseliny n-3 (PUFA n-3) v kapslích, přičemž denní dávka PUFA n-3 činila 3,6 g. V preparátu byl podíl kyseliny eikosapentaenové, 20:5 n-3 (EPA) 57,4 % a dokosaheptaenové, 22:6 n-3 (DHA) 28,7 % (w/w). U 14 nemocných ze skupiny SF, kteří po skončení léčby nedosahovali doporučených cílových hodnot plazmatických lipidů, byl přidán přírůstek PUFA n-3 v dávce 3,6 g denně, takže byli ještě po dobu dalších tří měsíců léčeni trojkombinační léčbou statin – fibrát – PUFA n-3.

### Laboratorní vyšetření

Ve studovaném souboru pacientů byly na začátku sledování a pak po vždy šesti měsících vyšetřeny koncentrace plazmatických lipidů a lipoproteinů a apolipoproteinů, složení MK v hlavních lipidových třídách plazmy (fosfatidylcholin – PC, triglyceridy – TG, cholesteryl estery – CE) a v LDL, složení lipoproteinů VLDL a LDL a lipoperoxidace v LDL, izolovaných preparativní ultracentrifugací (UC) a hladina konjugovaných dienu (CD) v precipitovaných LDL (9), glykémie, koncentrace imunoreaktivního inzulinu (IRI), C-peptidu, urikémie, fibrinogenu, jaterní testy (bilirubin, ALT, AST, GMT, ALP), aktivita kreatinínázy (CK), volné mastné kyseliny (NEFA), apolipoproteiny (apo) A-I, B a Lp(a) v plazmě a mikroalbuminurie. Při každém vyšetření byly vypočteny matematické ukazatele inzulinové senzitivity – HOMA (homeostasis model assessment) a QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) (10, 11), po dvanácti měsících léčby byla navíc stanovena koncentrace adiponektinu, leptinu, interleukinu (IL) – 6, TNF $\alpha$  a VCAM-1.

Odběry krve byly prováděny po celonočním lačnění do K<sub>2</sub>EDTA (mg/ml krve). Sekvenční preparativní ultracentrifugací v izopyknickém prostředí byly separovány VLDL (d = 1,006 g/ml, 10 °C, 16 hod., 114 000 x g AV, a následně LDL (d = 1,063 g/ml, 10 °C, 20 hod., 114 000 x g), ve vzduchem chlazené ultracentrifuge (Beckman L-55 M, Al rotor 40.3) (12). Koncentrace celkového cholesterolu (TC), TG, kyseliny močové a glukózy byly stanoveny pomocí enzymaticko-kolorimetrických metod (CHOD/PAP, GPO/PAP, Test Combination PL, Boehringer Mannheim, FRG, Oxochrom kyselina močová, GOD-PAP Oxochrom Glukosa Lachema a.s., Brno), koncentrace IRI, C-peptidu a NEFA pomocí enzymaticko-kolorimetrických a RIA metod, HDL-C v supernatantu po precipitaci lipoproteinů B užitím PTA/Mg<sup>2+</sup>. Proteiny ve VLDL a LDL byly analyzovány modifikovanou metodou podle Lowryho s použitím Na-laurylsulfátu (13), apolipoproteiny (apo) B, A-I a A-II byly stanoveny EIA podle Laurella s pomocí specifických standard a protilátek (Behring Werke AG Marburg, Boehringer Mannheim, FRG).

Mastné kyseliny byly analyzovány pomocí kapilární plynové chromatografie jako metylestery po předchozí separaci CE, PC a TG tenkovrstvou chromatografií (14). Všechny analýzy enzymaticko-kolorimetrických metod byly provedeny na automatickém analyzátoru Technicon RA-1000. Po separaci byly VLDL i LDL dialyzovány po dobu 24 hodin, při teplotě 4,0 °C ve tmě proti roztoku, který obsahoval NaCl o koncentraci 0,152 M, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,77 mM a Na<sub>2</sub>EDTA 10  $\mu$ M. Hladiny VLDL byly nastaveny na kon-

Tab. 1. Klinické charakteristiky sledovaných skupin

	Skupina S (n=46)	skupina SF (n=20)	skupina SR (n=16)
muži/ženy	20/16	12/8	11/5
věk (roky, rozsah)	50,4 (31–64)	50,9 (27–64)	53,0 (30–68)
BMI (kg/m <sup>2</sup> , průměr $\pm$ SEM)	29,2 $\pm$ 0,8	30,3 $\pm$ 0,9	30,3 $\pm$ 1,2
kuřáci	6/46	4/20	2/16
hypertenze	20/46	16/20	12/16
léčení inhibitory ACE	12/46	12/20	7/16
léčení beta-blokátory	6/46	2/20	1/16



Tab. 2. Vliv léčby na metabolismus lipidů a glycidů u sledovaných skupin

	Skupina S (n=46)		skupina SF (n=20)		skupina SR (n=16)	
	před léčbou	léčba	před léčbou	léčba	před léčbou	léčba
celkový cholesterol (mmol/l)	6,71±0,35	5,30±0,27*	7,63±0,61	6,49±0,37*	6,31±0,54	5,60±0,23*
triglyceridy (mmol/l)	2,53±0,33	1,88±0,20*	6,89±0,35	4,85±0,21 *	5,70±2,31	4,31±1,42*
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,56±0,18	1,47±0,20	1,39±0,27	1,37±0,28	1,30±0,27	1,25±0,28
apo A-I (g/l)	1,38±0,06	1,40±0,07	1,55±0,12	1,42±0,08	1,42±0,11	1,29±0,09
apo B (g/l)	1,46±0,10	1,16±0,11*	1,62±0,14	1,50±0,09	1,21±0,11	1,19±0,10
lipoprotein (a) (g/l)	0,19±0,12	0,18±0,13	0,19±0,13	0,21±0,14	0,25±0,18	0,28±0,25
NEFA (μmol/l)	0,55±0,07	0,52±0,06	0,79±0,11	0,61±0,08*	0,73±0,17	0,59±0,09
f-glykémie (mmol/l)	5,32±0,41	5,12±0,55	5,70±0,53	5,43±0,41	5,90±0,43	5,81±0,36
f-IRI(mU/l)	10,52±1,31	10,01±2,11	12,10±0,32	10,11±0,18	10,61±1,30	11,22±1,76
f-C-peptid (ng/ml)	0,93±0,08	0,96±0,12	1,06±0,12	0,96±0,12	1,24±0,13	1,93±1,01
HOMA (index)	2,33±0,32	2,31±0,68	3,16±0,84	2,64±0,70	2,98±0,42	2,88±0,71
QUICKI (index)	0,345±0,007	0,350±0,011	0,338±0,010	0,335±0,014	0,331±0,008	0,306±0,011
kyselina močová (μmol/l)	364,0±21,6	339,0±25,7	397,7±33,6	331,1±27,4*	427,8±28,1	411,7±26,3
konjugované dieny (μmol/l)	68,0±8,0	50,2±5,3 ***	87,0±8,3	73,2±7,0*	67,3±7,1	61,9±6,2
LDL-C (mmol/l)	3,90±0,32	3,04±0,29*	3,91±0,82	2,92±0,33 **	2,93±0,46	2,71±0,34
LDL-TG (mmol/l)	0,58±0,16	0,39±0,14**	1,26±0,16	0,83±0,14 *	0,85±0,13	0,53±0,17 *
VLDL-C (mmol/l)	0,75±0,05	0,56±0,05*	1,92±0,45	1,20±0,15***	1,79±0,45	1,20±0,15
VLDL-TG (mmol/l)	1,49±0,38	1,23±0,26	4,40±0,87	3,00±0,98*	3,33±1,06	3,02±0,38*
LDL- bazální absorbance (A <sub>234nm</sub> )	0,247±0,034	0,225±0,017*	0,285±0,042	0,252±0,034	0,291±0,022	0,240±0,014*
LDL- lag fáze (min)	73,83±8,01	84,18±7,11	96,63±13,01	105,23±8,31	88,37±8,16	80,26±6,32

přůměr ±SEM, \*P<0,05; \*\*P<0,01; \*\*\*P<0,01 (Studentův párový t-test)

P=0,06

HOMA – „homeostasis model assessment“, IR – f – IRI (mU/l) x f-glykémie (mmol/l)/22,5, QUICKI – quantitative insulin sensitivity check index – 1 /{(log (f – IRI (mU/l)) x (f – glykémie (mg/dl)))}

centraci proteinu 25 mg/dl (12). Oxidace MK byla měřena stanovením kinetiky konjugovaných dienu (KKD) ve VLDL a LDL metodou podle Esterbauer et al. (15). Koncentrace sérového tHcy byly stanovovány HPLC podle Araki a Saka (16). Koncentrace adiponektinu, leptinu, TNFα, VCAM-1 byly stanoveny metodou ELISA s použitím kitů Biovendor, Brno, ČR. Kyselina listová a vitamin B<sub>12</sub> byly měřeny v séru za použití chemiluminiscenční metody (Abbott, GB).

Mikroalbuminurie byla vyšetřována metodou laserové nefelometrie (Image MA reagent kit, Beckman Coulter, USA).

K posouzení ED bylo prováděno vyšetření tokem zprostředkované vazodilatace (flow mediated vasodilatation – FMD) a vrcholového průtoku (peak blood flow – PBF) na a. brachialis dx. za použití ultrazvukové 7,5 MHz sondy (Hewlett-Packard, SONOS 2000). FMD byla vyjádřena v procentech zvětšení průměru tepny po ischemii působené na předloktí manžetou sfygmomanometru, umístěnou distálně od vyšetřovaného segmentu pažní tepny, působící tlak 200 mmHg po 5 minut, ve srovnání s klidovým průměrem. PBF v ml/min byl měřen bezprostředně po uvolnění manžety a byl vyjádřen v procentech vzestupu klidového průtoku (17).

U skupiny zdravých dobrovolníků a u části nemocných ze skupiny SF, kteří po skončení léčby byli 3 měsíce léčeni trojkombinační léčbou, byly změřeny koncentrace volných radikálů (nitroxidového a hydroxylového) přímým stanovením metodou elektronové paramagnetické (spinové) rezonanční spektroskopie EPR (ESR). Byly měřeny kapalně vzorky při teplotě 25 °C za použití EPR spektrometru Bruker (Německo), typ E-540, pracující v X-pásmu. Magnetické pole bylo měřeno <sup>1</sup>H-NMR-magnetometrem a mikrovlákná frekvence čítačem frekvencí Bruker. Radikály byly měřeny nepřímou metodou spin-trapping za použití spinového lapače (5,5-dimethyl-1-pyrrolin N-oxid, DMPO) (18).

Statistické hodnocení bylo prováděno s použitím STATISTICA Software (Tulsa, OK, U.S.A., 2000).

## VÝSLEDKY

Při vstupu do sledování nebyly v jednotlivých skupinách zjištěny významné rozdíly ve věku, hmotnostním indexu ani v poměru pas/boky. Nelišilo se ani zastoupení kuřáků, hypertoniků a podílů

nemocných, léčených inhibitory ACE a betablokátorů (tab. 1). Léčba byla ve všech případech dobře snášena, nemocní neudávali žádné subjektivní obtíže a během celého sledování nedošlo k manifestaci myopatie či rhabdomyolýzy. Nedošlo ke změnám zajišťovacích parametrů (bilirubin, aminotransferázy, alkalická fosfatáza, gama-glutamyl–transpeptidáza, kreatinínáza, urea, kreatinin).

Vliv dlouhodobé hypolipidemické léčby na metabolismus lipidů a glycidů a na složení a oxidabilitu LP v jednotlivých skupinách je uveden v tabulce 2. Ve všech skupinách (S, SF i SR) byl pozorován významný pokles TC i TG. Koncentrace TC ve skupině S klesly o 22 %, ve skupině SF o 25 % a ve skupině SR o 12 % (všechna P<0,05). Hladina TG klesla ve skupině S o 26 %, ve skupině SF o 30 % a ve skupině SR o 25 % (všechna P<0,05). Ve skupině S došlo k významnému poklesu apo B v plazmě (o 21 %, P<0,05), v ostatních skupinách pokles nedosáhl statistické významnosti. V žádné skupině jsme nepozorovali významné změny v koncentracích HDL-C, apo A-I ani lipoproteinu (a). Po léčbě nedošlo ani k významným změnám glykémie, koncentrace inzulínu a C-peptidu nalačno, nedošlo ani ke statisticky významným změnám indexů inzulínové senzitivity (HOMA, QUICKI). Po léčbě klesala koncentrace kyseliny močové v séru, statistické významnosti dosáhl tento pokles pouze ve skupině SF (-16 %, P<0,05)

Ve všech sledovaných skupinách došlo k významným změnám ve složení LP, izolovaných preparativní UC. Koncentrace cholesterolu v LDL klesla ve skupině S o 21 % (P<0,05), ve skupině SF o 25 % (P<0,01). Ve skupině SR došlo k poklesu o 8 %, tento rozdíl však nebyl statisticky významný. Koncentrace VLDL-C klesla ve skupině S o 25 % (P<0,05), ve skupině SF o 38 % (P<0,001) a ve skupině SR o 33 %, zde však vzhledem k velikosti souboru a rozptylu nebyl pokles statisticky významný. Koncentrace LDL-TG klesly ve skupině S o 33 % (P<0,001), ve skupině SR o 38 % (P<0,05) a ve skupině SF o 35 % (P<0,05). Triglyceridy ve VLDL klesly statisticky významně ve skupině SF o 32 %, ve skupině SR o 33 % (obě P<0,05). Při hodnocení oxidability a oxidovatelnosti izolovaných lipoproteinů LDL metodou sledování kinetiky konjugovaných dienu

Tab. 3. Vliv léčby na sledované parametry u sledovaných skupin

	Skupina S (n=46)		skupina SF (n=18)		skupina SR (n=12)	
	před léčbou	léčba	před léčbou	léčba	před léčbou	léčba
CRP (mg/l)	5,84±1,71	3,76±0,85	5,21±0,81	4,28±0,76	4,86±1,13	4,95±1,76
TNF (pg/ml)	9,54±0,89	9,31±0,83	13,50±2,61	10,60±0,98	13,45±3,21	16,06±2,76
IL-6 (pg/ml)	6,90±0,80	5,48±0,76	4,64±0,81	5,33±1,71	6,32±1,26	8,91±3,60
VCAM-1 (ng/ml)	778,5±81,8	764,3±86,5	530,0±53,1	487,6±83,7	614,3±85,7	609,3±81,3
adiponektin (µg/ml)	13,01±2,11	14,57±2,31	8,26±0,71	8,44±0,82	8,83±1,94	7,66±1,76
leptin (ng/ml)	28,41±8,36	30,86±6,98	19,21±5,35	20,35±6,31	23,37±11,46	29,56±14,67
mikroalbuminurie (mg/l)	9,84±2,19	7,73±1,12	30,50±11,21	18,95±10,02	11,07±3,01	5,05±0,42
albumin/kreatinin (g/mol)	0,84±0,14	0,73±0,13	2,22±0,96	2,20±1,01	0,79±0,10	0,70±0,06
fibrinogen (mg/l)	3,49±0,23	3,41±0,24	3,76±0,26	3,37±0,17	3,85±0,36	4,11±0,46
homocysteinémie (µmol/l)	8,82±1,21	8,85±1,36	10,64±0,85	11,04±1,73	8,66±1,17	7,820±,93
vitamin B <sub>12</sub> (ng/l)	404,5±53,1	399,8±71,6	311,5±41,3	339,7±33,6	408,5±56,1	389,6±57,8
kyselina listová (g/l)	8,50±0,87	8,76±1,11	8,21±1,03	8,74±1,09	10,13±0,86	11,86±1,11
FMD (%)	5,64±1,72	6,82±2,43	4,46±2,51	5,64±1,76	4,53±1,33	5,36±1,64
PBF (%)	253,5±66,5	288,4±44,6	277,5±78,8	268,4±67,7	198,5±53,8	181,5±46,5

průměr ±SEM, \*P<0,05; (Studentův párový t-test)

FMD – „flow mediated (vaso)dilatation“ PBF – „peak blood flow“ (provedeno ve skupině S – n=15, SF – n=11, SR – n=11)

jsme zjistili statisticky významný pokles bazální absorbance ve skupině SR (o 18 %, P<0,05) a ve skupině SF (o 10 %, P<0,05). Ve skupině S došlo k nárůstu trvání lag fáze o 14 %, na hranici statistické významnosti (P=0,06). Koncentrace konjugovaných dienu v částicích LDL, izolovaných precipitací poklesla statisticky významně ve skupině S (o 21 %, P<0,001) a ve skupině SF (o 16 %, P<0,05).

V tabulce 3 jsou uvedeny změny v koncentracích ukazatelů zánětu a endoteliální aktivace (CRP, TNF $\alpha$ , IL-6, VCAM-1, fibrinogen), adipokinů (leptinu a adiponektinu) a markerů endoteliální dysfunkce (mikroalbuminurie, FMD a PBF). Zjistili jsme významný pokles koncentrace CRP ve skupině S a SF (o 36, resp. o 18 %, obě P<0,05). Při sledování tokem zprostředkované vazodilatace jsme našli statisticky významný vzestup ve skupině S (o 20 %) a ve skupině SR (o 18 %), obě (P<0,05). Ve skupině SR jsme našli statisticky významný pokles MAU, vyjádřený v mg/l ve vzorku ranní moči (-54 %, P<0,05), když byla MAU vyjádřena jako poměr albumin/kreatinin, nebyly v žádné sledované skupině zjištěny statisticky významné změny.

Vyšetřením složení mastných kyselin (MK) v lipidových třídách plazmy jsme zjistili následující změny relevantních MK: ve skupině S jsme našli v PC po léčbě vzestup podílu kyseliny arachidonové (AA, 20:4 n-6) z 11,7 na 12,4 % (P<0,05), vzestup podílu kyseliny palmitolejové (16:1 n-7) a celkových monoenoových MK v TG (z 3,6 na 4,0 %, resp. ze 45,5 na 47,4 %, obě P<0,05). Ve skupině SR jsme našli očekávaný vzestup koncentrace EPA, DHA – v PC z 1,1 na 2,4 %, resp. z 3,4 na 4,5 % (obě P<0,01) a v CE z 0,7 na 2 %, resp. z 0,4 na 0,6 %, (obě P<0,05). Významný byl i vzestup celkových n-3 MK (v PC z 5,7 na 8,2 %, v CE z 1,9 na 3,5 %, obě P<0,01). V PC jsme současně pozorovali pokles koncentrace kyseliny linolové (18:2 n-6) z 22,0 na 20,2 % (P<0,05). Ve skupině SF jsme našli po léčbě v PC významný vzestup kyseliny palmitové (16:0) z 26,7 na 30,4 %, celkových nasycených MK z 44,2 na 45 % (obě P<0,05), AA z 10,3 na 11,2% (P<0,05); současně zde došlo k poklesu celkových n-6 MK (z 36,4 na 35,2 %, P<0,05). U 14 nemocných ze skupiny SF, kteří po skončení léčby byli na dobu tří měsíců léčeni trojkombinací statin – fibrát – PUFA n-3 jsme našli další významný pokles koncentrace TG (z 5,3±0,76 na 3,8±0,63 mmol/l; průměr ± SEM, P<0,05) a mírný vzestup HDL-C (z 1,37±0,28 na 1,48 mmol/l (P=0,08). U těchto nemocných jsme nezjistili po přidání PUFA n-3 významné změny v koncentracích hydroxylového (z 14±8 na 10±8 nmol/l) ani nitroxidového (z 128±43 na 179±32 nmol/l) radikálu.

## DISKUZE

V průběhu této studie nedošlo k významným změnám hodnot krevního tlaku ani hmotnosti. Léčba byla dobře snášena a nebyla u žádného nemocného přerušena. Dlouhodobá hypolipidemická léčba statiny, případně v kombinaci s fibrátem nebo PUFA n-3 vedla v této studii vedle výrazného snížení koncentrací plazmatických lipidů také k příznivým změnám ve složení lipoproteinů, k úpravě některých ukazatelů oxidačního stresu, zánětlivého procesu i endoteliální aktivace a dysfunkce. Během roční léčby jsme neprokázali statisticky významné ovlivnění inzulinové senzitivity. Změny hladin plazmatických lipidů po podávání statinů i kombinace statinů s fibráty odpovídaly dostupným zahraničním literárním údajům (19–23) i nálezům, které jsme dříve publikovali u jiné skupiny nemocných se smíšenou HLP (24). Překvapivým byl nález nevýznamných změn koncentrací HDL-C ve všech léčených skupinách. Významné byly nálezy příznivých změn ve složení izolovaných lipoproteinů LDL a VLDL, které byly nejvýraznější ve skupině, léčené kombinací statin + fibrát (výrazné a statisticky významné poklesy koncentrací LDL-C, VLDL-C, LDL-TG a VLDL-TG). Při daných podmínkách separace obsahovala frakce LDL také subfrakci lipoproteinů o intermediární hustotě (IDL; 1,006<d<1,019 g/ml). Zvýšené koncentrace LDL-TG a VLDL-C nepřímo ukazují na přítomnost aterogenních malých denzních LDL a rovněž aterogenních částic VLDL-1, jejichž přítomnost je asociována s inzulinovou rezistencí a které jsou prokazovány u metabolického syndromu a diabetes mellitus 2. typu (25–27). Zvýšené koncentrace LDL-TG korelovaly s progresí koronární aterosklerózy ve studii MARS (Monitored Atherosclerosis Regression Study) (28). Významným nálezem byl pokles koncentrace KD v precipitovaných LDL, který byl pozorovatelný ve všech skupinách, statistické významnosti dosáhl ve skupině S a SF. Koncentrace konjugovaných dienu odráží hladinu tzv. minimálně modifikovaných (mm) LDL (u kterých je oxidací alterována lipidová složka částice, na rozdíl od složky proteinové) *in vivo*. Zvýšený oxidační stres je pro hyperlipoproteinémie i dyslipidémie i metabolický syndrom charakteristický (29–31), přispívá ke zvýšenému riziku aterosklerózy a podle nových poznatků je základním článkem v patogenezi IR, DM2 a kardiovaskulárních onemocnění (32). Při sledování kinetiky konjugovaných dienu

v LDL modifikovanou metodou podle Esterbauera (15) jsme zjistili ve skupinách SR a SF významný pokles bazální absorpce, odpovídající koncentraci KD v LDL a ve skupině S prodloužení lag fáze, která poskytuje citlivý odhad rezistence lipoproteinů (LP) vůči oxidaci a vyjadřuje jejich oxidovatelnost. Příznivý vliv hypolipidemické léčby statiny na lipoperoxidaci LP byl v literatuře popsán (33, 34). Ve skupině SF jsme navíc zjistili statisticky významný pokles NEFA a urikémie. Zvýšení koncentrace těchto analytů je dnes považováno za marker inzulínové rezistence (27) a komponentu metabolického syndromu. V žádné skupině jsme však po roční léčbě skupině neprokázali statisticky významné změny v koncentracích glykémie, IRI a C peptidu nalačno ani v hodnotách indexů inzulínové rezistence (HOMA, QUICKI). Nedošlo ani k významným změnám koncentrace sérového homocysteinu. Při sledování vybraných ukazatelů zánětu a endoteliální aktivace jsme zjistili po hypolipidemické léčbě pouze významný pokles CRP ve skupině S a SF. Zvýšená hladina CRP je považována za rizikový faktor KVO (35) a jeho pokles po podávání statinu i fibrátu byl popsán (36, 37). Při hodnocení ED přímo metodou měření tokem zprostředkované vazodilatace na pažní tepně jsme ve skupině S a SR prokázali statisticky významnou úpravu. Při vyšetřování MAU vyjádřených v mg/l ve vzorku ranní moči jsme našli významný pokles ve skupině SR. V současné době je MAU považována za součást metabolického syndromu (27) a projev generalizované endoteliální dysfunkce (38). Pokles MAU byl popsán po podávání statinů a fibrátů (39, 40). Hamazaki et al. (41) zjistili pokles MAU u diabetiků po podávání etylesteru EPA v denní dávce 1,8 g po dobu 6 měsíců. Na našem pracovišti jsme v pilotní studii zjistili významný pokles MAU, měřené ve vzorku ranní moči u nemocných s těžkou diabetickou dyslipidemií, léčenou trojkombinací statin – fibrát – PUFA n-3 (42). Mechanismus, jakým podávání PUFA n-3 vede ke snížení MAU, není zcela jasný. Pravděpodobně souvisí s úpravou endoteliální dysfunkce a snížením aktivity chronického zánětlivého stavu. Suplementace PUFA n-3 v dietě působila pokles ICAM-1 a E-selektinu u hypertriglyceridemií (43). Sérové koncentrace neesterifikovaných DHA a EPA korelovaly negativně s VCAM-1, zatímco koncentrace volné kyseliny arachidonové korelovala negativně s VCAM-1 a s von Willebrandovým faktorem (44). Příznivé ovlivnění mikroalbuminurie bylo popsáno u hypertriglyceridemií, léčených fenofibrátem (45). Tento efekt souvisel se zlepšením katabolizmu lipoproteinů, bohatých na TG, a koreloval s poklesem koncentrace apo C-III v séru. Chronická hypertriglyceridémie je jedním z faktorů, podílejících se na vzniku ED (46).

V pilotní studii jsme u části nemocných ze skupiny SF, kteří nedosáhli doporučených cílových hodnot lipidů, jsme po tříměsíčním přidávání PUFA n-3 v denní dávce 3,6 g k dosavadní léčbě neprokázali statisticky významné změny koncentrací hydroxylového a nitroxidového radikálu, měřených přímo metodou EPR. Podle našich údajů je to zatím první dosud provedená studie.

## ZÁVĚRY

Dlouhodobá hypolipidemická léčba statiny v monoterapii, případně v kombinaci s fibrátem nebo rybím olejem vedla v naší práci kromě příznivých změn v koncentracích a složení aterogenních lipidů a lipoproteinů také k příznivému ovlivnění ukazatelů oxidačního stresu a endoteliální dysfunkce. Po roční léčbě jsme neprokázali změny v ukazatelích inzulínové rezistence. Přídavek PUFA n-3 ke kombinované léčbě statin – fibrát nepůsobil změny v koncentracích hydroxylového a nitroxidového radikálu, což podporuje názory o bezpečnosti podávání PUFA n-3 z hlediska působení oxidačního stresu.

## Zkratky

ACE	– angiotenzin konvertující enzym
ALP	– alkalická fosfatáza
ALT	– alaninaminotransferáza
AST	– aspartátaminotransferáza
BMI	– hmotnostní index (body mass index)
CE	– estery cholesterolu
CD	– konjugované dieny
CK	– kreatinkináza
CRP	– C-reaktivní protein
DM2	– diabetes mellitus 2. typu
ED	– endoteliální dysfunkce
EPR (ESR)	– elektronová paramagnetická (spinová) rezonanční spektroskopie
FMD	– tokem zprostředkovaná vazodilatace (flow mediated vasodilatation)
GMT	– gamma glutamyltransferáza
HLP	– hyperlipidémie
HOMA	– homeostasis model assessment
IL-6	– interleukin 6
IR	– inzulínová rezistence
IRI	– imunoreaktivní inzulín
KVO	– kardiovaskulární onemocnění
LDL	– lipoproteiny o nízké hustotě (low density lipoproteins)
LP	– lipoprotein
MK	– mastné kyseliny
NEFA	– volné mastné kyseliny (non-esterified fatty acids)
PBF	– vrcholový průtok (peak blood flow)
PC	– fosfatidylcholin
PUFA n-3	– polyunsaturated fatty acids n-3
PGT	– porušená glukózová tolerance
QUICKI	– quantitative insulin sensitivity check index
RF	– rizikové faktory
TG	– triglyceridy
TNF	– tumor necrosis factor alfa
UC	– ultracentrifugace
VCAM-1	– vascular cell adhesion molekule 1
VLDL	– lipoproteiny o velmi nízké hustotě (very low density lipoproteins)

## LITERATURA

1. International Diabetes Federation. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. Time to Act. Brussels, 2001.
2. **Stern, M. P.:** Diabetes and cardiovascular disease: the „common soil” hypothesis. *Diabetes*, 1995, 44, s. 369-374.
3. American Diabetes Association, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27 (Suppl. 1), s. S47-S54.
4. **Greenberg, A. S., McDaniel, M. L.:** Identifying the links between obesity, insulin resistance and  $\beta$ -cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2002, 32 (Suppl. 3), s. 24-34.
5. **Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A., Grodsky, G. M.:** Oxidative stress and stress-activated signalling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocrine Rev.*, 2002, 23, s. 599-622.
6. **Caballero, A. E.:** Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes. Res.*, 2003, 11, s. 1278-1289.
7. **Lonnquist, F., Arner, P., Nordfors, L. et al.:** Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat. Med.*, 1995, 1, s. 950-993.
8. **Ross, R.:** Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, s. 115-126.
9. **Ahotupa, M., Ruutu, M., Mantyla, E.:** Simple methods of quantifying oxidation products and antioxidant potential of low density lipoproteins. *Clin. Biochem.*, 1996, 29, s. 139-144.
10. **Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S. et al.:** Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985, 28, s. 412-419.



11. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, s. 2402-2410.
12. **Schumacker, V. N., Puppione, D. I.:** Sequential flotation ultracentrifugation. In: *Methods in enzymology*. vol. 128. Plasma lipoproteins, part A. Preparation, structure and molecular biology. (Segrest, J. P., Albers, J. J. eds.), Orlando, Fla, Academic Press, 1986, s. 155-170.
13. **Markwell, M. A. K., Haas, S. M., Bieber, L. L., Tolbert, N. E.:** A modification of the Lowry procedure to simplify protein determination in membrane and lipoprotein samples. *Analytical Biochemistry*, 1978, 87, s. 206-210.
14. **Tvrzická, E., Vecka, M., Staňková, B., Žák, A.:** Analysis of fatty acids in plasma lipoproteins by gas chromatography-flame ionisation detection. Quantitative aspects. *Anal. Chim. Acta*, 2002, 465, s. 337-350.
15. **Esterbauer, H., Striegl, G., Puhl, H., Rothender, M.:** Continuous monitoring of *in vitro* oxidation of human low density lipoprotein. *Free Rad. Res. Commun.*, 1989, 6, s. 67-75.
16. **Araki, A., Sako, Y.:** Determination of free and total homocysteine in human plasma by HPLC with fluorescence detection. *J. Chromatogr.*, 1987, 422, s. 43-52.
17. **Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M. et al.:** Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992, 340, s. 1111-1115.
18. **Weil, J. A., Bolton, J. R., Wertz, J. E.:** Basic operations in EPR spectroscopy. In: *Electron Paramagnetic Resonance, Elementary Theory and Practical Applications*. New York, J. Wiley and Sons, 1994, s. 64-102.
19. **Knopp, R. H.:** Drug treatment of lipid disorders. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, s. 498-511.
20. **Blumenthal, R. S.:** Statins: Effective antiatherosclerotic therapy. *Am. Heart J.*, 2000, 139, s. 577-583.
21. **Athyros, V. G., Papageorgiou, A. A., Hatzikonstantinou, H. A. et al.:** Safety and efficacy of long-term statin-fibrate combinations in patients with refractory familial combined hyperlipidemia. *Am. J. Cardiol.*, 1997, 80, s. 608-613.
22. **Ellen, R. L., McPherson, R.:** Long-term efficacy and safety of fenofibrate and statin in the treatment of combined hyperlipidemia. *Am. J. Cardiol.*, 1998, 81, s. 60B-65B.
23. **Paucullo, P., Borgnino, C., Paoletti, R. et al.:** Efficacy and safety of a combination of fluvastatin and bezafibrate in patients with mixed hyperlipidaemia (FACT study). *Atherosclerosis*, 2000, 150, s. 429-436.
24. **Zeman, M., Žák, A., Vecka, M., Romaniv, S.:** Dlouhodobá hypolipidemická kombinační léčba statiny a fibráty v léčbě smíšené hyperlipidémie. *Čas. Lék. čes.*, 2003, 142, s. 500-505.
25. **Ayyobi, A. F., Brunzell, J. D.:** Lipoprotein distribution in the metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and familial combined hyperlipidemia. *Am. J. Cardiol.*, 2003, 92 (Suppl.), s. 27J-33J.
26. **Taskinen, M. R.:** Pathogenesis of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2001, 109 (Suppl. 2), s. S180-S188.
27. **Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z.:** The metabolic syndrome. *Lancet*, 2005, 365, s. 1425-1428.
28. **Mack, W. J., Krauss, R. M., Hodis, H. N.:** Lipoprotein subclasses in the Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). Treatment effects and relation to coronary angiographic progression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1996, 16, s. 697-704.
29. **Ohara, Y., Peterson, T. E., Harrison, D. G.:** Hypercholesterolaemia increases endothelial superoxide anion production. *J. clin. Invest.*, 1993, 91, s. 1163-1186.
30. **Žák, A., Zeman, M., Tvrzická, E. et al.:** Složení mastných kyselin a parametry lipoperoxidace VLDL a LDL u osob s dyslipidémie. *Čas. Lék. čes.*, 2000, 139, s. 18-24.
31. **Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M. et al.:** Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. clin. Invest.*, 2004, 114, s. 1752-1161.
32. **Ceriello, A., Motz, E.:** Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Atheroscler. Tromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, s. 816-823.
33. **Zeman, M., Žák, A., Tvrzická, E. et al.:** Vliv hypolipidemické léčby na složení lipoproteinů VLDL a LDL, mastných kyselin a ukazatelů lipoperoxidace u pacientů s hypercholesterolemií. *Čas. Lék. čes.*, 1999, 138, s. 628-631.
34. **van Tits, L. J., Smilde, T. J., van Wissen, S. et al.:** Effects of atorvastatin and simvastatin on low-density lipoprotein subfraction profile, low-density lipoprotein oxidizability, and antibodies to oxidized low-density lipoprotein in relation to carotid intima media thickness in familial hypercholesterolemia. *J. Investig. Med.*, 2004, 52, s. 177-184.
35. **Ray, K. K., Cannon, C. P., Cairns, R. et al.:** C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. *Circulation*, 2005, 112, s. 25-31.
36. **Ray, K. K., Cannon, C. P., Cairns, R. et al.:** Relationship between uncontrolled risk factors and C-reactive protein levels in patients receiving standard or intensive statin therapy for acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, 18, s. 1417-1424.
37. **Sebestjen, M., Keber, I., Zegura, B. et al.:** Statin and fibrate treatment of combined hyperlipidemia: the effects on some novel risk factors. *Thromb Haemost.*, 2004, 92, s. 1129-1135.
38. **Deckert, T., Feldt-Rasmussen, B., Borch-Johnsen, K. et al.:** Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*, 1989, 32, s. 219-226.
39. **Sinzinger, H., Kritz, H., Furberg, C. D.:** Atorvastatin reduces microalbuminuria in patients with familial hypercholesterolemia and normal glucose tolerance. *Med. Sci. Monit.*, 2003, 9, s. 88-92.
40. **Ansquer, J. C., Foucher, C., Rattier, S. et al.:** DAIS Investigators. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am. J. Kidney Dis.*, 2005, 45, s. 485-493.
41. **Hamazaki, T., Takazakura, E., Osawa, K. et al.:** Reduction in microalbuminuria in diabetics by eicosapentaenoic acid ethyl ester. *Lipids*, 1990, 25, s. 541-545.
42. **Zeman, M., Žák, A., Vecka, M. et al.:** N-3 fatty acid supplementation decreases plasma homocysteine in diabetic dyslipidemia treated with statin-fibrate combination. *J. Nutr. Biochem.*, 2006, 17, s. 379-384.
43. **Abe, Y., El-Masru, B., Kimball, K. T. et al.:** Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998, 18, s. 723-731.
44. **Yli-Jama, P., Seljeflot, I., Meyer, H. E. et al.:** Serum non-esterified very long-chain PUFA are associated with markers of endothelial dysfunction. *Atherosclerosis*, 2002, 164, s. 275-281.
45. **Kazumi, T., Hirano, T., Yoshino, G.:** for the Fenofibrate study Group. Effects of fenofibrate on albuminuria in patients with hypertriglyceridemia and/or hyperuricemia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Curr. Therapeut. Res.*, 2003, 64, s. 434-446.
46. **de Man, F. H., Weverling-Rijnsburger, A. W., van der Laarse, A. et al.:** Not acute but chronic hypertriglyceridemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation. Reversal after lipid-lowering therapy by atorvastatin. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000, 20, s. 744-750.

Podporováno výzkumným záměrem MSM0021620820 Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky.



## PŮVODNÍ PRÁCE

# Příspěvek k hodnocení vztahu angiogenních cytokinů a vybraných biologických ukazatelů k prognostickým faktorům mnohočetného myelomu

Ščudla V., Pika T., <sup>1</sup>Budíková M., <sup>2</sup>Ordeltová M., Minařík J., Zemanová M., Bačovský J., <sup>3</sup>Srovnalík K., Česká myelomová skupina

III. interní klinika LF UP a FN, Olomouc

<sup>1</sup>Klinika nukleární medicíny LF UP a FN, Olomouc

<sup>2</sup>Ústav klinické imunologie LF UP a FN, Olomouc

<sup>3</sup>Hematologické oddělení Nemocnice, Vsetín

## ABSTRAKT

**Východisko.** Mnohočetný myelom je neobvykle heterogenní onemocnění s individuálně odlišným průběhem, léčebnou odezvou a prognózou. Významným nedostatkem dosavadních diagnostických a stratifikačních systémů je nespokojivé zohlednění ukazatelů, vyjadřujících vnitřní biologické vlastnosti myelomových buněk a mikroprostředí kostní dřeně. Náplní studie bylo vyhodnocení vztahu 10 biologických ukazatelů k 6 stěžejním prognostickým faktorům mnohočetného myelomu.

**Metody a výsledky.** Analyzovaný soubor tvořilo 66 jedinců vyšetřených při diagnóze před zahájením chemoterapie. Ke stanovení sérových hladin vyšetřovaných molekul byly použity metody REA, RIA, ELISA a technika kvantitativní sendvičové enzymatické imunoeseje, k vyšetření proliferčních a apoptotických vlastností myelomových buněk byl použit propidium-jodidový (PC-PI) a annexin-V (PC-AI) index vyšetřený s pomocí průtokové cytometrie. Statistická analýza byla provedena s pomocí Pearsonova a Spearmanova testu, a/nebo U-testu dle Manna-Whitneyeho. Vysoký výskyt abnormální sérové hladiny hodnoceného ukazatele byl zaznamenán v případě S- $\beta_2$ -mikroglobulinu (95,5 %), S-tymidinkinázy (57,5 %), S-sVCAM-1 (78,5 %), S-ICTP (87,0 %), S-solubilního osteoprotegerinu (sOPG 76,5 %), S-sSyndecanu-1 (56,5 %) a nízkého indexu apoptózy plazmatických buněk (PC-AI, 78,0 %). Korelační analýza (Pearsonův test) odhalila vzájemný vztah sérových hladin:  $\beta_2$ -mikroglobulinu k sVCAM-1 ( $r=0,39$ ,  $p=0,002$ ), sICAM-1 ( $r=0,33$ ,  $p=0,011$ ), sOPG ( $r=0,53$ ,  $p=0,001$ ), sHGF ( $r=0,34$ ,  $p=0,006$ ), sSyndecanu-1 ( $r=0,38$ ,  $p=0,003$ ) a sFas ( $r=0,42$ ,  $p=0,001$ ); S-albuminu k sVCAM-1 ( $r=-0,29$ ,  $p=0,036$ ), ICTP ( $r=-0,33$ ,  $p=0,016$ ), sOPG ( $r=-0,63$ ,  $p=0,000$ ), sHGF ( $r=-0,39$ ,  $p=0,003$ ) a sSyndecan-1 ( $r=-0,29$ ,  $p=0,042$ ); S-tymidinkinázy k sSyndecanu-1 ( $r=0,46$ ,  $p=0,000$ ) a sFas ( $r=0,29$ ,  $p=0,019$ ). V žádném případě nebyl zjištěn vztah k některému z hodnocených prognostických faktorů. Bylo zjištěno chybění vztahu všech analyzovaných působků k PC-PI a PC-AI. S pomocí U-testu byl zjištěn vztah sérových hladin sIL-6R ( $< > 100$  IU/l) k  $\beta_2$ -mikroglobulinu ( $p=0,001$ ), albuminu ( $p=0,002$ ) a k PC-PI ( $p=0,046$ ).

**Závěry.** Z předložené studie vyplynulo, že tradiční algoritmus ukazatelů, sloužících v klinické praxi k individuální charakteristice MM je možno rozšířit o sOPG, sHGF, sSyndecan-1 a sFas.

**Klíčová slova:** mnohočetný myelom,  $\beta_2$ -mikroglobulin, proliferční index, solubilní receptor IL-6, vaskulární cytoadhezivní molekula-1, C-terminální telopeptid kolagenu typu I, hepatocytární růstový faktor, osteoprotegerin, syndecan-1, Fas.

## ABSTRACT

Ščudla V., Pika T., Budíková M. et al.: Contribution to the Evaluation of the Relationship between Angiogenic Cytokines, Selected Biological Parameters and Prognostic Factors in Multiple Myeloma

**Background.** Multiple myeloma is an unusually heterogeneous disease with individually different clinical course, sensitivity to therapy and prognosis. The undoubted limitation of contemporary diagnostic stratification systems is the insufficient credit of those parameters that express the intrinsic biological properties of myeloma cells and the microenvironment of the bone marrow. The aim of this study was to evaluate the relationship of 10 biological parameters to 6 fundamental prognostic factors of multiple myeloma.

**Methods and Results.** The analysed group consisted of 66 individuals examined at the time of diagnosis before the start of therapy. For the estimation of serum levels of investigated molecules there were used following methods: REA, RIA, ELISA and the technique of quantitative sandwich enzyme immunoassay. For the analysis of proliferative and apoptotic properties of myeloma cells we used propidium iodide (PC-PI) and annexin-V (PC-AI) indices. The statistical estimation was carried out with the help of Pearson and Spearman test, eventually with the help of U-test according to Mann-Whitney. Increased incidence of abnormal serum levels of examined parameter was registered in the case of S- $\beta_2$ -microglobulin (95.5 %), S-thymidinekinase (57.5 %), S-sVCAM-1 (78.5 %), S-ICTP (87.0 %), S-soluble osteoprotegerin (sOPG 76.5 %), S-sSyndecan-1 (56.5 %) and low index of plasma cell apoptosis (PC-AI, 78.0 %). The statistical analysis (Pearson's test) revealed the mutual relationship of serum levels of: S- $\beta_2$ -microglobulin to sVCAM-1, ( $r=0.39$ ,  $p=0.002$ ), sICAM-1 ( $r=0.33$ ,  $p=0.011$ ), sOPG ( $r=0.53$ ,  $p=0.001$ ), sHGF ( $r=0.34$ ,  $p=0.006$ ), sSyndecan-1 ( $r=0.38$ ,  $p=0.003$ ) and sFas ( $r=0.42$ ,  $p=0.001$ ); S-albumin to sVCAM-1 ( $r=-0.29$ ,  $p=0.036$ ), ICTP ( $r=-0.33$ ,  $p=0.016$ ), sOPG ( $r=-0.63$ ,  $p=0.000$ ), sHGF ( $r=-0.39$ ,  $p=0.003$ ), sSyndecan-1 ( $r=-0.29$ ,  $p=0.042$ ); S-thymidinekinase to sSyndecan-1 ( $r=0.46$ ,  $p=0.000$ ) and sFas ( $r=0.29$ ,  $p=0.019$ ). There was no

relationship of PINP and VEGF to any of the evaluated prognostic factors. There was no relationship found between either of the analysed parameters to PC-PI and PC-AI. With the help of U-test there was found the relationship of sIL-6R to S- $\beta_2$ -microglobulin ( $p=0.001$ ), albumin ( $p=0.002$ ) and PC-PI ( $p=0.046$ ).

**Conclusions.** The presented study implies that the traditional algorithm of parameters used in clinical practice for individual characteristics of MM should be enriched with sOPG, sHGF, sSyndecan-1 and sFas.

**Key words:** multiple myeloma, S- $\beta_2$ -microglobulin, proliferation index, soluble receptor IL-6, vascular cytoadhesive molecule-1, C-terminal telopeptide collagen I, hepatocyte growth factor, osteoprotegerin, syndecan-1, Fas. SČ.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 929–935.

**M**nohočetný myelom (MM) je zhoubné onemocnění, vyznačující se klonální, nekontrolovanou proliferací a akumulací neoplasticky transformovaných elementů konečných fází B-buněčné linie, tj. plazmocytů, provázené tvorbou monoklonálního imunoglobulinu prokazatelného v séru a/nebo v moči a specifickými projevy orgánové dysfunkce CRAB (hyperkalcémie, renální insuficience, anémie a myelomová kostní nemoc) (1, 2). Neobyčejná heterogenita onemocnění s výraznými individuálními rozdíly klinické manifestace, rychlostí průběhu a prognózy nemoci (3) vedly k sestavení diagnostických SWOG (South West Oncology Group) a IMWG diagnostických i prognostických (International Myeloma Working Group) kritérií zahrnujících ale pouze konvenční prognostické faktory a nesplňující proto stále náročnější kritéria klinické praxe (2, 4–6). Naléhavým požadavkem současnosti je proto odhalení ukazatelů, vyjadřujících biologické vlastnosti myelomových buněk a/nebo mikroprostředí kostní dřene, jež by se staly přirozenou součástí nově zkoncipovaných diagnostických, diferenciálně diagnostických a prognostických modelů MM.

Náplní předložené studie bylo vyhodnocení vzájemného vztahu sérových hladin solubilní formy IL-6R (sIL-6R), solubilních proangiogenních působků typu sHGF (hepatocyte growth factor), sVEGF (vascular endothelial growth factor) a solubilní formy bFGF (basic fibroblast growth factor), vybraných ukazatelů kostního obratu, tj. ICTP (intercellular C-terminal telopeptide collagen-I), PINP (N-terminal peptide procollagen-I), sOPG (soluble osteoprotegerin) a sRANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), cytoadhezivních molekul typu VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) a ICAM-1 (intercellular cell adhesive molecule-1) a ukazatelů s intimním vztahem k biologickým vlastnostem plazmocytů, tj. solubilní formy syndecanu-1 (sCD<sub>138</sub>) a sFas antigenu ke stěžejním prognostickým faktorům (PF) MM, tj. k sérovým hodnotám  $\beta_2$ -mikroglobulinu (S-B<sub>2</sub>M), albuminu, kreatininu, tymidinkinázy (S-TK), proliferacímu, tj. propidium-jodidovému (PC-PI) a apoptotickému, tj. annexin-V indexu (PC-AI) myelomových plazmocytů. Vytypované spektrum analyzovaných ukazatelů představuje poměrně širokou škálu parametrů odrážejících nejen vnitřní biologickou podstatu a chování myelomového klonu ale i vlastnosti mikroprostředí kostní dřene (KD), jejichž vyhodnocení může obohatit dosavadní stav poznání patobiologie MM a napomoci účelnější stratifikaci nemocných s touto stále nevyhlášenou chorobou.

## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Analyzovaná sestava byla tvořena 66 nemocnými splňujícími SWOG i IMWG diagnostická kritéria MM, kteří byli vyšetřeni při diagnóze před zahájením léčby (4, 5). Věkový medián byl 63 (35–81) let, poměr M/Ž 1,3:1,0, IgG typ byl zastoupen v 55 % (n-36), IgA v 17 (n-25), Benceho-Jonesův v 16% (n-11), IgD a nesekretorický typ po 1,5% (n-1 a 1), lehký řetězec kappa mělo 68 % (n-45) a lambda 30 % (n-20), u 1,5 % (n-1) nebyl lehký řetězec detekován. Při použití stážovacího systému dle Durieho-Salmona (D-S) bylo stadium I zastoupeno v 6 % (n-4), stadium II ve 36 % (n-24) a stadium III v 58 % (n-38), dle IPI (International Prognostic Index) bylo stadium I zastoupeno v 9 % (n-6), stadium 2 ve 27 % (n-18) a stadium 3 v 64 % (n-42) (4, 6).

Hladina S-TK (normální rozmezí 0–9 IU/l) byla vyšetřena radioenzymatickou metodou (REA kit, Immunotech, Praha), S-B<sub>2</sub>M (0,9–2,4 mg/l) metodou radioimunoanalýzy (RIA kit, Immunotech, Praha), sérové hladiny sIL-6R (10–90 ng/ml), sVCAM-1 (395–714 ng/ml) a sICAM-1 (269 až 691 ng/ml) metodou enzymoimunoeseje (kity ELISA, Immunotech, Praha), ICTP (M: 2,1–5,0, Ž: 2,1–5,6  $\mu$ g/l) a PINP (M: 21–78 g/l a Ž: 19–102  $\mu$ g/l) metodou radioimunoanalýzy (RIA kit, Orion Diagnostica, Espoo, Finland), sOPG (3,7–4,4  $\mu$ mol/l) a sRANKL (0–50 pmol/l) metodou enzymoimunoeseje (ELISA kit, Biomedica Gruppe, Wien), zatímco sHGF (671 až 1992 pg/ml), sVEGF (62–707 pg/ml), solubilní bFGF (bez stanovení normálního rozmezí, pg/ml), syndecan-1/sCD<sub>138</sub> (37–123 ng/ml) a sFas (4792 až 17150 pg/ml) technikou kvantitativní sendvičové enzymatické imunoeseje (kit Quantikine RD, Minneapolis).

Proliferační vlastnosti myelomových plazmocytů získaných z aspirátů KD byly vyhodnoceny s pomocí propidium-jodidového indexu (PC-PI), vyšetřeno technikou průtokové cytometrie metodou dvojího značení s použitím MoAb proti syndecanu-1 (CD<sub>138</sub>), k vyhodnocení zastoupení buněk nalézajících se v S-fázi buněčného cyklu byl použit speciální software (7). Stupeň apoptózy myelomových plazmocytů byl vyšetřován s pomocí annexin-V indexu (PC-AI) a to rovněž s pomocí průtokové cytometrie (Immunotech, Marseille), s použitím MoAb anti CD<sub>138</sub> (7). Ke statistické analýze byl použit Pearsonův a Spearmanův korelační test, případně U-test dle Manna-Whitneyho ( $p<0,05$ ).

## VÝSLEDKY

Výsledky naměřených hodnot 6 prognostických parametrů, tj. hladin albuminu, B<sub>2</sub>-M, kreatininu a tymidinkinázy v séru i hodnot proliferacímu (PC-PI) a apoptotického indexu myelomových buněk (PC-AI) stejně jako sérové koncentrace 10 biologických ukazatelů vyšetřených v souboru 66 nemocných analyzovaných při diagnóze MM před zahájením cytostatické léčby, jsou uvedeny souhrnně (tab. 1). Analýza odhalila podstatné rozdíly ve frekvenci výskytu abnormálních hodnot v případech PF, s nejčastějším výskytem u B<sub>2</sub>-M (95,5 %), PC-AI (78 %) a S-TK (57,5 %), nejméně časté byly abnormální hodnoty u S-kreatininu (33,5 %). Při analýze ukazatelů, zařazených do „designu“ studie, byly zaznamenány abnormální sérové hodnoty u více nežli 2/3 nemocných v případě ICTP (87,0 %), sVCAM-1 (78,5 %) a sOPG (76,5 %), zatímco nízký výskyt zvýšených sérových koncentrací byl zjištěn v případech PINP (21,5 %), sVEGF (4,5 %) a sFas (1,5 %) (tab. 2).

Korelační analýza mezi vybranými prognostickými faktory a vyšetřeny biologickými působky odhalila složité předivo vzájemných vztahů (tab. 3). Nejčastější a nejtěsnější vztahy byly nalezeny ke stále nejdůležitějšímu PF mnohočetného myelomu, tj. B<sub>2</sub>-M, kdy s výjimkou ICTP, PINP a sVEGF byl podchycen významný vztah ke všem ostatním analyzovaným biologickým ukazatelům, nejtěsněji však k sérovým hladinám sVCAM-1, sOPG, sHGF, sSyndecanu-1, méně významně k sICAM a molekule sFas (graf 1A a B). V případě S-albuminu byly přítomné vztahy poněkud volnější, avšak s úzkou inverzní vazbou k sérové koncentraci sOPG, sHGF a s volnějším vztahem k sérovým hladinám sVCAM-1, ICTP a sSyndecanu-1. Pozitivním vztahem ke stavu renální funkce, vyjádřené hodnotou S-kreatininu se vyznačovaly především hladiny molekuly sFas, v menší míře sVCAM-1 i sSyndecanu-1. Bylo zjiš-

**Tab. 1.** Charakteristiky naměřených hodnot analyzovaných ukazatelů v souboru 66 nemocných s mnohočetným myelomem vyšetřeném při diagnóze nemoci před zahájením léčby

Ukazatel	n	medián	(rozmezí)	x ± SD
B <sub>2</sub> M (mg/l)	66	6,8	(1,4–47,0)	9,9±9,6
albumin (g/l)	66	38,0	(17,0–49,0)	36,5±8,0
kreatinin (mol/l)	66	102,0	(55,0–663,0)	145,0±122,0
TK (IU/l)	66	13,2	(2,3–100,0)	25,7±28,8
PC-PI (%)	50	2,5	(1,6–4,2)	2,5±0,5
PC-AI (%)	58	3,8	(0,5–9,8)	4,1±2,1
sVCAM-1 (ng/ml)	61	931,0	(330,0–2500,0)	1047,0±498,0
sICAM-1 (ng/ml)	59	612,0	(289,0–1600,0)	644,0±233,0
ICTP (μg/l)	61	8,2	(2,9–616,0)	23,6±78,7
PINP (μg/l)	60	58,0	(12,0–157,0)	65,9±32,5
sOPG (μmol/l)	34	5,7	(1,2–24,4)	7,0±4,8
sHGF (pg/ml)	66	1548,0	(535,0–8000,0)	2292,0±1928,0
sVEGF (pg/ml)	66	241,0	(50,0–1990,0)	328,0±310,0
sSyn-1 (ng/ml)	60	174,0	(2,5–256,0)	160,0±95,0
sFas (pg/ml)	65	7685,0	(3223,0–20000,0)	8259,0±2986,0

B<sub>2</sub>M – β<sub>2</sub>-mikroglobulin, TK – tymidinkináza, sVCAM-1 – solubilní cytoadhezivní molekula typu-1, sICAM-1 – solubilní intercelulární cytoadhezivní molekula typu-1, ICTP – C-terminální telopeptid kolagenu typu I, PINP – N-terminální peptid prokolagenu typu I, sOPG – solubilní osteoprotegerin, sHGF – solubilní forma hepatocytárního růstového faktoru, sVEGF – solubilní vaskulární endotelový růstový faktor, sSyn-1 – solubilní syndecan-1, sFas – solubilní Fas antigen

**Tab. 2.** Srovnání výskytu abnormálních hodnot prognostických faktorů a vybraných biologických ukazatelů v souboru 66 nemocných s mnohočetným myelomem vyšetřených při diagnóze před zahájením cytostatické léčby

Ukazatel	n	norm. hodnoty	n (%)	patol. hodnoty	n (%)
B <sub>2</sub> M (mg/l)	66	3	(4,5)	63	(95,5)
albumin (g/l)	66	42	(63,5)	24	(36,5)
kreatinin (mol/l)	66	44	(66,5)	22	(33,5)
TK (IU/l)	66	28	(42,5)	38	(57,5)
PC-PI (%)	50	35	(70,0)	15	(30,0)
PC-AI (%)	50	11	(22,0)	39	(78,0)
sVCAM-1 (ng/ml)	61	13	(21,5)	48	(78,5)
sICAM-1 (ng/ml)	59	38	(64,5)	21	(35,5)
ICTP (μg/l)	61	8	(13,0)	53	(87,0)
PINP (μg/l)	60	47	(78,5)	13	(21,5)
sOPG (μmol/l)	34	8	(23,5)	26	(76,5)
sHGF (pg/ml)	66	45	(68,0)	21	(32,0)
sVEGF (pg/ml)	66	63	(95,5)	3	(4,5)
sSyn-1 (ng/ml)	60	26	(43,5)	34	(56,5)
sFas (pg/ml)	65	64	(98,5)	1	(1,5)

B<sub>2</sub>M – β<sub>2</sub>-mikroglobulin, TK – tymidinkináza, sVCAM-1 – solubilní cytoadhezivní molekula typu-1, sICAM-1 – solubilní intercelulární cytoadhezivní molekula typu-1, ICTP – C-terminální telopeptid kolagenu typu I, PINP – N-terminální peptid prokolagenu typu I, sOPG – solubilní osteoprotegerin, sHGF – solubilní forma hepatocytárního růstového faktoru, sVEGF – solubilní vaskulární endotelový růstový faktor, sSyn-1 – solubilní syndecan-1, sFas – solubilní Fas antigen

těno, že hladina S-TK měla statisticky významný vztah především ke koncentraci S-sSyndecanu-1, méně pevně i k molekule S-sFas.

Korelační analýza neprokázala vztah proliferační (PC-PI) a apoptotické (PC-AI) aktivity myelomových plazmocytů k žádnému z analyzovaných biologických působků. Nutno podotknout, že v případě použití nonparametrické statistické analýzy dle Spearmana byl nad rámec korelační analýzy dle Pearsona zaznamenán statisticky významný vztah i v případě korelace S-B<sub>2</sub>-M vs. S-ICTP (r=0,63, p=0,000) a vs. S-sVEGF (r=0,29, p=0,015); S-TK vs. S-ICTP (r=0,32, p=0,013); S-kreatininu vs. S-ICTP (r=0,50, p=0,000), ale i proliferačního (PC-PI) indexu vs. S-sHGF (r=0,27, p=0,037) a vs. S-sVEGF (r=0,32, p=0,013).

Vzhledem k význačnému rozptylu hodnot sIL-6R byly hodnoceny hladiny tohoto cytokinu separátně s rozčleněním do 2 skupin s diskriminační hodnotou 100 IU/l. V souboru 64 nemocných byl výskyt hodnot >100,0 IU/l zaznamenán u 39 (61 %) jedinců, s pomocí U-testu dle Manna-Whitneyho byl zjištěn významný vztah k sérové koncentraci B<sub>2</sub>-M (p=0,001), albuminu (p=0,002) a hraničně i k PC-PI (p=0,046) (graf 2). Snaha o vyšetření sérových hladin sRANKL se nesetkala s úspěchem, neboť u 10 z 11 vyšetřených nemocných byly hodnoty sRANKL <0,08 pmol/l, stejně rozpačitě vyznělo i vyšetřování sérové koncentrace solubilní formy bFGF, neboť u všech 26 vyšetřených nemocných byla hodnota <3 pg/ml.

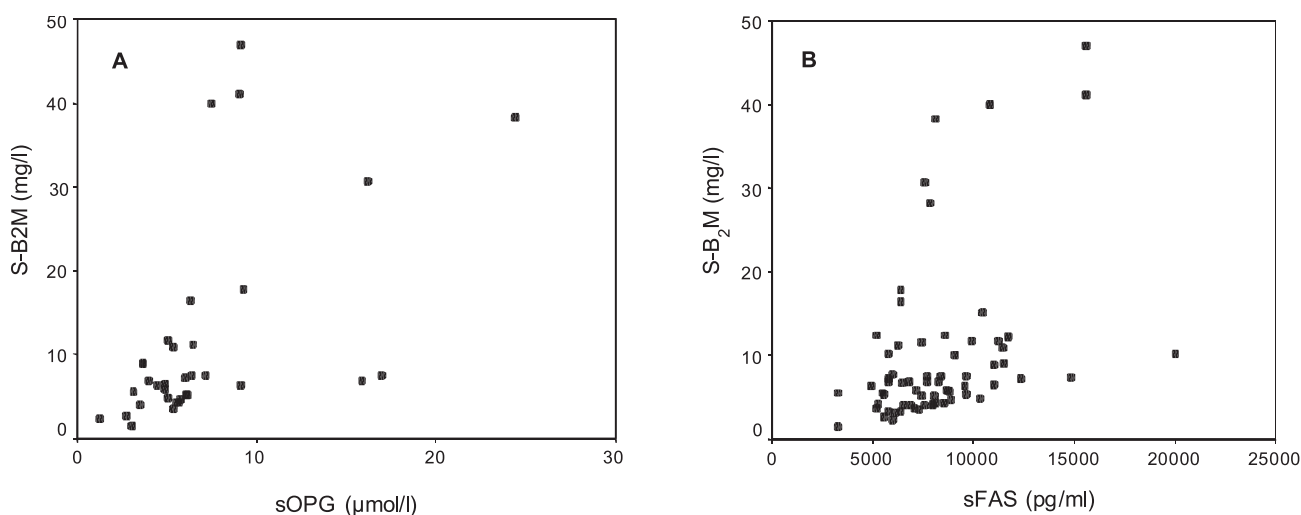
**Tab. 3.** Srovnání vztahu vybraných biologických ukazatelů plazmatických buněk a mikroprostředí kostní dřene k prognostickým faktorům mnohočetného myelomu v souboru 66 nemocných vyšetřených při diagnóze před nasazením léčby (Pearsonův test,  $p < 0,05$ )

	B <sub>2</sub> -M	albumin	kreatinin	TK	PC-PI	PC-AI
sVCAM-1	0,39** 0,002	-0,29* 0,036	0,28* 0,029	0,120 NS	-0,24 NS	0,13 NS
sICAM-1	0,33* 0,011	-0,21 NS	0,24 NS	0,190 NS	-0,26 NS	-0,03 NS
ICTP	0,14 NS	-0,33* 0,016	0,12 NS	0,060 NS	0,06 NS	-0,06 NS
PINP	-0,04 NS	0,00 NS	-0,07 NS	0,120 NS	0,06 NS	0,07 NS
sOPG	0,53** 0,001	-0,63** 0,000	0,34 0,050	0,140 NS	-0,07 NS	-0,26 NS
sHGF	0,34** 0,006	-0,39** 0,003	0,14 NS	0,210 NS	0,23 NS	-0,05 NS
sVEGF	-0,20 NS	0,16 NS	-0,07 NS	-0,170 NS	0,22 NS	-0,17 NS
sSyn-1	0,38** 0,003	-0,29* 0,042	0,29* 0,023	0,46** 0,000	0,24 NS	-0,08 NS
sFas	0,42* 0,001	0,09 NS	0,45** 0,000	0,290* 0,019	0,16 NS	-0,32 NS

\*signifikance na úrovni 0,05

\*\*signifikance na úrovni 0,01

B<sub>2</sub>M – β<sub>2</sub>-mikroglobulin, TK – tymidinkináza, sVCAM-1 – solubilní cytoadhezivní molekula typu-1, sICAM-1 – solubilní intercelulární cytoadhezivní molekula typu-1, ICTP – C-terminální telopeptid kolagenu typu I, PINP – N-terminální peptid prokolagenu typu I, sOPG – solubilní osteoprotegerin, sHGF – solubilní forma hepatocytárního růstového faktoru, sVEGF – solubilní vaskulární endotelový růstový faktor, sSyn-1 – solubilní syndecan-1, sFas – solubilní Fas antigen

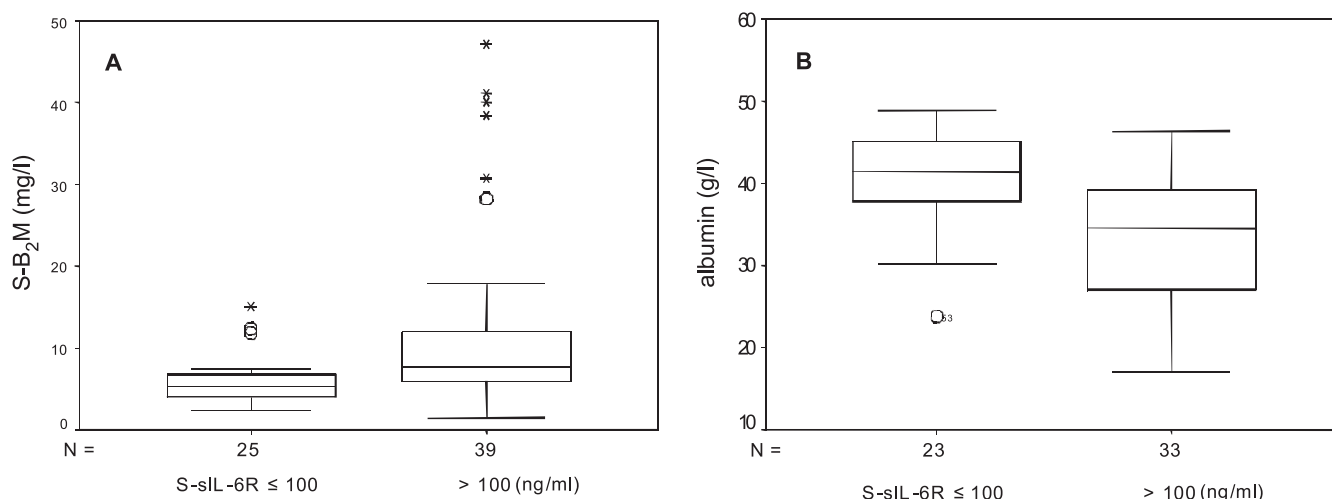
**Graf 1.** Vyjádření vztahu sérových hladin β<sub>2</sub>-mikroglobulinu (S-B<sub>2</sub>M) a solubilní formy osteoprotegerinu (A: n=34,  $r=0,53$ ,  $p=0,001$ ) a solubilní formy molekuly Fas (B: n=65,  $r=0,42$ ,  $p=0,001$ ) v souborech nemocných s mnohočetným myelomem vyšetřených při diagnóze nemoci před zahájením léčby

### DISKUZE

Dosažené výsledky potvrdily, že předivo vzájemných interakcí a vztahů mezi ukazateli vyjadřujícími vnitřní biologické vlastnosti myelomového klonu a mikroprostředí kostní dřene s vybranými PF je neobyčejně složité a neobyčejně náročné na interpretaci. Z 16 analyzovaných ukazatelů vyšetřených při diagnóze MM byly zvýšeny hodnoty u většiny nemocných v případě B<sub>2</sub>-M, tymidinkinázy, PC-AI, sVCAM-1, ICTP, sOPG, sSyndecanu-1 a sIL6R, zatímco v případě hodnocení albuminu, kreatininu, PC-PI, sICAM-1, PINP, sHGF, sVEGF a sFas byly zjištěny u větší části nemocných hodnoty v pásmu normálního rozmezí. Nález abnormální hodnoty sérové hladiny sVCAM-1 u více než 3/4 nemocných odpovídá závěrům předchozí

studie (8). Zvýšená hodnota sOPG u 76,5 % našich nemocných odpovídá zkušenostem těch autorů, kteří zvýšení hodnot tohoto ukazatele u MM rovněž zaznamenali (9, 10), nikoliv ale autorů, kteří našli hodnoty naopak nízké (11, 12). Pravděpodobnou příčinou rozdílných nálezů je okolnost, že hladiny cirkulující solubilní formy OPG neodrážejí adekvátně aktivitu OPG v mikroprostředí KD, neboť sérový sOPG má i jiné zdroje včetně kapilární sítě, v níž OPG působí jako antiapoptický faktor endotelových buněk (9). Zvýšené hodnoty regulační molekuly sSyndecanu-1 (sCD<sub>138</sub>) u bezmála 2/3 našich nemocných (56,5 %) odpovídá spíše závěrům Seidelové (79 %) nežli závěrům Dhodapkara, který pozoroval elevaci sCD<sub>138</sub> pouze u 35 % nemocných (13–15). Překvapivý nález normální sérové hladiny sVEGF u většiny nemocných s MM byl zaznamenán i v dalších studiích (16).





**Graf 2. A.** Vyjádření sérových hladin  $\beta_2$ -mikroglobulinu (S-B<sub>2</sub>M) a solubilní formy receptoru IL-6 (S-sIL-6R) s pomocí bilogaritmického souřadnicového systému v souboru 64 nemocných s mnohočetným myelomem vyšetřených při diagnóze nemoci ( $p=0,001$ )

**B.** Inverzní vztah sérových hladin albuminu a S-sIL-6R v souboru 56 nemocných s mnohočetným myelomem vyšetřených při diagnóze nemoci ( $p=0,002$ )

Ukázalo se, že nejčastější a statisticky nejtěsnější vztahy byly nalezeny k B<sub>2</sub>-M, nejvýznamnějšímu PF u MM a klíčovému kritériu recentních stratifikačních systémů, tj. IPI, dle San Miguela, SWOG i stážovacího systému Olomouc (6, 17, 18). Vysvětlením je okolnost, že B<sub>2</sub>-M není pouze ukazatelem velikosti nádorové masy a renální poruchy, ale i negativní regulátor imunního systému kompatibilní s klinickou arénou u MM (19). Těsný vztah mezi B<sub>2</sub>-M a sVCAM-1, tj. molekuly cytoadheze exprimované širokou škálou elementů mikroprostředí KD, je zřejmě v důsledku její role v procesu osídlování KD myelomovými elementy a vazby na stromální i endotelové buňky, zato v méně významném světle se jevil vztah k hladině sICAM-1 (20). Tvorba ICAM-1 a VCAM-1 v mikroprostředí KD a v myelomových buňkách je indukována TNF $\alpha$  prostřednictvím NF $\kappa$ B se současně zvýšenou sekrecí cytokinů IL-6 a VEGF. Úlohu sVCAM-1 pro vývoj MM nepřímo podporuje nález jejich vysokých hodnot u bezmála 80 % našich nemocných i závěry předchozích studií považujících vysoké hodnoty cytoadhezivních molekul za výraz odevzy organismu na rozsáhlost neoplastického stavu (20).

Přínosným nálezem předložené studie je úzká korelace sérových hladin B<sub>2</sub>-M a sHGF, což lze vysvětlit dnes již jednoznačně prokázaným vztahem hladiny S-sHGF ke stupni pokročilosti, aktivity, progresu a prognózy MM (21) a nízkými hladinami u MGNV (22). Dle Jakoba je hladina S-sHGF dokonce významnějším PF nežli B<sub>2</sub>-M a CRP (21). Bylo zjištěno, že HGF zvyšuje invazivitu myelomových buněk prostřednictvím zvýšené produkce metaloproteinázy MM-9, přispívající k usídlení myelomových plazmocytů v KD. HGF a IGF-1 (insulin like growth factor-1) jsou navíc i významnými aktivátory integrin 4 a 1 dependentní adheze a migrace myelomových elementů. Zvýšená neoangiogeneze v KD u MM, mající vztah ke stupni pokročilosti a prognóze MM, je vyvolána zejména nadměrnou produkcí potentních proangiogenních cytokinů, typu HGF, VEGF a bFGF samotnými klonálními plazmocytů (23, 24), stimulačními vaskulogenní diferenciací CD<sub>34+</sub> buněk a proliferací endotelových buněk (25). Pozitivní vztah mezi hladinami sHGF a B<sub>2</sub>-M v séru byl v naší studii vyjádřen i v situaci, kdy zvýšené hladiny sHGF v séru byly zaznamenány pouze u 32 % nemocných, tedy v obdobné míře (43 %) jako ve studii Seidelové (26).

Za přínosné je možno považovat i zjištění existence těsného vztahu sérových hladin B<sub>2</sub>-M a sSyndecanu-1 (sCD<sub>138</sub>). Syndecan-1, transmembránový proteoglykan aktivně uvolňovaný z povrchu viabilních neoplastických plazmocytů patří k ústředním regulačním molekulám patobiologie myelomu, podílí se na vazbě různých komponent extracelulární matrix, modulaci aktivity řady cytokinů

v KD, na zpětném ovlivnění proliferace, adheze a apoptózy myelomových buněk i na stimulaci osteoklastů a zásahu do funkce OPG navozujícího snížení aktivity osteoklastů (13, 14, 27). Zjištění těsného vztahu B<sub>2</sub>-M a sCD<sub>138</sub> je zcela v souladu s předchozími popisy vztahu S-sSyndecanu-1 k výšce M-komponenty, ke klinickému stadiu a k prognóze MM (13–15). Studie Maisnara prokázala, že sCD<sub>138</sub> lze při použití „cut off“ 500 ng/ml považovat za nový významný a nezávislý PF MM (28).

Nepochybně přínosným zjištěním je nález vztahu mezi koncentrací B<sub>2</sub>-M a sOPG v séru, odpovídající nynější koncepci rozvoje myelomové kostní nemoci (MKN), podle níž je disharmonie mezi osteoklastickou resorpcí a osteoblastickou kostní formací odrazem dysbalance osy RANKL/OPG (29). Solubilní OPG, jakožto přirozený inhibitor kostní resorpce váže RANKL, a brání tak vazbě této ligandy na RANK. Samotné myelomové buňky přispívají ke zvýšení exprese RANKL a snížení dostupnosti OPG v mikroprostředí KD, což vede k vystupňované osteoklastogenezi. Provázanost proliferace myelomového klonu s rozvojem MKN je demonstrována nejen úzkým vztahem mezi proliferační aktivitou myelomových buněk a aktivitou osteoklastů, ale i zjištěním, že OPG se podílí vedle regulace kostní resorpce jako parakrinní faktor i na přežití myelomových buněk. Z multivariační analýzy vyplynulo, že poměr sRANKL/OPG byl obdobně jako B<sub>2</sub>-M a CRP nezávislým PF u MM (12). Vyhodnocení indexu RANKL/OPG v naší sestavě zabránila okolnost, že u většiny vyšetřených nemocných s MM byly při použití námi zvoleného kitu stejně jako ve studii Kraje hladiny RANKL v séru nedetekovatelné (10). Určitým překvapením bylo chybění vztahu mezi hladinami B<sub>2</sub>-M a ICTP, resp. i PINP, tj. ukazatelů kostního obratu, a to přes nález zvýšených hodnot ICTP u 87 % našich nemocných a opakovaně prokázanému vztahu ICTP ke stupni osteoresorpce a k velikosti nádorové masy i k prognóze nemoci (30). Poměrně neočekávaným zjištěním byl nález vztahu B<sub>2</sub>-M k sérové hladině solubilní formy molekuly Fas (Apo-1/CD<sub>95</sub>), tj. transmembránového receptoru uplatňujícímu se v rámci zkřížené vazby s ligandou Fas na indukcí programové smrti buněk (31). Bylo prokázáno, že solubilní forma Fas antigenu se v podmínkách *in vivo* uplatňuje naopak při ochraně myelomových buněk před apoptózou, čímž přispívá k jejich immortalitě a k progresi myelomu (32). Vzájemný vztah B<sub>2</sub>-M a Fas odpovídá souhlasnému pohybu obou ukazatelů v případech progresu MM, přesný mechanismus vzájemného vztahu však zbývá doložit.

Vysvětlení vztahu sérových hladin albuminu tj. na B<sub>2</sub>-M nezávislým PF MM k hodnoceným ukazatelům je situace mnohem obtížnější, neboť analýze podstaty jeho úlohy u MM byla věnována doposud

omezená pozornost (6, 17). Za příčinu nízkých sérových hladin u prognosticky nepříznivých forem MM je považována snížená syntéza albuminu v důsledku zvýšené produkce IL-6, „přednostní“ katabolismus albuminu s bezprostředním využitím uvolněných aminokyselin elementy neoplastického klonu a nepochybně i malnutrice a případná proteinurie v rámci paraproteinemické nefropatie. Podstatný význam albuminu v patobiologii MM se odrazil i v mnohsměrném, inverzním vztahu k řadě analyzovaných, funkčně velmi heterogenních působků, jakými jsou sOPG, sHGF případně i sVCAM-1, ICTP a sSyndecan-1. Inverzní vztah mezi sérovými hladinami albuminu a sHGF odpovídá prokázanému vztahu obou ukazatelů k prognóze MM. Bylo zjištěno, že sHGF spolu s věkem nad 65 let a elevací LDH v séru patří k nejvýznamnějším PF u MM (33).

V případě nalezeného vztahu mezi zvýšenými hodnotami sérového kreatininu a elevací sérových hladin sVCAM-1, sSyndecanu, sFas a hraničně i sOPG je obtížné rozhodnout, zda jde o výsledek úzké provázanosti patogenetických procesů uplatňujících se na rozvoji MM, nebo o prostý důsledek poruchy renální funkce vedoucí k jejich omezené eliminaci (10). V případě S-TK, ukazatele proliferací a masy myelomových buněk i PF léčebné odezvy a celkového přežití, byl zjištěn statisticky významný vztah k sérové hladině sSyndecanu-1 i k hodnotě S-sFas. Jde tedy o vztah parametrů, vyjadřujících různé aspekty proliferace, apoptózy a biologie MM (34).

Za překvapivé nutno považovat zjištění, že s výjimkou S-sIL-6R nebyl u žádného z 10 sledovaných parametrů zaznamenán vztah k proliferací (PC-PI) a apoptotické (PC-AI) aktivitě myelomových plazmocytů, což nasvědčuje značné nezávislosti obou kinetických parametrů myelomových buněk na hodnocených faktorech. Na podkladě předchozích údajů o úzkém vztahu mezi proliferací a aktivitou myelomových plazmocytů a stupněm angiogeneze KD, popisu přítomnosti povrchové a cytoplazmatické exprese VEGF, HGF a bFGF i jejich receptorů na myelomových buňkách, ale i z pohledu vlivu proangiogenních cytokinů na růst, přežívání a migraci myelomových elementů byl očekáván pozitivní vztah vyšetřených angiogenních působků, tj. sVEGF a sHGF k PC-PI a/nebo PC-AI (23, 35, 36). Nelze však přehlédnout, že i v řadě recentních studií nebyl vztah mezi stupněm angiogeneze a hladinou solubilních forem VEGF, HGF a bFGF v krvi a v plazmě kostní dřevě prokázán (37, 38) a v klinicky orientovaných studiích vztah proliferace a/nebo apoptózy k hladinám proangiogenních molekul vůbec studován. Chybějící průkaz vztahu sHGF k PC-PI a PC-AI v naší studii je v nesouladu se zjištěním, že HGF-C-met osa je odpovědná za proliferaci a inhibici apoptózy myelomových buněk. Nález významné korelace mezi tíží infiltrace KD myelomovými plazmocyty a hladinami S-sVEGF a narůstající koncentrací S-sVEGF s progresí nemoci a poklesu S-sHGF po úspěšné terapii nasvědčuje, že hladiny obou proangiogenních molekul mají nepochybný vztah k rozsahu nádorové masy. Vysoké hodnoty S-sVEGF byly nalezeny zejména u nemocných s extramedulárním šířením myelomového procesu.

K hodnocení sIL-6R bylo přistoupeno vzhledem ke klíčovému významu IL-6 v patogenezi MM, kdy prostřednictvím komplexu IL-6/IL-6R dochází k interakci se signální molekulou gp130, spouštějící aktivaci intracytoplazmatických dějů, majících úzký vztah ke stupni proliferace a apoptózy myelomových buněk, a to prostřednictvím aktivace MAP kinázy, PKC a/nebo spolu s VEGF a bFGF skrze aktivaci PI3K/Akt dráhy (39). Na regulaci proliferace a přežití myelomových buněk se uplatňuje i IL-6 dependentní aktivace STAT-3 signální cesty. Solubilní IL-6R si ponechává na rozdíl od většiny ostatních solubilních cytokinových receptorů biologickou aktivitu, takže byl prokázán vztah jeho sérových hladin ke stupni pokročilosti, aktivity a prognóze MM. V naší hodnoceném souboru byly zjištěny zvýšené hodnoty S-sIL-6R podstatně častěji než v předchozí studii, tj. 67 % vs 47 % (40) a v souladu s jeho funkcí

byl zaznamenán vztah k hladinám S-B<sub>2</sub>M, S-albuminu a hraničně i k proliferací aktivitě myelomových plazmocytů (PC-PI).

## ZÁVĚR

Z předložené studie vyplývá, že tradiční soubor ukazatelů, sloužících v klinické praxi k individuální charakteristice MM je možno rozšířit o další parametry, tj. o sérové hladiny sOPG, sHGF, sSyndecanu-1 a sFas, vyjadřující lépe než dosavadní konvenční ukazatele biologické vlastnosti myelomových buněk a/nebo mikroprostředí kostní dřevě a které se vyznačují složitou, různě těsnou vazbou k tradičním prognostickým faktorům. O definitivní roli těchto ukazatelů, s nepochybným potenciálem budoucího uplatnění v klinickém výzkumu i praxi rozhodne po podstatném rozšíření souboru nemocných doplnění dosavadního univariálního hodnocení o analýzu prognostickou a multivariální, s vyhodnocením reálného významu vytypovaných parametrů pro klinickou a prognostickou stratifikaci této neobyčejně závažné nemoci.

### Zkratky

bFGF	– bazický fibroblastový růstový faktor
B <sub>2</sub> -M	– B <sub>2</sub> -mikroglobulin
CRAB	– hyperkalcémie, renální insuficience, anémie, postižení skeletu (bone disease)
CRP	– C-reaktivní protein
DNA	– deoxyribonukleová kyselina
D-S	– stážovací systém dle Durieho-Salmona
ELISA	– analýza charakteru enzymoimunoeseje
Hb	– hemoglobin
ICTP	– C-terminální telopeptid kolagenu typu-I
IGF-1	– růstový faktor (insulin-like)
IL-6	– interleukin 6
IMWG	– International Myeloma Working Group
IPI	– mezinárodní prognostický index (International Prognostic Index)
IU	– mezinárodní jednotka (International Unit)
KD	– kostní dřeň
M	– muž
MIG	– monoklonální imunoglobulin
MKN	– myelomová kostní nemoc
MM	– mnohočetný myelom
MoAb	– monoklonální protilátka
NFκB	– nukleární faktor kappa B
NS	– nesignifikantní vztah
PC-AI	– apoptotický, annexin-V index plazmatických buněk (plasma cell annexin V index)
PC-PI	– proliferací/propidium-jodidový index plazmatických buněk (plasma cell propidium iodide index)
PF	– prognostický faktor
PINP	– intaktní N-terminální propeptid prokolagenu typu-I
REA	– radioenzymatická analýza
RIA	– radioimunoanalýza
sCD <sub>138</sub>	– solubilní forma syndecanu-1
SD	– směrodatná odchylka
sHGF	– solubilní forma hepatálního růstového faktoru
sICAM-1	– solubilní forma intercelulární cytoadhezivní molekuly typu-1
sIL-6R	– solubilní forma receptoru interleukinu-6
sOPG	– solubilní osteoprotegerin
sRANKL	– solubilní forma ligandy aktivátoru receptoru nukleárního faktoru kappa B
S-TK	– tymidinkináza séra
sVCAM-1	– solubilní forma vaskulární cytoadhezivní molekuly typu-1
SWOG	– South West Oncology Group
TNFα	– faktor nekrotizující tumory α
VEGF	– vaskulární endotelový růstový faktor
$\bar{x}$	– aritmetický průměr
Ž	– žena

## LITERATURA

1. Kyle, R. A., Rajkumar, V.: Monoclonal gammopathies of undetermined significance: a review. *Immunological Reviews*, 2003, 194, s. 112-139.
2. Adam, Z., Česká myelomová skupina a Myelomová sekce ČHS pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu: Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Transf. Hematol. dnes*, 2003 (Suppl. 1), s. 3-33.
3. Špička, I., Cieslar, P., Procházka, B. et al.: Prognostické faktory a markery aktivity u mnohočetného myelomu. *Čas. Lék. čes.*, 2001, 139, s. 208-212.
4. Durie, B. G. M., Salmon, S. E., Moon, T. E.: Pretreatment tumour mass, cell kinetics and prognosis in multiple myeloma. *Blood*, 1980, 55, s. 364-372.
5. International-Myeloma-Working-Group Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br. J. Haematol.*, 2003, 121, s. 749-757.
6. Greipp, P. R., San Miguel, J. F., Fonseca, R. et al.: Development of an International Prognostic Index (IPI) for myeloma: report of the International Myeloma Working Group. *Hematol. J.*, 2003, 4 (Suppl. 1), s. 42-43.
7. Ščudla, V., Ordeltová, M., Bačovský, J. et al.: A contribution to examination of propidium iodide and annexin V plasma cells indices in multiple myeloma. *Neoplasma*, 2003, 50, s. 363-371.
8. Ščudla, V., Budíková, M., Bačovský, J. et al.: Vztah hladin solubilních cytoadhezivních molekul VCAM-1 a ICAM-1 k vybraným klinickým a laboratorním ukazatelům mnohočetného myelomu. *Vnitř. Lék.*, 1999, 45, s. 583-590.
9. Corso, A., Dovio, A., Rusconi, C. et al.: Osteoprotegerin serum levels in multiple myeloma and MGUS patients compared with age- and sex-matched healthy controls. *Leukemia*, 2004, 18, s. 1555-1557.
10. Kraj, M., Centkowski, P., Kruk, B.: Osteoprotegerin and sRANKL serum levels in multiple myeloma patients. *Haematol. J.*, 2003, 4 (Suppl. 1), s. 157.
11. Seidel, C., Hjertner, O., Abildgaard, N. et al.: Nordic Myeloma Study Group Serum osteoprotegerin levels are reduced in patients with multiple myeloma with lytic bone disease. *Blood*, 2001, 98, s. 2269-2271.
12. Terpos, E., Szydło, R., Apperley, J. F. et al.: Critical role of receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) pathway on bone disease and survival in patients with multiple myeloma. *Hematol. J.*, 2003, 4 (Suppl. 1), s. 161.
13. Seidel, C., Sundan, A., Hjorth, M. et al.: Serum syndecan-1: a new independent prognostic marker in multiple myeloma. *Blood*, 2000, 95, s. 388-392.
14. Seidel, C., Borset, M., Hjertner, O. et al.: High levels of soluble syndecan-1 in myeloma-derived bone marrow: modulation of hepatocyte growth factor activity. *Blood*, 2000, 96, s. 3139-3146.
15. Dhodapkar, M. V., Kelly, T., Theus, A. et al.: Elevated levels of shed syndecan-1 correlate with tumour mass and decreased matrix metalloproteinase-9 activity in the serum of patients with multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 1999, 99, s. 368-371.
16. Jurczyszyn, A., Wolska-Smolén, T., Zawirska, D. et al.: Pro-inflammatory and angiogenic cytokines in multiple myeloma patients. *Hematol. J.*, 2003, 4 (Suppl. 1), s. 166.
17. Jacobson, J. L., Hussein, M. A., Barlogie, B. et al.: A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Brit. J. Haematol.*, 2003, 122, s. 441-450.
18. Ščudla, V., Bačovský, J., Vytřasová, M. et al.: Prognostické faktory a klinické stážovací systémy u mnohočetného myelomu v souboru 237 nemocných léčených v období 1991-2002 konvenční chemoterapií. I. Prognostický význam vybraných klinických a laboratorních ukazatelů. II. Prognostický význam některých dosavadních stratifikačních systémů. *Klin. Onkol.*, 2002, 15 (Suppl.), s. 7-14, s. 15-20.
19. Yi, Q., Xie, J., Wang, Y. et al.: Novel effects of  $\beta_2$ -microglobulin on the immune system. *Hematol. J.*, 2003, 4 (Suppl. 1), s. 115.
20. Cook, G., Dumbar, M., Franklin, I. M.: The role of adhesion molecules in multiple myeloma. *Acta Haematol.*, 1997, 97, s. 81-89.
21. Jakob, Ch., Fleissner, C., Zavrski, I. et al.: Prognostic value of circulating levels of angiogenic cytokines fibroblast growth factor (FGF-2), hepatocyte growth factor (HGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with multiple myeloma. *Hematol. J.*, 2003, 4 (Suppl.), s. 167.
22. Ščudla, V., Budíková, M., Píka, T., Česká myelomová skupina et al.: Srovnání sérových hladin vybraných biologických ukazatelů u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu. *Vnitř. Lék.*, 2006, 52, s. 232-240.
23. Rajkumar, S. V. et al.: Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clin. Cancer Res.*, 2002, 8, s. 2210-2216.
24. Pour, L., Hájek, R., Buchler, T. et al.: Angiogeneze a antiogenní terapie u nádorů. *Vnitř. Lék.*, 2004, 50, s. 930-938.
25. Sezer, O., Jakob, C., Eucker, J. et al.: Serum levels of the angiogenic cytokines basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and hepatocyte growth factor (HGF) in multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.*, 2001, 66, s. 83-88.
26. Seidel, C., Borset, M., Turesson, I. et al.: for the Nordic Myeloma Study Group. Elevated Serum Concentrations of Hepatocyte Growth Factor in Patients With Multiple Myeloma. *Blood*, 1998, 91, s. 806-812.
27. Dhodapkar, M. V., Abe, E., Theus, A. et al.: Syndecan-1 is a multifunctional regulator of myeloma pathobiology: control of tumor cell survival, growth, and bone cell differentiation. *Blood*, 1998, 91, s. 2679-2688.
28. Maisnar, V., Toušková, M., Malý, J. et al.: Význam vybraných laboratorních ukazatelů pro diferenciální diagnostiku a sledování aktivity mnohočetného myelomu. *Vnitř. Lék.*, 2002, 48, s. 290-297.
29. Giuliani, N., Calla, S., Rizzoli, V.: New insight in the mechanism of osteoclast activation and formation in multiple myeloma: Focus on the receptor activator of NF $\kappa$ B ligand (RANKL). *Exp. Hematol.*, 2004, 32, s. 685-691.
30. Abildgaard, N., Bentzen, S. M., Nielsen, J. L. et al.: Serum markers of bone metabolism in multiple myeloma: Prognostic value of the carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP). *Brit. J. Haematol.*, 1997, 96, s. 103-110.
31. Landowski, T. H., Qu, N., Buyuksal, I. et al.: Mutations in the Fas Antigen in Patients With Multiple Myeloma. *Blood*, 1997, 90, s. 4266-4270.
32. Cheng, J., Zhon, T., Liu, C. et al.: Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule. *Science*, 1995, 263, s. 1759-1762.
33. Mileskin, L., Trivett, M., Beshay, V. et al.: Prognostic effect of laboratory correlates in patients with multiple myeloma treated with thalidomide. *Haematologica/Hematol. J.*, 2005, 90 (Suppl. 1), s. 103.
34. Ščudla, V., Bačovský, J., Papajík, T. et al.: Tymidinkináza séra u mnohotného myelomu. I. Vztah k vybraným laboratorním ukazatelům nemoci. *Vnitř. Lék.*, 1994, 40, s. 151-156.
35. Wróbel, T., Mazur, G., Surowiak, P. et al.: Increased expression of vascular endothelial growth factor in bone marrow of multiple myeloma patients. *Eur. J. Int. Med.*, 2003, 14, s. 98-100.
36. Xu, J. L., Lai, R., Kinoshita, T. et al.: Proliferation, apoptosis, and intratumoral vascularity in multiple myeloma: correlation with the clinical stage and cytological grade. *J. Clin. Pathol.*, 2002, 55, s. 530-534.
37. Cibeira, M. T., Rozman, M., Segarra, M. et al.: Lack of correlation between bone marrow angiogenesis estimated by microvessel density and serum angiogenic cytokines in multiple myeloma. *Haematologica/Hematol. J.*, 2005, 90 (Suppl. 1), s. 167-168.
38. Andersen, N. F., Heickendorff, L., Rask, C. et al.: Estimation of angiogenesis is of prognostic significance regarding survival in patients with multiple myeloma. *Hematol. J.*, 2003, 4 (Suppl. 1), s. 181-182.
39. Stasi, R., Brunetti, M., Parma, A. et al.: The Prognostic Value of Soluble Interleukin-6 Receptor in Patients with Multiple Myeloma. *Cancer*, 1998, 82, s. 1860-1866.
40. Ščudla, V., Kubalová, D., Bačovský, J. et al.: Příspěvek k vyšetření solubilního receptoru interleukinu-6 v séru u mnohočetného myelomu. *Čas. Lék. čes.*, 1996, 135, s. 719-722.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NC-7503 a VVZ MSM 619895205.



## PŮVODNÍ PRÁCE

# Výskyt rizikových faktorů chronických neinfekčních onemocnění včetně faktorů socioekonomických u městské populace České republiky středního věku – výsledky studie HELEN

Žejglicová K., Kratěnová J., Malý M., Kubínová R.  
*Centrum hygieny životního prostředí – Státní zdravotní ústav, Praha*

## ABSTRAKT

**Východisko.** Po roce 1990 došlo v České republice k významnému poklesu celkové standardizované úmrtnosti. Jednou z uvažovaných příčin je i zlepšení životního stylu české populace. Cílem sdělení je prezentovat údaje o životním stylu městské populace středního věku, o výskytu rizikových faktorů neinfekčních onemocnění, které s životním stylem bezprostředně souvisí a také poukázat na význam socio-ekonomických ukazatelů jako důležité determinanty zdraví.

**Metody a výsledky.** V letech 1998–2002 proběhlo v 27 městech České republiky prevalence šetření zdravotního stavu a k němu se vztahujícího chování. V každém městě bylo náhodně vybráno 400 mužů a 400 žen ve věku 45–54 let, polovina osob byla pozvána na lékařské vyšetření. Z výsledků vplynulo, že 52,2 % mužů a 54,6 % žen mělo nedostatečnou fyzickou aktivitu, 43,1 % mužů a 34,9 % žen pravidelně kouřilo a 24,1 % mužů a 21,2 % žen trpělo obezitou. Vysoké riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění mělo 18,0 % mužů a 1,2 % žen. Rozdíly mezi pohlavími byly u těchto ukazatelů statisticky významné. Byl nalezen statisticky významný vztah mezi socioekonomickými ukazateli a zdravotním stavem.

**Závěry.** U městské populace středního věku byl i přes relativně dobrou znalost významu zdravého životního stylu zjištěn vysoký výskyt ovlivnitelných rizikových faktorů chronických onemocnění. Vyšší výskyt rizikových faktorů a vyšší míra rizika vzniku kardiovaskulárních onemocnění byla zjištěna u mužů než u žen.

**Klíčová slova:** městská populace, rizikové faktory, životní styl, socioekonomické ukazatele.

## ABSTRACT

*Žejglicová K., Kratěnová J., Malý M., Kubínová R.: Incidence of Risk Factors of Chronic Non-infectious Diseases Including Socioeconomic Factors in the Urban Middle Age Population in the Czech Republic – Results of HELEN Study*

**Background.** After 1990, there was a significant decline in total standardized mortality in the Czech Republic. One of the potential causes comprises improved lifestyle. The aim of this report is to present data concerning the lifestyle of the middle-aged urban population and incidence of risk factors of chronic non-infectious diseases associated with lifestyle, including socioeconomic markers as important health determinants.

**Methods and Results.** In 1998–2002, a total of 27 cities in the Czech Republic were tested for population health and associated behavioural patterns. In each city 400 male and 400 female subjects aged 45–54 years were randomly selected. Half of this sample was encouraged to undergo medical examination. Resulting data showed that 52.2 % of men and 54.6 % of women had insufficient physical activity. A total of 43.1 % men and 34.9 % women were regular smokers and 24.1 % men and 21.2 % suffered from obesity. Increased risk of cardiovascular disease was detected in 18 % of men and 1.2 % of women. Gender differences for all of these markers were statistically significant. A statistically significant relationship concerning socio-economic markers and health condition was recorded.

**Conclusions.** Although relatively well aware of the importance of a healthy lifestyle, the middle-aged urban population showed high incidence of influenceable risk factors for chronic diseases. Men compared to women had higher rates of risk factors and were at higher risk of developing cardiovascular diseases.

**Key words:** urban population, risk factors, lifestyle, socio-economic markers.

Že.

*Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 936–942.*

Výsledky rutinní zdravotní statistiky ukazují, že po roce 1990 došlo v České republice k významnému poklesu celkové standardizované úmrtnosti i standardizované úmrtnosti na kardiovaskulární onemocnění (1). Tato deskriptivní data ale neposkytují žádné informace o příčinách změn. Soudí se, že se kromě změn ve zdravotní péči uplatnily také změny životního stylu. K potvrzení takových

hypotéz jsou třeba další epidemiologická šetření, která přinesou informace o životním stylu naší populace a umožní sledovat vzájemnou podmíněnost životního stylu a zdravotního stavu. Jedním z takových šetření je studie HELEN (HEalth-Live style-ENVironment), která je realizována v rámci Systému monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí (Státní



zdravotní ústav, Praha). Hlavním cílem studie HELEN je doplnit údaje demografické a zdravotní statistiky o další ukazatele zdravotního stavu a odhadnout prevalenci vybraných neinfekčních onemocnění a rizikových faktorů těchto onemocnění u městské populace České republiky. V rámci šetření jsou také zjišťovány některé socioekonomické a psychosociální charakteristiky respondentů a hodnoceny jejich názory na problematiku zdraví a životního prostředí.

Zdravý životní styl je v posledních 15 letech v naší společnosti stále častěji diskutován. Je pravděpodobné, že více informací a jejich větší dostupnost pomohly ke zlepšení znalostí populace České republiky o jeho významu. Otázkou ale zůstává, zda došlo ke zlepšení vlastního chování lidí.

Cílem tohoto sdělení je prezentovat údaje o životním stylu městské populace středního věku, o výskytu rizikových faktorů neinfekčních onemocnění, které s životním stylem bezprostředně souvisí, a o názorech sledované populace na tuto problematiku. Ve druhé části sdělení chceme poukázat na význam socioekonomických ukazatelů jako důležitých determinantů zdraví.

## POUŽITÉ METODY

### Organizace šetření

Studie HELEN je prevalenční průřezové šetření zdravotního stavu a k němu se vztahujícího chování. Studii organizuje Státní zdravotní ústav v Praze ve spolupráci s hygienickou službou ČR. Po pilotní studii (1997) se v letech 1998–2002 studie HELEN postupně uskutečnila v 27 městech České republiky. V každém městě bylo pomocí systematického náhodného výběru vybráno 400 mužů a 400 žen ve věku 45–54 let s trvalým bydlištěm v daném městě. Žádné jiné výběrové kritérium nebylo použito. Oporou výběru byly městské registry.

Všichni probandí byli prostřednictvím tazatelů požádáni o vyplnění dotazníku (2). Dotazník vyplnili respondenti samostatně. Polovina vybraných osob byla pozvána k lékařskému vyšetření (změření krevního tlaku, tělesné váhy a výšky a stanovení celkového cholesterolu), které zajistili lékaři spolupracujících hygienických stanic.

### Definice rizikových faktorů a výpočet kardiovaskulárního rizika (3, 4)

Za krevní tlak nad hranici normy byly považovány hodnoty systolického tlaku vyšší než 140 mmHg nebo hodnoty diastolického tlaku vyšší než 90 mmHg (3). Krevní tlak byl respondentům změřen 2x rtuťovým sphygmomanometrem, zaznamenána byla průměrná hodnota obou měření (metodika studie MONICA) (5).

Obezita byla definována jako body mass index (BMI) větší než 30,0, hodnoty v rozmezí 25,0–30,0 byly hodnoceny jako nadváha, za normální byly považovány hodnoty BMI v rozmezí 18,5–24,9 (klasifikace WHO).

Vyšetření celkového cholesterolu v krvi bylo provedeno reflotronem (přístroje byly pravidelně kalibrovány), za patologickou byla považována hladina celkového cholesterolu v krvi vyšší nebo rovná 5,2 mmol/l.

Pohybová aktivita respondentů byla hodnocena na základě odpovědi na otázku „Kolik hodin během typického týdne věnujete tělesné výchově, sportu nebo turistice?“. Za nedostatečnou byla považována sportovní aktivita trvající méně než 3 hodiny týdně (doporučení Evropské kardiologické společnosti).

Konzumace alkoholu byla stanovena přepočtem uvedené průměrné týdenní spotřeby piva, vína a destilátů na gramy čistého alkoholu. Za hodnotu, která může vést k poškození zdraví, byl v souladu s doporučeními platnými v interní medicíně považován příjem alkoholu větší než 30,0 g/den u mužů a 20,0 g/den u žen.

Jako podklad k odhadu rizika ischemické choroby srdeční (ICHS) byla použita „tabulka koronárního rizika“ (3). Tabulka umožňuje stanovit míru rizika vzniku ICHS v následujících 10 letech u osob, které nemají manifestní ICHS. Při odhadu rizika byl zohledněn věk, kouření (za kuřáky byli považováni současní pravidelní i příležitostní kuřáci a osoby, které přestaly kouřit před méně než 5 lety), hodnota systolického krevního tlaku a celkového cholesterolu a cukrovka v osobní anamnéze. Výsledná úroveň rizika byla rozdělena do pěti kategorií: <5 % nízká, 5–10 % mírná, 10–20 % střední, 20–40 % vysoká a >40 % velmi vysoká.

### Statistické zpracování

Výsledky jsou prezentovány ve formě absolutních a relativních četností. Hypotéza o shodě struktury hodnocených kategorií v kontingenční tabulce byla testována pomocí Pearsonova  $\chi^2$ -kvadrát testu. Pro posouzení vztahu socioekonomických faktorů ke zdraví byla použita metoda mnohonásobné logistické regrese. Výsledky regresních analýz jsou prezentovány ve formě odds ratio (OR – poměr šancí), v tabulkách je uváděn 95% konfidenční interval a p-hodnota. V regresních analýzách byl zohledněn vliv pohlaví, věku a města, ze kterého respondent pocházel, a dále všech posuzovaných socioekonomických faktorů. Všechny testy byly prováděny na hladině významnosti 0,05. Statistické zpracování bylo provedeno softwarem STATA 8.0 (Stata corporation, College Station, Texas, USA).

## VÝSLEDKY

Dotazník vyplnilo celkem 14 190 osob (47,1 % mužů a 52,9 % žen), response dotazníkového šetření byla 69,7 %. Lékařského vyšetření se zúčastnilo 3669 osob (43,1 % mužů a 56,9 % žen), účast na vyšetření byla 36,5 %. Přehled socioekonomických charakteristik souboru je uveden v tabulce č.1.

### Výskyt rizikových faktorů

Výskyt sledovaných rizikových faktorů (pasivní a aktivní kouření, nadváha a obezita, nedostatečná pohybová aktivita, nadměrná konzumace alkoholu, zvýšený krevní tlak a zvýšená hladina cholesterolu) je shrnut v tabulce 2. Každý z rizikových faktorů, s výjimkou nadměrné konzumace alkoholu u žen, byl přítomen u více než 20 % respondentů. Nejčastějším rizikovým faktorem byla nedostatečná fyzická aktivita (53,5 % respondentů), která byla zároveň jediným rizikovým faktorem zjištěným častěji u žen než u mužů.

Výskyt vysokého krevního tlaku a zvýšené hladiny celkového cholesterolu byl hodnocen jak na základě lékařského vyšetření, tak podle odpovědi v dotazníku (respondenti byli dotazováni, zda jim byl lékařem zjištěn vysoký krevní tlak a zvýšený cholesterol). Častěji byly oba tyto rizikové faktory zaznamenány při lékařském vyšetření. Krevní tlak nad hranici normy byl naměřen u 31,3 % osob, které v dotazníku uvedly, že nemají diagnostikovan vysoký krevní tlak. Cholesterol vyšší než 5,2 mmol/l byl zjištěn u 40,8 % respondentů, kteří odpověděli, že nemají lékařem zjištěn vysoký cholesterol, a také u 48,9 % respondentů, kterým cholesterolémie nebyla dosud vyšetřena.

V grafech 1 a 2 jsou podrobně znázorněny kuřácké zvyklosti a rozložení kategorií BMI ve sledované populaci včetně jejich vztahu k dosaženému vzdělání. Mezi muži bylo nejen více pravidelných a pasivních kuřáků, muži také kouřili v průměru déle než ženy a během dne vykouřili více cigaret. Muži zároveň (bez ohledu na to, zda v současnosti kouří nebo ne) průměrně pobývali v zakouřeném prostředí delší dobu než ženy (tab.3). V celém souboru bylo zjištěno 32,4 % kuřáckých domácností, ve kterých se průměrně vykouřilo 13 cigaret denně.

Častější výskyt většiny rizikových faktorů u mužů se promítl i do zjištěné míry rizika vzniku ICHS v následujících 10 letech (graf 3). Nízké riziko jsme zjistili u 12,8 % žen (u mužů se v dané věkové skupině tato kategorie rizika vůbec nevyskytuje), vysoké riziko mělo 17,6 % mužů a 1,2 % žen. Rozdíly mezi muži a ženami byly statisticky významné ( $p < 0,001$ ).

Dále bylo hodnoceno, jakou závažnost respondenti přikládali vybraným faktorům životního stylu v ovlivňování lidského zdraví. Za faktor silně ovlivňující zdraví respondenti nejčastěji považovali trvalé nervové vypětí (76,0 % respondentů), následovalo kouření (71,7 %) a obezita (67,1 %) (tab. 4). Ženy přikládaly všem sledovaným faktorům větší význam než muži ( $p < 0,001$ ). To, jak respondenti hodnotili jednotlivé faktory, do značné míry souviselo s jejich

Tab.1. Přehled socioekonomických charakteristik souboru podle pohlaví

Charakteristika	celkem		muži		ženy		p-hodnota*
	n	%	n	%	n	%	
<i>vzdělání</i>							<0,001
základní	1499	10,6	417	6,3	1082	14,5	
vyučen/a, bez maturity	5781	40,8	3167	47,5	2614	34,9	
SŠ s maturitou	4993	35,3	1972	29,6	3021	40,3	
vysokoškolské	1884	13,3	1113	16,7	771	10,3	
<i>rodinný stav</i>							<0,001
partnerský svazek	11156	78,7	5500	82,4	5656	75,4	
ženatý/vdaná	10923	77,0	5372	80,4	5551	74,0	
druh/družka	233	1,6	128	1,9	105	1,4	
osamělý/á	3022	21,3	1178	17,6	1844	24,6	
svobodný/á	496	3,5	288	4,3	208	2,8	
rozvedený/á	2032	14,3	807	12,1	1225	16,3	
vdovec/vdova	494	3,5	83	1,2	411	5,5	
<i>ekonomická aktivita</i>							<0,001
ekonomicky aktivní	12491	88,0	6076	90,9	6415	85,4	
zaměstnanec	10253	72,2	4636	69,4	5617	74,8	
soukromník	1921	13,5	1270	19,0	651	8,7	
svobodné povolání	202	1,4	103	1,5	99	1,3	
prac. důchodce	115	0,8	67	1,0	48	0,6	
nezaměstnaní	590	4,2	223	3,3	367	4,9	
ostatní	1111	7,8	383	5,7	728	9,7	
neprac. důchodce	981	6,9	380	5,7	601	8,0	
v domácnosti	130	0,9	3	0,0	127	1,7	
<i>finanční situace</i>							<0,001
nedostatek finančních prostředků							
častý	942	6,7	420	6,3	522	7,0	
občasný	3790	26,8	1667	25,0	2123	28,4	
vzácný	9410	66,5	4578	68,7	4832	64,6	

\*p-hodnota pro rozdíl mezi muži a ženami

Tab. 2. Výskyt rizikových faktorů podle pohlaví (údaje z dotazníku i lékařského vyšetření)

Parametr/rizikový faktor	celkem		přítomnost rizikového faktoru				p-hodnota*	celkem osob****
	n	%	muži		ženy			
			n	%	n	%	n	
kouření – aktivní	5492	38,8	2880	43,1	2612	34,9	<0,001	14169
kouření – pasivní***	2222	27,0	1300	35,7	922	20,0	<0,001	8255
nadváha – BMI 25,0-29,9**	1544	42,3	794	50,4	750	36,1	<0,001	3650
obezita – BMI ≥ 30**	820	22,5	380	24,1	440	21,2	0,035	3650
zvýšený krevní tlak	3807	26,9	1936	29,0	1871	25,0	<0,001	14166
krevní tlak vyšší než 140/90 mmHg**	1508	41,4	826	52,5	682	32,9	<0,001	3646
zvýšená hladina cholesterolu	2397	28,3	1167	29,2	1230	27,6	0,006	14163
celkový cholesterol nad 5,2 mmol/l**	1842	50,5	805	51,1	1037	50,1	0,525	3647
nedostatečná fyzická aktivita	7340	53,5	3390	52,2	3950	54,6	0,006	13730
nadměrná konzumace alkoholu	2567	18,7	2032	31,5	535	7,4	<0,001	13702

\*p-hodnota pro rozdíl mezi muži a ženami

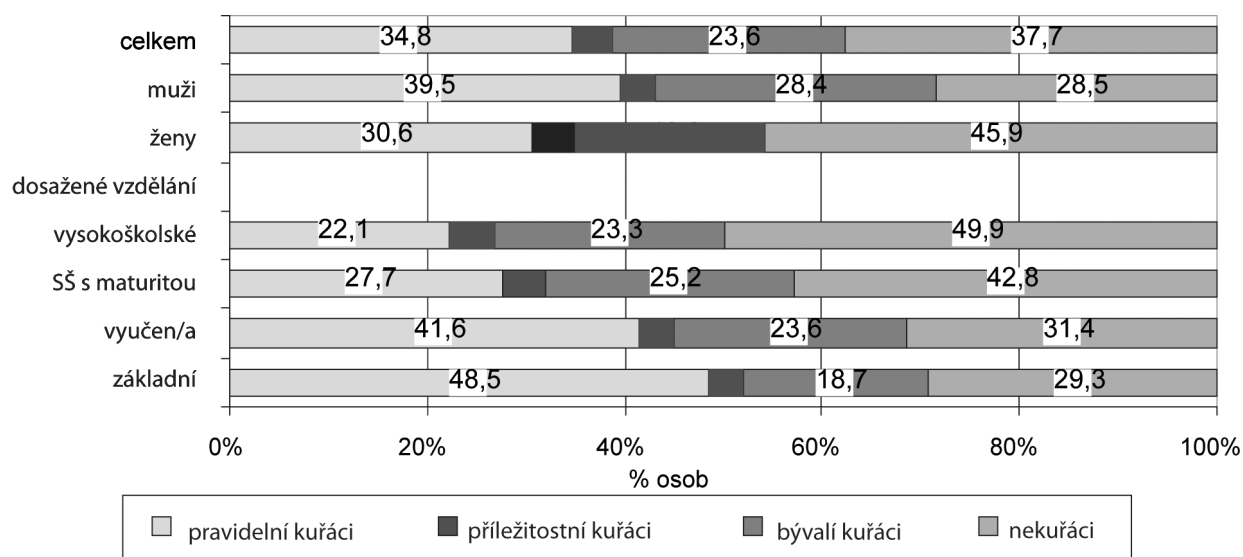
\*\*údaj z vyšetření

\*\*\*pobyt v zakouřené místnosti déle než 1 hodinu denně

\*\*\*\*počet osob, které odpověděly v dotazníku nebo byly vyšetřeny

vlastním chováním a osobní situací. Kouření označilo za významné pouze 59,4 % současných kuřáků, 76,2 % bývalých kuřáků a 80,9 % nekuřáků. Velký význam pohybu přikládalo 64,8 % respondentů s dostatečnou fyzickou aktivitou, ale pouze 55,8 % res-

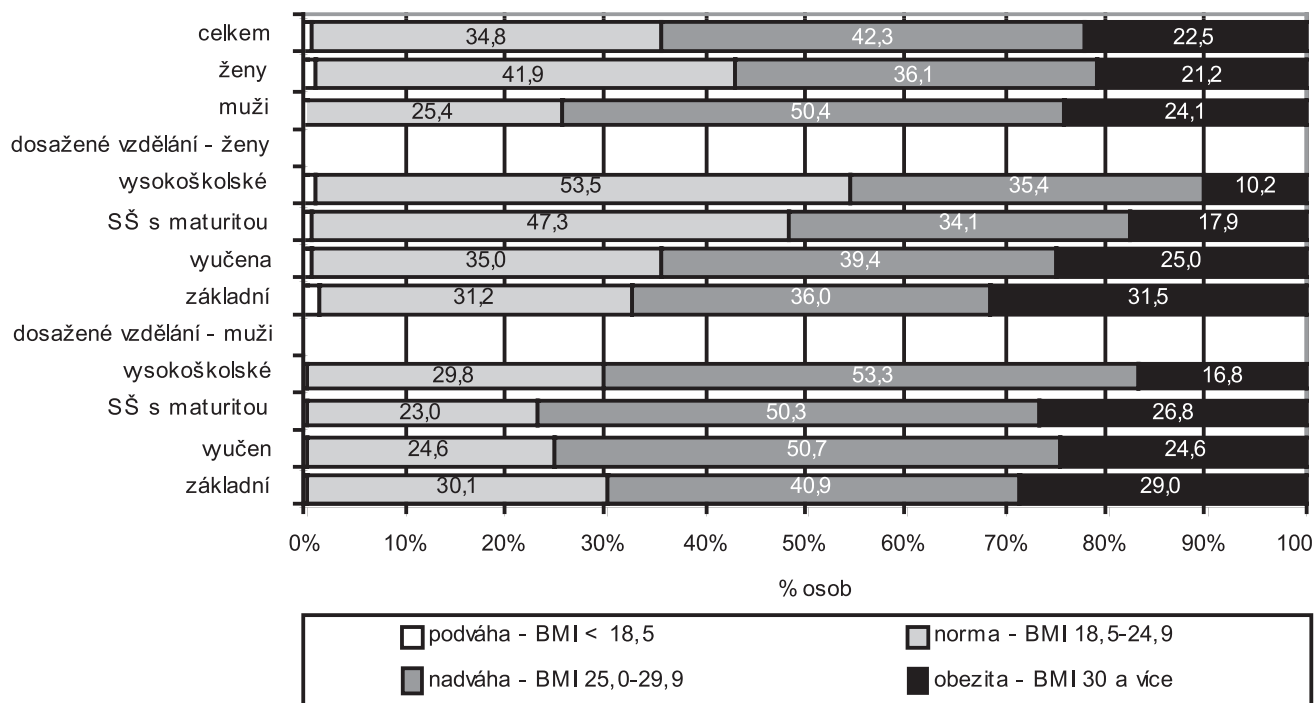
pondentů s nízkou pohybovou aktivitou. Obezitu hodnotilo jako významnou pro lidské zdraví 71,4 % osob s BMI pod 30,0, ale pouze 63,8 % obézních osob. Také vlastní finanční situace ovlivnila význam, jaký respondenti přisoudili nedostatku peněz. Za faktor



**Graf 1.** Kuřácké zvyklosti ve vztahu k pohlaví\* a dosaženému vzdělání\*\*

\*p-hodnota pro rozdíl mezi muži a ženami:  $p < 0,001$

\*\*p-hodnota pro rozdíl mezi kategoriemi vzdělání:  $p < 0,001$



**Graf 2.** Hodnoty BMI ve vztahu k pohlaví\* a dosaženému vzdělání\*\*

\*p-hodnota pro rozdíl mezi muži a ženami:  $p < 0,001$

\*\*p-hodnota pro rozdíl mezi kategoriemi vzdělání: pro muže  $p = 0,062$ ; pro ženy  $p < 0,001$

silně ovlivňující zdraví jej považovalo 74,1 % osob se špatnou finanční situací proti 30,1 % osob s dobrou finanční situací. Všechny uvedené rozdíly v hodnocení vybraných faktorů byly statisticky významné ( $p < 0,001$ ).

#### Vztah socioekonomických faktorů ke zdraví

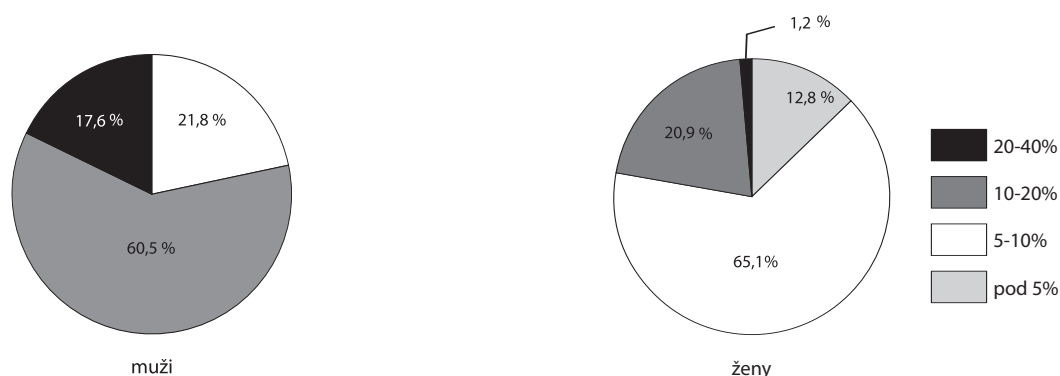
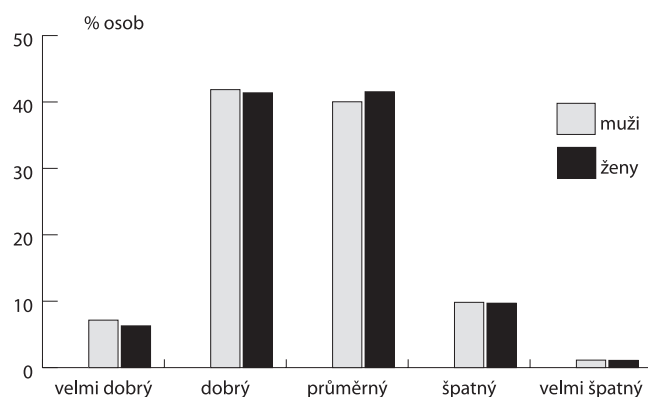
Vliv socioekonomických faktorů na zdraví byl hodnocen pomocí dvou celkových ukazatelů zdravotního stavu. Prvním ukazatelem

bylo tzv. subjektivní hodnocení zdraví (SRH–Self rated health). Respondenti hodnotili svůj celkový zdravotní stav za posledních 6 měsíců na pětibodové škále (graf 4), pro účely statistického zpracování byly odpovědi převedeny na binární proměnnou, ve které byly sloučeny kategorie pocitu velmi dobrého, dobrého a průměrného zdraví (uspokojivé hodnocení zdraví) a kategorie špatného a velmi špatného zdraví (negativní hodnocení zdraví). Druhým ukazatelem byla přítomnost dlouhodobých zdra-

Tab. 3. Podrobný popis kuřáckých zvyklostí

	Celkem	muži	ženy	p-hodnota*	celkem osob**
počet cigaret (pravidelní kuřáci) kusů/den (medián)	15	20	10	<0,001	4890
doba kouření (pravidelní kuřáci) roky (medián)	28	30	25	<0,001	4890
doba nekouření (bývalí kuřáci) roky (medián)	11	12	10	0,425	3158
pobyt v zakouřené místnosti (kuřáci i nekuřáci) hodiny/den (průměr)	2,0	2,4	1,8	<0,001	13560
podíl nekuřáků a bývalých kuřáků pobývajících v zakouřeném prostředí alespoň hodinu denně (n / %)	2222/26,9	1300/35,7	922/20,0	<0,001	8255

\*p-hodnota pro rozdíl mezi muži a ženami  
\*\*počet osob, které odpověděly v dotazníku

Graf 3. Riziko vzniku ICHS v následujících 10 letech (p-hodnota pro rozdíl mezi muži a ženami:  $p < 0,001$ )Graf 4. Subjektivní hodnocení zdraví (p-hodnota pro rozdíl mezi muži a ženami:  $p = 0,186$ )

votních obtíží trvajících déle než 6 měsíců. Ve sledované městské populaci uvedlo tyto obtíže celkem 52,9 % osob (50,7 % mužů a 54,9 % žen,  $p < 0,001$ ), jejich nejčastější příčinou byla onemocnění pohybového aparátu (33,6 % respondentů) a onemocnění srdce a cév (12,6 %).

Přehled výsledků regresních analýz ukazuje tabulka 5. Oba ukazatele zdravotního stavu statisticky významně souvisely, s výjimkou rodinného stavu, se všemi posuzovanými faktory, například 1,6x vyšší pravděpodobnost dlouhodobých obtíží měli respondenti s častým nedostatkem finančních prostředků v porovnání s osobami s dobrou finanční situací. U dosaženého vzdělání se jako hranice jeho vlivu na zdraví ukázalo dosažení maturity, osoby vyučené a se základním vzděláním měly vyšší pravděpodobnost negativního hodnocení zdraví i dlouhodobých zdravotních problémů. Rodinný stav statisticky významně souvisel pouze s dlouhodobými zdravotními problémy. Osaměle žijící respondenti měli, ve srovnání s respondenty žijícími v partnerském svazku, nižší šanci mít tyto zdravotní obtíže.

Tab. 4. Názory respondentů na faktory životního stylu

Vybrané faktory	podíl osob domnívajících se, že daný faktor silně ovlivňuje zdraví n/%	celkem osob* n
trvalé psychické vypětí	10645/76,0	14012
kouření	10012/71,7	13171
obezita	9382/67,1	13978
nedostatek pohybu	8353/59,7	14001
životní prostředí	7335/52,4	13987
stravovací návyky	7161/51,1	14016
nedostatek peněz	4179/37,2	11235

\*počet osob, které odpověděly v dotazníku

## DISKUZE

Vliv způsobu života na zdraví je dnes již nezpochybnitelný a je, jak dokládají i naše výsledky, poměrně dobře znám i široké veřejnosti. Současně se ukázalo, že respondenti s horším životním stylem přisuzují zdravému životnímu stylu menší význam. To může být částečně dáno nižším vzděláním těchto osob, částečně neochotou připustit si, že si svým chováním poškozuji zdraví. Celkově je ve sledované populaci ochota k dodržování zdravého životního stylu v porovnání se znalostí jeho významu nižší a je zjišťován častý výskyt ovlivnitelných rizikových faktorů, jako jsou nedostatečná fyzická aktivita či kouření.

Výsledky studie HELEN je možné v rámci České republiky porovnat především s výsledky šetření Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) (6) a s výsledky průřezových šetření realizovaných pracovištěm preventivní medicíny IKEM. Je třeba



Tab. 5. Výsledky regresních analýz\*\*, vztah vybraných faktorů k přítomnosti negativního hodnocení zdraví a dlouhodobých zdravotních obtíží

		Negativní hodnocení vlastního zdraví				dlouhodobé zdravotní obtíže			
		n/%	OR	p	95%CI***	n / %	OR	p	95%CI***
pohlaví	muži	730/11,0	1,31	<0,001	1,16–1,48	3380 / 50,7	0,92	0,017	0,85–0,98
	ženy	809/10,8	1,00	–	–	4115 / 54,9	1,00	–	–
vzdělání	základní	298/19,9	1,82	<0,001	1,39–2,39	930 / 62,3	1,34	<0,001	1,14–1,56
	vyučen, bez maturity	778/13,5	1,56	<0,001	1,23–1,96	3260 / 53,9	1,28	<0,001	1,15–1,43
	SŠ s maturitou	350/7,0	1,06	0,635	0,83–1,35	2447 / 49,1	1,07	0,214	0,96–1,20
	vysokoškolské	100/5,3	1,00	–	–	821 / 43,6	1,00	–	–
rodinný stav	osamělý/á	426/14,2	1,05	0,441	0,92–1,22	1642 / 54,5	0,91	0,044	0,83–0,99
	partnerský svazek	1109/10,0	1,00	–	–	5833 / 52,4	1,00	–	–
ekonomická aktivita	nezaměstnaní	148/25,2	2,59	<0,001	2,06–3,25	375 / 63,6	1,33	0,002	1,11–1,61
	ekonomicky aktivní	878/7,1	1,00	–	–	6134 / 49,3	1,00	–	–
hodnocení									
finanční situace (nedostatek peněz)	častý	270/28,8	2,44	<0,001	2,01–2,98	639 / 68,1	1,57	<0,001	1,34–1,84
	občasný	552/14,6	1,50	<0,001	1,31–1,72	2285 / 60,4	1,40	<0,001	1,29–1,52
	vzácný *	710/7,6	1,00	–	–	4534 / 48,3	1,00	–	–

\*referenční kategorie

\*\*adjustováno vzhledem k věku, pohlaví a městu a všem uvedeným socioekonomickým ukazatelům

\*\*\*95% konfidenční interval

mít na paměti, že i když je vždy porovnávána stejná věková kategorie, metodiky těchto šetření se do určité míry liší, například v rámci studie HELEN je hodnocena pouze městská populace.

V posledních letech sice dochází v České republice k poklesu počtu kuřáků – mužů (7), i přesto v našem souboru bylo více než 40 % pravidelných kuřáků – mužů. Námi zjištěná prevalence kouření u mužů odpovídala zjištěním ÚZIS (6) a také výsledkům studie kuřáckých zvyklostí obyvatelstva České republiky (8). V případě žen se naše výsledky od zmíněných prací poněkud liší, nalezi jsme vyšší procento současných kuřáček, podíl nekuřáček a bývalých kuřáček se nacházel mezi hodnotami zjištěnými v obou zmíněných studiích. Vliv pasivního kouření na zdravotní stav je opakovaně potvrzován (9–11), proto považujeme za významné zjištění, že mu byla denně vystavena více než čtvrtina nekuřáků.

Na rozdíl od kouření se procento osob s nadváhou a obezitou v České republice neustále zvyšuje a dosahuje nepříznivých hodnot (7, 12). Tomu odpovídají i naše výsledky, kdy optimální hmotnost měla pouze čtvrtina mužů a 42 % žen. Námi zjištěný výskyt obezity je o 4–5 % vyšší než v šetření ÚZIS (6). Na tomto rozdílu se patrně podílí fakt, že ve studii HELEN byl BMI stanoven nikoliv dotazem, ale na základě objektivního měření. U části souboru (490 osob) jsme měli možnost porovnat údaje z dotazníku a lékařského vyšetření. Zjistili jsme, že respondenti v dotazníku v průměru mírně podhodnocovali svoji hmotnost a nadhodnocovali svoji výšku, což se odrazilo v nižším procentu osob s nadváhou a obezitou (přibližně o 4 %) (13).

Podíl osob se zvýšeným krevním tlakem zjištěný při lékařském vyšetření se shoduje s výsledky studie post-MONICA (14). Porovnání dotazníkových údajů o vysokém krevním tlaku a o zvýšeném cholesterolu s výsledky vyšetření může být v některých případech ovlivněno nepřesnou výpovědí respondentů v dotazníku (například mírné zvýšení sledovaných ukazatelů bez medikamentózní léčby nepovažují respondenti za důležité a nevedou je) nebo v případě krevního tlaku tím, že tlak byl měřen sice opakovaně, ale pouze v jednom dni. Domníváme se, že i přes tyto nejistoty zjištěné výsledky svědčí o nedostatečné znalosti těchto rizikových faktorů ve sledované populaci. To je ve shodě s výsledky studie HAPIEE (15), podle kterých je znalost hypertenze u městské populace České republiky ve stejné věkové kategorii nižší než 50 %.

V řadě studií bylo prokázáno, že socioekonomické faktory významně ovlivňují zdravotní stav obyvatel (16, 17). Nejčastěji hodnocenými socioekonomickými faktory jsou vzdělání, rodinný stav, finanční situace a zaměstnání. Z literárních údajů vyplývá, že osoby níže postavené na společenském žebříčku mají vyšší úmrtnost a jsou častěji nemocné. Dříve byl tento jev spojován s nízkou úrovní hygieny, vyšším výskytem infekčních nemocí a menší dostupností lékařské péče v relativně chudších vrstvách obyvatelstva. Tyto vztahy se ale dnes uplatňují hlavně v hospodářsky málo rozvinutých zemích. V ekonomicky vyspělých zemích byl díky účinné prevenci snížen výskyt infekčních onemocnění, tyto země se ale v daleko větší míře potýkají s nárůstem chronických neinfekčních chorob, jako jsou nemoci kardiovaskulárního systému, pohybového aparátu, obezita, nádorová onemocnění apod. V minulosti postihovala tato onemocnění především relativně bohatší osoby, dnes jimi trpí zejména sociálně a ekonomicky střední a slabší vrstvy obyvatelstva. Vyšší nemocnost a úmrtnost je v těchto vrstvách obyvatelstva tedy stále platným fenoménem, změnil se pouze okruh diagnóz.

Naše výsledky s výše uvedenými skutečnostmi korespondují. Nalezli jsme významný vztah mezi subjektivním vnímáním vlastního zdraví (SRH) i přítomností dlouhodobých zdravotních obtíží a socio-ekonomickými faktory. SRH bylo hodnocenými faktory ovlivněno silněji. Je to pravděpodobně dáno tím, že SRH se utváří na základě spolupůsobení biologických, psychologických i sociálních faktorů a vypovídá nejen o tělesném zdraví, ale i o pocitu psychologické a sociální pohody respondenta. Stanovení dlouhodobých zdravotních obtíží vycházelo pouze z údajů z dotazníku. Pro validaci získaných dat o zdravotním stavu byla u 50 respondentů z Karviné porovnána data z dotazníku s dokumentací praktických lékařů, údaje se shodovaly v 97 % případů. Informace o významné shodě nacházíme i v zahraniční literatuře (18). Proti očekávání byla pravděpodobnost dlouhodobých obtíží vyšší u osob žijících v partnerském svazku než u osob osamělých. Jedním z možných vysvětlení je větší péče, kterou věnují tito lidé svému zdraví.

Socio-ekonomické faktory jsou považovány za samostatný rizikový faktor především kardiovaskulárních onemocnění (19), a to i přesto, že jejich vliv na zdraví je zčásti dán ovlivněním faktorů životního stylu, jako jsou kuřáctví, způsob výživy nebo fyzická aktivita (20–22). Také v námi hodnocené populaci se s rostoucím vzděláním snižoval podíl kuřáků a u žen i hodnota BMI (graf 1 a 2).

Při posuzování výsledků regresních analýz je třeba mít na paměti omezení vyplývající z charakteru studie (průřezové šetření), kdy není vždy znám přesný časový vztah mezi předpokládanou příčinou a následkem (23). Je známo, že například horší zdravotní stav zvyšuje pravděpodobnost nezaměstnanosti, ale i že dlouhodobá nezaměstnanost zhoršuje zdraví (24).

Dosažená response dotazníkového šetření (70 %) je relativně vysoká, nicméně existuje část oslovené populace, o které nemáme informace. Zkušenosti ze zahraničních studií ukazují, že non-respondenti mají horší socioekonomický status i horší hodnocení vlastního zdraví, což může vést ke zkreslení odhadu prevalence rizikových faktorů, vliv non-respondentů na hodnocené vztahy se v těchto studiích neprokázal (25–27). Přes veškerou snahu se ve studii HELEN nepodařilo dosáhnout vyšší než 36% účasti na lékařském vyšetření, výsledky vyšetření mají proto omezenou výpovědní hodnotu. Při porovnání souboru respondentů, kteří se zúčastnili vyšetření, s celým souborem jsme zjistili, že vyšetření se častěji zúčastnily ženy, osoby s vyšším vzděláním a s lepší finanční situací, lidé s lepším hodnocením vlastního zdraví a s lepším pocitem kontroly nad svým životem. Častěji se vyšetření zúčastnili tedy lidé, u nichž můžeme předpokládat lepší zdravotní stav.

Z výsledků studie HELEN lze vyvodit závěr, že primární prevence chronických neinfekčních onemocnění se musí kromě poskytování informací o významu zdravého životního stylu stále více zaměřovat také na poskytování programů, které pomohou se skutečnou změnou chování. Při snaze zlepšit zdravotní stav naší populace je třeba také uvažovat o socio-ekonomických faktorech jako o významné determinantě ovlivňující zdraví.

#### Zkratky

BMI	– body mass index = tělesná hmotnost / (tělesná výška) <sup>2</sup> [kg/m <sup>2</sup> ]
CI 95%	– 95% konfidenční interval
ICHS	– ischemická choroba srdeční
IKEM	– Institut klinické a experimentální medicíny, Praha
SRH	– subjektivní hodnocení zdraví (self rated health)
SZÚ	– Státní zdravotní ústav, Praha
ÚZIS	– Ústav zdravotnických informací a statistiky
WHO	– World Health Organization, Světová zdravotní organizace

#### LITERATURA

- Zemřelí 2003. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2004.
- Systém monitorování zdravotního stavu ve vztahu k životnímu prostředí, odborná zpráva subsystém IV. Praha, SZÚ, 1999, s. 19-29.
- Prevence ischemické choroby srdeční v dospělém věku, společná doporučení českých odborných společností (on line), [http://www.hypertension.cz/dwe/main.php?id\\_document=45](http://www.hypertension.cz/dwe/main.php?id_document=45)
- Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu hypertenze – 2003. Journal of Hypertension, 2003, 21, s. 1011-1053.
- WHO MONICA Project, MONICA Manual, Cardiovascular Disease Unit. WHO, Geneva nov. 1990.
- Výběrové šetření o zdravotním stavu české populace 2002, HIS CR 2002, ÚZIS, 2003.
- Cífková, R., Škodová, Z.: Dlouhodobé trendy hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v české populaci. Čas. Lék. čes., 2004, 143, s. 219-226.
- Škodová, Z., Cífková, R., Adámková, V.: Dlouhodobý vývoj a současný stav kuřáckých zvyklostí obyvatelstva České republiky. Cor Vasa, 2002, 44, s. 81-86.
- McGhee, S. M., Ho, S. Y., Scholting, M.: Mortality associated with passive smoking in Hong Kong. BMJ, 2005, 330, s. 287-288.
- Jamrozik, K.: Estimate of deaths attributable to passive smoking among UK adults: database analysis. BMJ, 2005, 330, s. 812.
- Glanz, S. A., Parmley, W.: Even a little secondhand smoke is dangerous. JAMA, 2001, 286, s. 462-463.
- Hlubík, P., Opltova, L., Chaloupka, J.: Prevalence of obesity in selected subpopulations in the Czech Republic. Sb. Lek., 2000, 101, s. 59-65.
- Systém monitorování zdravotního stavu ve vztahu k životnímu prostředí, odborná zpráva subsystém IV. Praha, SZÚ, 2003, s. 10-11.
- Cífková, R., Škodová, Z.: Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the Czech republic. Result of two nationwide cross-sectional surveys in 1997/1998 and 2000/2001. Czech Post-MONICA Study. Journal of Human Hypertension, 2004, 18, s. 571-579.
- Bobak, M., Vojtíšek, P., Pikhart H. et al.: Effects of socio-demographic characteristics on the awareness, treatment and control of hypertension: a population study in seven Czech towns. Cor et Vasa, 2005, 07–08, s. 276-282.
- Šolcová, I., Kebza, V.: Sociálně založené nerovnosti ve zdraví. Psychologie v ekonomické praxi, 2000, 1–2, s. 1-6.
- Bruthans, J.: Zpráva o vývoj kardiovaskulárních onemocnění v České republice po roce 1989. Edice Alma Mater, Praha, Galén, 2000.
- Heliovaara, M., Aromaa, A., Klaukka, T. et al.: Reliability and validity of interview data on chronic diseases. The Mini-Finland Health Survey. J. Clin. Epidemiol., 1993, 46, s. 181-91.
- Kaplan, G. A., Keil, J. E.: Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. Circulation, 1993, 4, s. 1973-1998.
- Choiniere, R., Lafontaine, P., Edwards, A. C.: Distribution of cardiovascular disease risk factors by socioeconomic status among Canadian adults. CMAJ, 2000, 162 (Suppl. 9), s. 13-24.
- Škodová, Z., Kaucká, J.: Vliv vzdělání na výživu a výskyt rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění u obyvatelstva České republiky. Výživa, 2000, 55, s. 54-55.
- Šlachtová, H., Tomášková, H., Špíchalová, A.: Subjektivní přístup obyvatel Ostravy ke zdraví v závislosti na životním stylu, socioekonomickém statusu a vzdělání – II. Analýza životního stylu ve vztahu k socioekonomickému statusu. Česká a slovenská hygiena, 2004, 4, s. 110-117.
- Novotný, L., Bencko, V.: Příčinnost v epidemiologii a komplexní architektura zdraví a nemoci. Prakt. Lék., 2003, 6, s. 321-329.
- Špíchalová, A., Tomášková, H., Šlachtová, H.: Subjektivní přístup obyvatel Ostravy ke zdraví v závislosti na životním stylu, socioekonomickém statusu a vzdělání – III. Analýza subjektivně udávaného zdraví ve vztahu k socioekonomickým faktorům. Česká a slovenská hygiena, 2005, 1, s. 4-10.
- van Loon, A. J., Tjshuis, M., Picavet, H. S. et al.: Survey non-response in the Netherlands: effects on prevalence estimates and associations. Ann. Epidemiol., 2003, 13, s. 105-110.
- Boshuizen, H. C., Viet, A. L., Picavet, H. S. et al.: Non-response in a survey of cardiovascular risk factors in the Dutch population: determinants and resulting biases. Public Health, 2006, 120, s. 297-308.
- Korkeila, K., Suominen, S., Ahvenainen, J. et al.: Non-response and related factors in a nation-wide health survey. Eur.J. Epidemiol., 2001, 17, s. 991-999.

Děkujeme doc. MUDr. Jaroslavu Křížovi za cenné rady a připomínky a rovněž všem našim spolupracovníkům z řad bývalých Krajských a Okresních hygienických stanic.

## PŮVODNÍ PRÁCE

## Tako-tsubo kardiomyopatie – naše zkušenosti a přehled aktuálních poznatků

Zahin M. S., Kocík M., Goričan K., Veiser T., <sup>1</sup>Humhal J., Večeřová A., Žák, A.

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

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

### ABSTRAKT

**Východisko.** Tako-tsubo kardiomyopatie je relativně nový kardiální syndrom charakterizovaný reverzibilním balónovitým vydouváním hrotu levé komory při absenci signifikantního stenotizujícího postižení epikardiálních tepen. Svým iniciálním průběhem tento syndrom napodobuje akutní koronární syndromy s rozvojem elevací segmentů ST nebo změn vln T v prekordiálních svodech a nevýznamným vyplavením kardioprotektivních biomarkerů. Klinicky se nejčastěji projevuje prekordiální bolestí a dušností, často vzniklou po epizodě psychického anebo fyzického stresu. Typickým nálezem je přechodná porucha kinetiky postihující hrot a střední část levé komory při nepřítomnosti obstrukčního postižení epikardiálních tepen. Syndrom častěji postihuje ženy v postmenopauzálním věku. Průběh hospitalizace je zpravidla nekomplikovaný, mortalita a riziko recidivy jsou nízké.

**Metody a výsledky.** V práci uvádíme soubor 6 pacientů hospitalizovaných na našem pracovišti s akutním balónovitým vydouváním hrotu levé komory při normálním koronarografickém nálezem.

**Závěry.** Demografické vlastnosti souboru, klinické charakteristiky a průběh onemocnění se plně shodují s obrazem tako-tsubo kardiomyopatie popisovaným v literatuře.

**Klíčová slova:** tako-tsubo kardiomyopatie, syndrom přechodného apikálního balónovitého vydouvání levé komory, dysfunkce levé komory, akutní koronární syndrom.

### ABSTRACT

*Zahin M. S., Kocík M., Goričan K. et al.: Tako-tsubo Cardiomyopathy – Our Experience and Review of Current Knowledge*

**Background.** Tako-tsubo cardiomyopathy is a relatively novel heart syndrome characterized by acute onset of reversible left ventricular apical ballooning, in the absence of significant epicardial artery stenosis that mimics acute coronary syndromes. The most common clinical presentations are chest pain and dyspnoea, frequently preceded by an episode of emotional or physiologic stress, ST-segment elevation or T wave changes in the precordial leads, minor cardiac biomarker release, and transient wall-motion abnormalities involving the left ventricular apex and mid-ventricle despite the absence of obstructive epicardial coronary artery disease. The syndrome more often affects postmenopausal women. The in-hospital course is uncomplicated; mortality rate seems to be low, as does the risk for recurrence.

**Methods and Results.** In this paper, we present case series of 6 consecutive patients admitted to our institution with acute onset of transient left ventricular apical ballooning in the absence of epicardial coronary artery involvement.

**Conclusions.** Demographic characteristics, clinical features and course of disease were consistent with description of tako-tsubo cardiomyopathy.

**Key words:** tako-tsubo cardiomyopathy, transient apical ballooning syndrome, left ventricular dysfunction, acute coronary syndrome.

Za.

*Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 943–948.*

Sato H. et al. (1) v roce 1990 poprvé popsali akutní kardiální syndrom napodobující akutní koronární syndromy, charakterizující se náhlým vznikem prekordiálních symptomů, elektrokardiografických (EKG) změn, pozitivitou kardioprotektivních markerů, rozvojem poruchy kinetiky hrotových a středních částí levé komory (LK) při zachovalé kinetice její báze a absencí významného postižení epikardiálních tepen. Od uvedených autorů rovněž pochází pojmenování „tako-tsubo“ (z japonského „takó“ chobotnice a „cubó“ džbán) kvůli jedinečnému ventrikulografickému tvaru postižené levé komory na konci systoly připomínající nádobu používanou v Japonsku k chytání chobotnic (obr. 1). V poslední době se častěji používá termín „syndrom přechodného

vydouvání hrotu levé komory“ (z angl. transient left ventricular apical ballooning syndrome) anebo ampulární kardiomyopatie (z angl. ampulla cardiomyopathy).

Retrospektivně jsme analyzovali klinické údaje 6 pacientů s tako-tsubo kardiomyopatií (TTK), kteří byli hospitalizováni na našem pracovišti od června roku 2004 do března roku 2006.

### SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V období od června roku 2004 do března roku 2006 bylo hospitalizováno 196 pacientů s klinickým obrazem akutního koronárního



Obr. 1. Tvar nádoby „tako-tsubo“ používané v Japonsku k chytání chobotnic

syndromu (průměrný věk 68 let, 115 mužů s průměrným věkem 65 let a 81 žen s průměrným věkem 73 let). V případě 6 pacientů (3 %) byl vyloučen akutní koronární syndrom a stav byl hodnocen jako tako-tsubo kardiomyopatie, která byla definována jako 1. akutně vzniklá dysfunkce levé komory s poruchou kontraktility jejích distálních dvou třetin vedoucí k typickému vydouvání hrotu LK; 2. vstupní klinický obraz a EKG změny imitující akutní koronární syndromy; 3. normální angiografický nálezu na epikardiálních větších tepnách a 4. kompletní normalizace funkce LK během několika týdnů.

#### Soubor pacientů

Retrospektivně jsme hodnotili zdravotní dokumentaci uvedených 6 nemocných (dále označených jako pt 1 až pt 6), hospitalizovaných na Koronární jednotce IV. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, splňujících uvedené kritéria definující tako-tsubo kardiomyopatii. U všech pacientů bylo provedeno standardní 12svodové elektrokardiografické vyšetření (rychlost posunu 25 mm/s, cejch 1,0 mV/cm) – vstupně, po provedení selektivní koronarografie (SKG) a každý další den hospitalizace. Dvourozměrné transtorakální echokardiografické vyšetření (TTE) bylo provedeno vstupně a 1–2x během prvního týdne hospitalizace (přístroj HD11, Philips, Nizozemí). Regionální kontraktilita LK byla popsána podle standardní 16 segmentální ASE klasifikace, ejekční frakce levé komory (LK) byla hodnocena odhadem a/anebo „Simpsonovou“ metodou z apikální čtyřřutinové projekce. U všech pacientek byl hodnocen tlakový gradient ve výtokovém traktu LK (LVOT) pulzní dopplerovskou echokardiografií, jako signifikantní byl defi-

nován intraventrikulární tlakový gradient větší než 30 mmHg. SKG byla u 3 pacientek provedena urgentně v první den hospitalizace, u 2 dalších pacientek byla SKG provedena 2. den, resp. 4. den hospitalizace. U jedné pacientky nebyla opakovaná SKG z důvodu normálního koronarografického nálezu cca 50 dní před aktuální hospitalizací provedena. Signifikantní stenóza byla definována jako zúžení epikardiální tepny o více než 50 %. Morfologie a funkce LK byla levostrannou ventrikulografií (LVG) hodnocena u 3 nemocných. Vazospastická reakce po intrakoronárním podání ergonovinu anebo acetylcholinu nebyla v našem souboru hodnocena. U všech pacientů byla sériově (vstupně a 3x v 8hodinovém intervalu) stanovena hladina biomarkerů myokardiálního poškození: kreatininfosfokinázy (CK), masy její MB frakce (CK-MB mass) a kardiálního troponinu I (Tn-I).

## VÝSLEDKY

#### Klinická charakteristika

Všichni nemocní byli ženského pohlaví, postmenopauzálního věku (tab. 1). Průměrný věk nemocných byl 70±13 let (rozmezí od 51 do 84 let). Dvě nemocné měly v anamnéze arteriální hypertenzi, dvě supraventrikulární arytmií, jedna nemocná měla chronickou obstrukční bronchopulmonální nemoc, další měla implantovaný kardiostimulátor pro AV blokádu III. stupně. Žádná nemocná neměla anamnézu strukturální abnormality LK. Spouštěče TTK v podobě významného fyzického anebo psychického stresu bylo možné identifikovat u 4 pacientek. U jedné pacientky (pt 2), která byla hospitalizována v bezvědomí při plicním edému a v dalším průběhu onemocnění existovala, nebylo možné upřesnit okolnosti před vznikem onemocnění. V případě dvou nemocných se jednalo o intenzivní psychický stres (zpráva o loupežném vloupání do bytu v jednom případě a informování pacientky o nutnosti chirurgické revize v případě druhém). V dalších případech jako spouštěč působilo somatické onemocnění: krvácení ze žaludečních vředů, anafylaktická reakce po podání trimekainu. Stenokardie jako úvodní symptom byl přítomen u 4 pacientek (66 %), u dvou pacientek v kombinaci s dušností (33 %), dvě měly pouze dušnost (33 %).

#### EKG

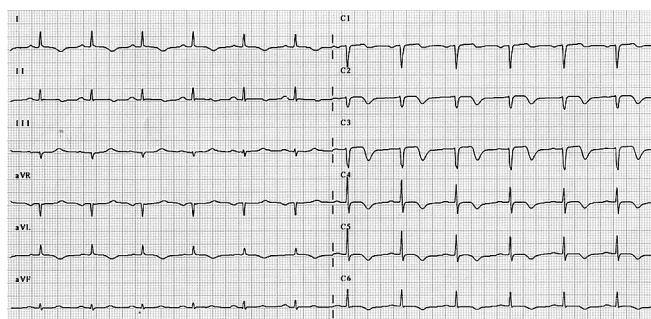
Pět pacientek mělo sinusový rytmus s průměrnou frekvencí 88±18/min (rozmezí 67–111/min). Čtyři pacientky (pt 1, pt 3–5) iniciálně vykazovaly elevace segmentů ST více než 1 mm ve 2 a více prekordiálních svodech, ve dvou případech se jednalo o svody V1–V3, v dalších případech o svody V4–V6, resp. V3–V6 (obr. 2). Dvě pacientky (pt 1 a pt 4) měly vstupně symetricky negativní vlny T ve svodech s elevací segmentů ST, u dvou dalších k inverzi vln T došlo v 2. den hospitalizace, také ve svodech s elevací segmentů ST. K rozvoji nových patologických kmitů Q nedošlo. U jedné pacientky byla repolarizační fáze nehodnotitelná pro základní

Tab. 1. Vstupní charakteristika pacientů s tako-tsubo kardiomyopatii

Pacient	věk	pohlaví	anamnéza	spouštěcí stres	symptom	TK	TF
1	57	F	SV arytmie, tyreopatie	anafylaktická reakce	stenokardie, dyspnoe	85/–	90
2	82	F	AVB III, TKS	?	dyspnoe, bezvědomí	140/70	70
3	71	F	komorová ektopie, SV arytmie	vloupání do bytu	stenokardie	130/80	75
4	51	F	žaludeční vřed, nikotinismus	krvácení ze žaludečního vředu	bolest epigastria	140/80	77
5	84	F	hypertenze, CHOPN	?	dyspnoe	170/100	81
6	74	F	hypertenze, ITP	informace o nutnosti reoperace	stenokardie, dyspnoe	145/75	110

F – žena, TK – krevní tlak, TF – tepová frekvence, AVB III – AV blokáda III. stupně, TKS – trvalá kardiostimulace, CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, ITP – idopatická trombocytopenická purpura



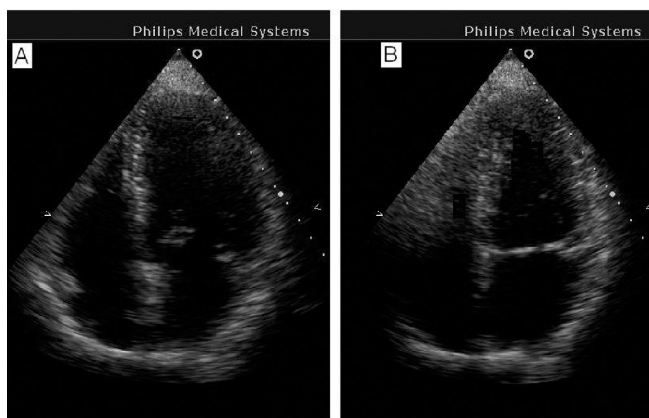


Obr. 2. Vstupní elektrokardiogram pacientky 3

rytmus trvalého kardiostimulátoru, implantovaného v předchorobí pro AV blokádu III. stupně (pt 2). Interval QT a QTc nebyl významně prodloužen, průměrná hodnota délky intervalu QT, resp. QTc činila  $0,360 \pm 0,03$  sekund, resp.  $0,429 \pm 0,01$  sekund.

### Echokardiografie

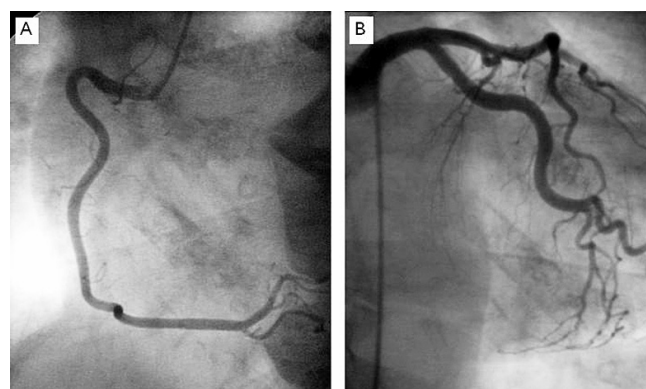
Kontraktlní profil LK byl u všech nemocných typický pro tako-tsubo kardiomyopatii: normální kinetika bazálních segmentů LK při abnormalitě kinetiky středních (hypo-/akineze) a apikálních segmentů (a-/dyskineze) LK. Průměrná hodnota ejekční frakce LK vstupně byla  $30 \pm 10\%$  (rozmezí 15–40). U žádné z pacientek nebyla prokázána dynamická obstrukce výtokového traktu LK či dopřední systolický pohyb předního mitrálního cípu (SAM – z angl. systolic anterior motion). Echokardiografický nálezu se normalizoval u 4 pacientek „ad integerum“ v intervalu od 4. do 30. dne hospitalizace (průměr 13,5 dne). U dalších 2 pacientek (pt 1 a pt 3) bylo možné normalizaci TTE nálezu, pro nespolehlivost, dokumentovat až 3, resp. 9 měsíců od vstupního TTE vyšetření (obr. 3). Průměrná hodnota ejekční frakce LK v době normalizace funkce LK byla  $61 \pm 5\%$  (rozmezí 55–70).



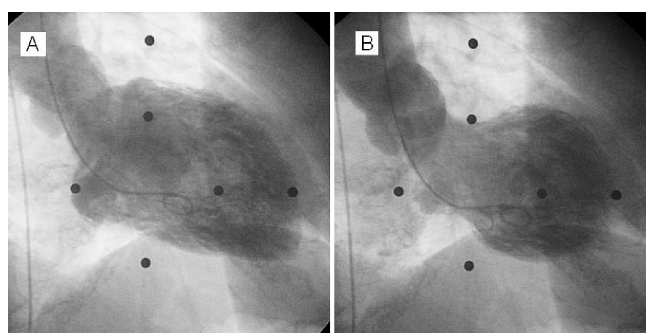
Obr. 3. Kontrolní echokardiogram pacientky 3 po úpravě funkce LK – apikální 4-dutinová projekce v diastole (A) a systole (B)

### Katetrizace

Selektivní koronarografií byla prokázána absence sigifikantní stenózy epikardiálních tepen u 5 nemocných (obr. 4). U jedné nemocné (pt 2) nebyla SKG provedena, jelikož měla normální SKG nálezu cca 50 dní před hospitalizací u nás. Kromě toho absence stenotického postižení věnicových tepen byla u této nemocné později potvrzena sekčně. U žádné z nemocných nebyl angiograficky prokázán spazmus koronárních tepen. U 3 nemocných byla provedena levostánná ventrikulografie s typickým endsystolickým tvarem LK napodobujícím „tako-tsubo“ (obr. 5).



Obr. 4. Koronarogram pacientky 3 v 1. den hospitalizace. Normální nálezu na pravé věnicové tepně (A) a levé věnicové tepně (B)



Obr. 5. Levoventrikulogram pacientky 3 v 1. den hospitalizace – na konci diastoly (A) a typická „tako-tsubo“ morfologie na konci systoly (B)

### Kardiospecifické biomarkery

Troponin-I (Tn-I) byl jenom lehké zvýšen, průměrná hodnota maximálního Tn-I byla  $1,2 \pm 0,15$   $\mu\text{g/l}$  (rozmezí 0,65–11,9  $\mu\text{g/l}$ , normální hodnota  $< 0,05$   $\mu\text{g/l}$ ). Průměrně maximální aktivita CK byla  $4,9 \pm 2,54$   $\mu\text{kat/l}$  (rozmezí 2,4–7,9  $\mu\text{kat/l}$ , normální hodnota  $< 2,9$   $\mu\text{kat/l}$ ), průměrně maximální hodnota CK-MB mass byla  $16,9 \pm 7,8$   $\mu\text{g/l}$  (rozmezí 7,3–28,3  $\mu\text{g/l}$ , normální hodnota  $< 4,0$   $\mu\text{g/l}$ ).

### Klinický průběh

Závažné komplikace se vyskytly v polovině případů. U 3 pacientek (50 %) se iniciálně rozvinula významná dysfunkce LK s plicním edémem a nutností umělé plicní ventilace, u 2 z nich (33 %) stav progredoval do kardiogenního šoku. V případě jedné z nich (16 %) se jednalo o na léčbu refrakterního šoku, s rozvojem syndromu multiorganové dysfunkce a následného exitu (pt 2). V případě této nemocné se bezpochybně jednalo o recidivu tako-tsubo kardiomyopatie. Nemocná byla cca 50 dní před přijetím na naše oddělení hospitalizována na jiném pracovišti s plicním edémem při reverzibilní dysfunkci LK s tako-tsubo morfologií (dokumentovaném ventrikulograficky) a úplně normálním koronarografickým nálezu. Průběh hospitalizace ostatních 3 pacientek (50 %) byl bez komplikací. Jiné komplikace, související s TTK – jako dynamická obstrukce výtokového traktu LK se systolickým dopředným pohybem předního mitrálního cípu a mitrální regurgitací, komorová tachykardie/fibrilace, tvorba nástěných trombů LK – nebyly zaznamenány.

Hospitalizace trvala průměrně 12 dní, rozmezí 3–35 dní (v případě nejkratšího trvání došlo k exitu letalis, důvodem nejdříveho pobytu byly komplikace nesouvisející s diagnózou TTK – v pooperační ráně). K normalizaci funkce LK došlo v intervalu od 4. do 30. dne hospitalizace. U dalších 2 pacientek (pt 1 a pt 3) byla nor-

malizace TTE nálezu dokumentována 3, resp. 9 měsíců od začátku hospitalizace.

## DISKUZE

Přestože tako-tsubo kardiomyopatie byla poprvé popsána počátkem minulého desetiletí (1), teprve nedávno byla přijata jako samostatné onemocnění. Tento syndrom byl původně popsán u japonské populace, rovněž drtivá většina původních prací byla publikována japonskými autory. V posledních několika letech je dostupná řada publikací popisujících výskyt tohoto syndromu i u kavkazské rasy (2–4). Proto lze konstatovat, že dříve předpokládaná rasově a geograficky vázaná distribuce onemocnění nemá opodstatnění. Vliv genetických faktorů v etiopatogenezi onemocnění není prozkoumán, přesto byla popsána kazuistická práce referující výskyt TTK u příbuzných (5).

Podle recentně publikované metaanalýzy naprostá většina nemocných jsou ženy (93,5 %). Asiaté tvoří největší skupinu (57,2 %), následuje kavkazská rasa (40 %). Nejčastějším symptomem je stenokardie (65,9 %) a dyspnoe (16,2 %). Nejčastější EKG abnormalitou je elevace úseků ST (87,5 %). Komplikace vznikají v 19 %, nejfrekventovanější komplikací je šok, tvorba trombu v dutině LK a selhání LK, smrt se uvádí ve 3,2 % tako-tsubo kardiomyopatií (6).

Incidence uvedeného syndromu v běžné populaci není známa, ale u japonských pacientů hospitalizovaných s podezřením na akutní infarkt myokardu se uvedená kardiomyopatie vyskytla v 1 % případů (7).

Z dostupných údajů lze předpokládat, že onemocnění je významně „poddagnostikováno“. Jednou z možných příčin je asi podání trombolytické léčby při iniciálním podezření na akutní infarkt myokardu s elevací ST bez provedení katetrizace právě skupině pacientů s tako-tsubo kardiomyopatií.

Recentně doporučený diagnostický systém skupinou z Mayo Clinic (3) vyžaduje splnění 4 kritérií (tab. 2).

Předilekční postižení žen v postmenopauzálním věku není dostatečně objasněno, nicméně výsledky animálních experimentů nazna-

patikoadrenální aktivace s několikanásobně zvýšenou hladinou plazmatických katecholaminů a stresových neuropeptidů v porovnání s akutním infarktem myokardu je dokumentována u pacientů s tako-tsubo kardiomyopatií (10, 11). Histologický nálezu při katecholaminy indukované kardiomyopatii (feochromocytom), skládající se z fokálního poškození kardiomyocytů, infiltrace tkáně polymorfonuleárními leukocyty a fokální fibrózy, je podobný nálezu při tako-tsubo kardiomyopatii (12). Lze předpokládat, že excesivní uvolnění katecholaminů způsobuje přehnanou stimulaci kardiálních beta-adrenergických receptorů. Po překročení jistého prahu vede k jejich „odpojení“ s následkem poruchy kontraktility myokardu. Tato abnormalita myokardiální sympatické inervace byla prokázána scintigraficky. V časném období TTK byla opakovaně prokázána porucha myokardiální sympatické inervace postižené oblasti (projevující se defektem ve vychytávání I-123-metajodbenzylguanidinu – MIBG), současně s abnormalitou myokardiálního metabolismu mastných kyselin (projevující se defektem ve vychytávání I-123-beta-metyljdofenylpentadekanové kyseliny – BMIPP), při scintigraficky normální perfuzi myokardu. V subakutním období onemocnění dochází k postupné normalizaci metabolismu kardiomyocytů (normalizace vychytávání BMIPP), časově korelující s normalizací kontraktility myokardu. Nicméně abnormalita sympatické inervace projevující se defektním vychytáváním MIBG trvá delší dobu a upravuje se cca 1 rok od začátku onemocnění (13, 14).

Výzkumy na animálních modelech taktéž podporují výše předpokládaný kauzální vztah mezi aktivací kardiálních adrenoceptorů a vznikem dysfunkce LK (15). Příčina rozdílné regionální vnímavosti myokardu na adrenergní zátěž se vysvětluje dysproporcionalitou denzity beta-adrenergických receptorů hrotu a báze LK. Nižší denzita adrenoceptorů je možná důvodem pro nižší vnímavost báze LK na „toxickou“ adrenergní stimulaci vedoucí k zachování její kontraktility. To také vysvětluje zjevnou hyperkinezi báze LK způsobující abnormality geometrie LK a vznik sekundární dynamické obstrukce LVOT. Podávání katecholaminů pacientům s obstrukcí LVOT zvyšuje tlakový gradient v LVOT a nezlepšuje srdeční výdej (16).

Tab. 2. Navržená kritéria Mayo Clinic pro klinickou diagnostiku TTK\*

1. dočasná akineze anebo dyskineze apikálních a středních segmentů LK, která přesahuje oblast perfuze jedné epikardiální věnčité tepny
2. absence obstrukční koronární nemoci anebo angiografického průřezu akutní ruptury plátu
3. nové EKG abnormality (elevace segmentů ST anebo inverze vln T)
4. absence významného čerstvého intrakraniálního poranění, intrakraniálního krvácení, feochromocytomu, myokarditidy a hypertrofické kardiomyopatie

\*Je nutné splnit všechna kritéria (modifikováno dle 3)

čují, že zvýšení hladin estrogenů u ovariectomovaných potkanů může snížit rozsah stresem indukovaných změn v myokardu (8). Pravděpodobně to souvisí se zhoršením endotelálních funkcí při postmenopauzálním poklesu hladiny estrogenů (9).

Patofyziologický mechanismus vzniku TTK není zatím jednoznačně vysvětlen. Předpokládá se existence několik možných mechanismů, jako jsou katecholaminy zprostředkované poškození kardiomyocytů, vícecévní spasmus epikardiálních tepen, mikrovaskulární spasmus anebo dysfunkce a neurologicky mediované omráčení myokardu.

Existuje řada prací dokumentujících kauzální souvislost mezi významně zvýšenou hladinou katecholaminů, při onemocněních jako subarachnoidální krvácení a feochromocytom, a reverzibilní dysfunkcí myokardu. Podobná stresem trigrovaná přehnaná sym-

V animálních modelech byla rovněž prokázána prevence rozvoje balónovitého vydouvání hrotu inhibicí beta- a alfa-adrenergických receptorů podáním metoprololu a prazosinu (17).

Kurisu et al. popisují spontánní vícecévní spasmus epikardiálních tepen v 10 % nemocných s TTK (n=30), ve stejné práci po provokaci acetylcholinem byl jednocévní spasmus vyvolán v 28 % a vícecévní spasmus u 42 % nemocných (18). Na rozdíl od toho v souboru Abeho et al. spasmus epikardiálních tepen v akutní fázi nebyl pozorován u žádného nemocného (19), v souboru Tsuchihashiho et al. byla vazospastická reakce indukována jenom u 21 % nemocných (7).

O úloze tranzitorní abnormality koronární mikrocirkulace ve vzniku dysfunkce hrotu existují protikladné výsledky. Přestože podle obecně akceptované práce Abeho (19) nebyla zjištěná významná

porucha mikrocirkulace při TTK, jiní autoři použitím intravaskulárního ultrazvuku (IVUS) a myokardiální kontrastní echokardiografie tranzitorní abnormalitu mikrocirkulace prokázali v časném období onemocnění (20).

Nicméně zatím není jasné, zda změny mikrocirkulace jsou primární, anebo vznikají sekundárně jako následek sympatické/myogenní dysfunkce.

Postischemické omráčení apikálního myokardu je vzhledem k absenci signifikantního aterosklerotického postižení věnčitých tepen a difúzní poruchy kontraktility přesahující povodí jedné věnčité tepny vysoce nepravděpodobné.

Dosud nejlépe charakterizované soubory pacientů s tako-tsubo kardiomyopatií byly popsány u ambulantních nemocných (3, 11, 21). Novější publikované práce rozšiřují stávající znalosti o zkušenosti s nemocnými v intenzivní péči (22). V případě nemocných s analgosedací a umělou plicní ventilací bývá symptomatologie TTK modifikovaná a často omylem přisuzovaná základnímu onemocnění. U těchto nemocných se TTK nejčastěji manifestuje náhlou hemodynamickou alterací s nutností podpory oběhu a EKG abnormalitami ST-T úseku.

Zatím neexistuje žádný doporučený algoritmus pro léčbu tako-tsubo kardiomyopatií. Pro podobnost průběhu je většina nemocných s TTK z počátku léčena pro akutní koronární syndrom. Po provedení SKG a odlišení od akutních koronárních syndromů se léčba zaměřuje na podporu hemodynamiky a symptomatickou péči, která zahrnuje podávání betablokátorů, ACE inhibitorů (při nepřítomnosti dynamické obstrukce LVOT), diuretik a sedativ. V případě průkazu dynamické obstrukce LVOT jsou nevhodnější betablokátoři, význam má také zvyšování „afterloadu“ volum resuscitací (při nepřítomnosti městnání v malém oběhu). V případě průkazu vazospastické etiologie je vhodné na místo betablokátoru zvolit non-hydropryridinové blokátory kalciových kanálů (verapamil nebo diltiazem). Při významné dysfunkci LK s vysokým rizikem tvorby nástěnných trombů je vhodné zvážit krátkodobou antikoagulační léčbu, a to do okamžiku normalizace funkce LK. Vzhledem k riziku vzniku závažných poruch rytmu jako komorové tachykardie/fibrilace, srdečního selhání a mechanických komplikací (jako ruptura myokardu) je monitorace nemocných v časném období tako-tsubo kardiomyopatie nejlépe na lůžkách koronární jednotky samozřejmostí.

## ZÁVĚR

Tako-tsubo kardiomyopatie je bezpochybně samostatný kardiální syndrom charakterizovaný akutním rozvojem přechodné dysfunkce LK s abnormalitou kinetiky její středních a apikálních segmentů, která vede k typickému systolickému vydouvání hrotu LK napodobujícího japonskou nádobu požívanou k chytání chobotnic – tzv. tako-tsubo. Pro syndrom je dále typická vstupní symptomatologie, EKG změny splňující diagnostická kritéria akutního infarktu myokardu (23), absence stenotizujícího postižení epikardiálních tepen a normalizace funkce LK v intervalu několika dnů či týdnů. Lokalizace regionálních poruch kinetiky LK nekoreluje s oblastí zásobování jedné věnčité tepny, rovněž rozsah postižení je v diskrepanci s minimálním vyplavením kardijspecifických biomarkerů. U většiny pacientů vzniku onemocnění předchází epizoda intenzivní psychické či fyzické zátěže. Na TTK je nutné myslet při podezření na akutní koronární syndromy, zvláště jedná-li se o postmenopauzální ženy s anamnézou recentního psychického anebo fyzického stresu. V diagnostice a volbě správné léčby má klíčový význam echokardiografie a selektivní koronarografie. Sériové echokardiografické vyšetření hraje rovněž důležitou roli ve včasné rozpoznání komplikací onemocnění. Léčba se zaměřuje na podávání betablokátorů, podpůrnou a symptomatickou léčbu. Efektivita hormonální substituční léčby v prevence vzniku a recidivy onemocnění u postmenopauzálních

žen není zatím prozkoumána. Rovněž nebyl probádán účinek dlouhodobého podávání betablokátoru po obnově funkce LK.

Průběh onemocnění je ve většině případů příznivý, významné komplikace byly popsány v méně než 20 % případů, riziko smrti a recidivy je nízké. Další hodnocení syndromu by se mělo zaměřovat na objasňování etiopatogenetických mechanismů rozvoje syndromu, identifikaci rizikových faktorů vzniku a potenciálních preventivních opatření, stratifikaci rizika vzniku komplikací a návrh doporučené léčby v akutním stadiu i v období restituce funkce LK.

V závěru si dovoluujeme konstatovat, že námi prezentovaný soubor pacientů splňuje akceptovaná kritéria charakterizující tako-tsubo kardiomyopatii. Iniciální symptomatologie imitující akutní infarkt myokardu, nálezy provedených vyšetření a průběh onemocnění korelují s údaji dostupnými v odborné literatuře.

## Zkratky

BMIPP	– beta-methylodfenylpentadekanová kyselina
EKG	– elektrokardiografie/elektrokardiografický
IVUS	– intravaskulární ultrazvuk
JIP	– jednotka intenzivní péče
LK	– levá komora
LVG	– levostranná ventrikulografie
LVOT	– výtokový trakt levé komory
MIBG	– metajodbenzylguanidin
pt	– pacient
SKG	– selektivní koronarografie
TTK	– tako-tsubo kardiomyopatie
TTE	– transtorakální echokardiografie

## LITERATURA

1. **Sato, H., Tateishi, H., Uchida, T. et al.:** Stunned myocardium with specific (takotsubo-type) left ventriculographic configuration due to multivessel spasm. In: Kodama, K. et al.: Clinical aspects of myocardial injury: From ischemia to heart failure, Tokyo, Eds. Kagakuhyou-ronsy Co, 1990, s. 56-64 (japonsky).
2. **Desmet, W., Adriaenssens, B., Dens, J.:** Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart*, 2003, 89, s. 1027-1031.
3. **Bybee, K., Kara, T., Prasad, A. et al.:** Systematic Review: Transient Left Ventricular Apical Ballooning: A Syndrome That Mimics ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Ann. Intern. Med.*, 2004, 141, s. 858-865.
4. **Paleček, T., Linhart, A., Jansa, P., Lubanda, J.-C. et al.:** Takotsubo Cardiomyopathy: Case Report and Literature Review. *Čas. Lék. čes.*, 2005, 144, s. 405-408.
5. **Pison, L., de Vusser, P., Mullens, W.:** Apical ballooning in relatives. *Heart*, 2004, 90, s. 67.
6. **Donohue, D., Movahed, M.-R.:** Clinical Characteristics, Demographics and Prognosis of Transient Left Ventricular Apical Ballooning Syndrome. *Heart Failure Reviews*, 2005, 4, s. 311-316.
7. **Tsuchihashi, K., Ueshima, K., Uchida, T. et al.:** for the Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, s. 11-18.
8. **Ueyama, T., Hano, T., Kasamatsu, K. et al.:** Estrogen attenuates the emotional stress-induced cardiac responses in the animal model of Tako-tsubo (Ampulla) cardiomyopathy. *Journal Of Cardiovascular Pharmacology*, 2003, 42 (Suppl. 1), s. S117-S119.
9. **Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Spiegelhalter, D. J. et al.:** Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1994, 24, s. 471-476.
10. **Akashi, Y. J., Nakazawa, K., Sakakibara, M. et al.:** The clinical features of takotsubo cardiomyopathy. *Q.J.M.*, 2003, 96, s. 563-573.
11. **Wittstein, I. S., Thiemann, D. R., Lima, J. A. et al.:** Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, s. 539-548.



12. **Kawai, S., Suzuki, H., Yamaguchi, H. et al.:** Ampulla cardiomyopathy ('Takotsubo' cardiomyopathy)—reversible left ventricular dysfunction: with ST segment elevation. *Jpn. Circ. J.*, 2000, 64, s. 156-159.
13. **Moriya, M., Mori, H., Suzuki, N. et al.:** Six-Month Follow-Up of Takotsubo Cardiomyopathy with I-123-Methyl-Iodophenyl Pentadecanoic Acid and I-123-Meta-Iodobenzyl-Guanidine Myocardial Scintigraphy. *Internal Medicine*, 2002, 41, s. 829-833.
14. **Owa, M., Aizawa, K., Urasawa, N.:** Emotional Stress-Induced 'Ampulla Cardiomyopathy' Discrepancy Between the Metabolic and Sympathetic Innervation Imaging Performed During the Recovery Course. *Jpn. Circ. J.*, 2001, 65, s. 349-352.
15. **Ueyama, T., Kasamatsu, K., Takuzo, H. et al.:** Emotional Stress Induces Transient Left Ventricular Hypocontraction in the Rat Via Activation of Cardiac Adrenoceptors A Possible Animal Model of 'Tako-Tsubo' Cardiomyopathy. *Circ. J.*, 2002, 66, s. 712-713.
16. **Matsuoka, H., Kawakami, H., Koyama, Y. et al.:** 'Takotsubo' cardiomyopathy with a significant pressure gradient in the left ventricle. *Heart Vessels*, 2000, 15, s. 203.
17. **Ueyama, T.:** Emotional stress induced tako-tsubo cardiomyopathy: Animal model and molecular mechanism. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2004, 1018, s. 437-444.
18. **Kurusu, S., Sato, H., Kawagoe, T. et al.:** Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am. Heart J.*, 2002, 143, s. 448-455.
19. **Abe, Y., Kondo, M., Matsuoka, R. et al.:** Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, 41, s. 737-742.
20. **Ako, J., Takenada, K., Uno, K. et al.:** Reversible Left Ventricular Systolic Dysfunction- Reversibility of Coronary Microvascular Abnormality. *Jpn. Heart J.*, 2001, 42, s. 355-363.
21. **Sharkey, S. W., Lesser, J. R., Andrey, G. et al.:** Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women in United States. *Circulation*, 2005, 111, s. 472-479.
22. **Haghi, D., Fluechter, S., Suselbeck, T. et al.:** Takotsubo cardiomyopathy (acute left ventricular apical ballooning syndrome) occurring in the intensive care unit. *Intensive Care Med.*, 2006, 32, s. 1069-1074.
23. **Alpert, J. S., Thygesen, K., Antman, E., Bassand, J. P.:** Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36, s. 959-969.

### Pozice pozitronové emisní tomografie v hodnocení terapie maligních nádorů

V posledních letech doznala pozitronová emisní tomografie (PET) v onkologii značného rozmachu. Jako tracer se většinou používá  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukóza ( $^{18}\text{F}$ -FDG). Význam PET v onkologii byl posílen vývojem technicky dokonalejších scannerů druhé generace s lepší senzitivitou a rozlišovací schopností. Další zlepšení představuje kombinace s CT scannerem jakožto tzv. PET-CT. Zvýšené vychytávání traceru je podmíněno zvýšenou spotřebou glukózy nádorem, což dokládá například zvýšená exprese transportních proteinů pro glukózu. Na rozdíl od konvenčních zobrazovacích metod, které mapují strukturální vlastnosti neoplazie, hodnotí PET funkční či metabolické charakteristiky nádorové tkáně. Zvýšené vychytávání traceru pozorujeme u karcinomu plic, tlustého střeva, hlavy a krku, prsu, ovaria, dále u melanomu a většiny typů lymfomů. Nekonzistentní vychytávání bývá u tumorů štítné žlázy, varlat, karcinomu ledvin, hepatocelulárního karcinomu, u sarkomů a neuroendokrinních nádorů či u karcinomu prostaty.

PET lze užít v diagnostice maligních nádorů, k jejich stagingu, restagingu a hodnocení

odpovědi na léčbu. Užití PET pro **restaging** je například v USA schváleno pro karcinomy prsu, jícnu, hlavy a krku a pro kolorektální karcinom, nemalobuněčný karcinom plic a pro melanom a lymfomy. Studie v letech 1993–2000 prokázaly, že PET při průkazu perzistence či recidivy nádoru (lokoregionální či vzdálené) vykazoval senzitivitu 80–95 %, specificitu 75–90 % a přesnost 80–90 %. Je třeba vzít v úvahu, že PET pro restaging lze použít po chemoterapii, chemoimunoterapii a chemohormonální terapii asi za 4 týdny, kdežto po aktinoterapii za 2 až 3 měsíce, neboť zánětlivé změny v ozářené tkáni by mohly vést k falešně pozitivně nálezů.

Dále PET umožňuje **monitorování odpovědi** na léčbu. Například u karcinomu prsu je u podskupiny tumorů odpovídajících na chemoterapii zaznamenáván pokles vychytávání  $^{18}\text{F}$ -FDG již po prvním cyklu chemoterapie nebo chemohormonální terapie, u non-respondentů naopak pokles nenastává, nebo je velmi malý. Tento efekt byl pozorován i u karcinomu hlavy a krku, jícnu, tlustého střeva a u lymfomů. Některé studie prokázaly dobrou korelaci mezi poklesem vychytávání traceru a prodloužením celkového přežití či přežití bez progresu.

Další význam PET spočívá v možnosti rozlišovat mezi viabilní nádorovou tkání a nekrotic-

kou nebo fibrózní tkání vzniklou jako důsledek léčby. Je to významné například u lymfomů nebo testikulárních maligních nádorů, ale i např. karcinomů hlavy a krku. Dále metoda usnadňuje průkaz recidivy u klinicky asymptomatických pacientů, což přesvědčivě doložilo několik studií. Přes význam PET v restagingu, existují problémy v podobě falešně pozitivních nálezů. Důvodem falešné pozitivivity jsou různé fyziologické procesy a stavy, jako je přítomnost hnědého tuku, menstruační cyklus a dále některé zánětlivé procesy, jako jsou pneumonie, sarkoidóza či histoplazmóza.

Efektivní radiační dávka u PET scannu je relativně malá, neboť představuje asi 10 mSv. Například CT hrudníku představuje dávku 8 mSv. Efektivní dávka u PET-CT je asi 20 mSv, což je dáno provedením celotělového CT prováděného ve spojení s PET. Potenciální benefit z restagingu převyšuje potenciální riziko z těchto dávek záření.

#### Literatura:

**Juweid, M. E., Cheson, B. D.:** Positron Emission Tomography and Assessment of Cancer Therapy. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, s. 496 až 507.

O. Louthan



## PŮVODNÍ PRÁCE

# Zdravotní a psychosociální aspekty kvality života nemocných s akutní myeloidní leukémií po autologní transplantaci periferních kmenových buněk

<sup>1,2</sup>Slováček L., <sup>3</sup>Slováčková B., <sup>1,2</sup>Jebavý L.

<sup>1</sup>Katedra válečného lékařství, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

<sup>2</sup>II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie FN a LF UK, Hradec Králové

<sup>3</sup>Psychiatrická klinika FN, Hradec Králové

## ABSTRAKT

**Východisko.** Transplantace krvetvorných buněk je specifická léčebná metoda užívaná nejen v léčbě hematologických malignit a solidních tumorů, ale i v léčbě nenádorových onemocnění. Podobně jako jiné léčebné metody i transplantace krvetvorných buněk ovlivňuje další průběh onemocnění, a tím i kvalitu života nemocného. Autoři ve své transverzální studii s 12 dospělými pacienty s akutní myeloidní leukémií po autologní transplantaci periferních kmenových buněk na Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové analyzovali vliv vybraných zdravotních a psychosociálních aspektů na kvalitu života u této skupiny nemocných.

**Metody a výsledky.** Metodikou European Quality of Life Questionnaire EQ-5D je hodnocena kvalita života v závislosti na věku, pohlaví, úrovni vzdělání, polymorbiditě, religiozitě, rodinném stavu, abusu kouření a časovém odstupu od provedení transplantace. Výsledky prezentují statisticky významnou závislost kvality života nemocných na věku, religiozitě, abúzu kouření, úrovni vzdělání a polymorbiditě. Vliv ostatních aspektů se jako statistický významný neprokázal.

**Závěry.** Globální kvalita života nemocných s akutní myeloidní leukémií po autologní transplantaci periferních kmenových buněk na Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky FN a LF UK v Hradci Králové je na velmi dobré úrovni, o čemž vypovídají i průměrné hodnoty EQ-5D skóre (75,1 %) a EQ-5D VAS (67,5 %).

**Klíčová slova:** kvalita života, akutní myeloidní leukémie, transplantace krvetvorných buněk, dotazníky kvality života.

## ABSTRACT

*Slováček, L., Slováčková, B., Jebavý, L.: Healthy and Psychosocial Aspects of Quality of Life in Patients Undergoing Autologous Progenitor Stem Cell Transplantation*

**Background.** The haematopoietic stem cell transplantation is a specific therapy used not only for the treatment of haematological diseases, but also for the treatment of the solid tumours and some of the non-malignant diseases. The haematopoietic stem cell transplantation has an influence on the course of the disease and the quality of life as any other curative method. The authors explore the quality of life in 12 adult patients with acute myeloid leukaemia undergoing autologous progenitor stem cell transplantation at the Department of Clinical Haematology of the 2nd Department of Internal Medicine of Charles University Hospital in Hradec Králové.

**Methods and Results.** The European Quality of Life Questionnaire EQ-5D was used in evaluating effects of the selected healthy and psychosocial aspects on the quality of life (age, sex, level of education, religion, smoking abuse, polymorbidity, marital status and lapse time from transplantation). The results show that quality of life significantly depends on the age, level of education, smoking abuse, religion and polymorbidity. Effects of other aspects on the quality of life were not revealed.

**Conclusions.** The global quality of life in our adult patients with acute myeloid leukaemia undergoing autologous progenitor stem cell transplantation at the Department of Clinical Haematology of 2nd Department of Internal Medicine of Charles University Hospital in Hradec Králové is on greatly good level (mean EQ-5D score was 75,1 % and mean EQ-5D VAS was 67,5 %).

**Key words:** quality of life, acute myeloid leukaemia, haematopoietic stem cell transplantation, quality of life questionnaire.

*Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 949–952.*

Transplantace krvetvorných buněk (TKB) je moderní léčebnou modalitou v biomodulační protinádorové terapii hematologických malignit a solidních tumorů, využívána je i v terapii nenádorových a hereditárních onemocnění (1–3). TKB je členěna na transplantaci kostní dřeně, transplantaci kmenových (progenitorových) buněk a transplantaci pupečnickové krve (1). Z hlediska dárce je rozlišována transplantace syngenní (dárce je jednovaječné dvojče),

alogenní (příbuzenská – HLA kompatibilní sourozenec či rodič, nepříbuzenská – HLA kompatibilní dárce) a autologní transplantace (dárce je samotný pacient) (1, 2). Podstatou transplantace krvetvorných buněk je náhrada patologické kostní dřeně nemocného obsahující nádorové buňky krvetvornými buňkami od zdravého dárce a obnova krvetvorby poškozené/zničené intenzivní protinádorovou léčbou (1, 2).

Mjr. MUDr. Ladislav Slováček  
500 01 Hradec Králové 1, Třebešská 1575  
fax: +420 495 834 520, e-mail: ladislav.slovacek@seznam.cz

Samotný proces transplantace je však pro pacienta značně náročný, a to z řady důvodů. Nejzávažnějšími jsou nežádoucí účinky systémové chemoterapie, opakované invazivní výkony – kanylace periferních a centrálních žil, diagnostické aspirace kostní dřevě apod. (2). U mužů odběr a kryokonzervace spermatu z důvodu možného poškození reprodukčních orgánů intenzivní protinádorovou léčbou (přechodná či trvalá neplodnost), u mladších žen substituční hormonální terapie (2, 3). Jedním z dalších důvodů je několikátý denní izolace pacienta ve sterilním boxu z důvodu zvýšené náchylnosti k oportunním infekcím (bakteriální, virové, mykotické, mykoplazmové apod.) v důsledku dřevěné toxicity vyvolané vysokodávkovanou chemoterapií. Vedle těchto projevů je pacient zatížen i projevy tzv. mimodřevěné toxicity vysokodávkované chemoterapie (mukozitida, gastroenteritida, dermatitida, alveolitida, projevy neurotoxicity a kardiotoxicity). Obávanou komplikací u alogenně transplantovaných pacientů (od příbuzného či nepřibuzného dárce) je akutní a chronická reakce štěpu proti hostiteli (Graft Versus Host Disease – GVHD) (2). Akutní GVHD postihuje zejména játra, sliznici gastrointestinálního traktu a kůži. Těžké formy mohou být smrtelné (2). Chronická forma GVHD postihuje především gastrointestinální trakt a kůži. Pacienta může i invalidizovat (2, 3). K výčtu možných rizik a komplikací je nezbytné zmínit i to, že vysokodávkovaná chemoterapie s následnou transplantací krvetvorných buněk nemusí vždy poskytnout stoprocentní záruku, že všechny nádorové buňky budou eliminovány. Hovoří se pak o tzv. relapsu původního onemocnění (2). Jedním z možných léčebných postupů může být i opakovaná vysokodávkovaná chemoterapie s další transplantací krvetvorných buněk (2, 3). Podobně jako jiné léčebné metody i TKB ovlivňuje další průběh onemocnění, a tím i kvalitu života nemocného.

**Kvalita života nemocného** je subjektivní veličinou, kterou lze obecně definovat jako „subjektivní posouzení vlastní životní situace“ (4). Definice kvality života nemocného vychází z koncepčního modelu kvality života, který je dán 4 dimenzemi plnohodnotného života jedince: 1. fyzický stav, 2. psychický stav a psychologické aspekty, 3. sociální stav, 4. spirituální aspekty (5, 6). Na kvalitu života nemocných je nahlíženo jako na více-rozměrnou veličinu zahrnující nejen pocit fyzického zdraví a nepřítomnost symptomů onemocnění či léčby, ale v globálním pohledu též psychickou kondici, společenské uplatnění, náboženské a ekonomické aspekty apod. (5–7). Hodnocení kvality života je prováděno dotazníky, generickými a specifickými (4, 5). Generické dotazníky všeobecně hodnotí celkový stav nemocného bez ohledu na dané onemocnění. Specifické dotazníky jsou koncipovány pro hodnocení celkového stavu nemocného nebo specifického aspektu kvality života (např. bolest, únava apod.). Se specifickými dotazníky jsou často užívány tzv. moduly zaměřené na specifické symptomy a obtíže u daného typu onemocnění (4–6).

Studie má 2 hlavní cíle:

analyzovat vliv vybraných zdravotních a psychosociálních aspektů na kvalitu života dospělých nemocných s akutní myeloidní leukémií (AML) po autologní transplantaci periferních kmenových buněk (autoTPKB) na Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky FN a LF UK v Hradci Králové;

zhodnotit globální kvalitu života dospělých nemocných s AML po autoTPKB na Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky FN a LF UK v Hradci Králové.

## TYP STUDIE, SBĚR DAT

Jedná se o studii lokální, transversální, retrospektivní a deskriptivní. Data byla získána v průběhu roku 2004 (od 1. září 2004 do

31. prosince 2004) od 12 dospělých pacientů s AML po autoTPKB na Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky FN a LF UK v Hradci Králové. Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

### Charakteristika souboru

Celkový počet dospělých nemocných s AML po autoTPKB na Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky FN a LF UK v Hradci Králové v letech 2001–2003 byl 31. Počet zemřelých nemocných byl 7, počet retransplantovaných nemocných byl 5. Počet nemocných k otestování byl 19. Počet respondentů byl 12. Věkový medián všech respondentů byl 47,5 roku. Počet mužů byl 7, počet žen byl 5.

### Nástroje

K hodnocení kvality života u dospělých nemocných s AML po autoTPKB byla použita česká verze mezinárodního generického dotazníku European Quality of Life Questionnaire – Version EQ-5D (Euro Qol EQ-5D) (4, 8, 9). Dotazník hodnotí 2 ukazatele, objektivní a subjektivní. Objektivní ukazatel zahrnuje 5 dimenzí kvality života: pohyblivost, sebeobsluhu, obvyklou činnost, bolest/obtíže, úzkost/depresi. Ke každé otázce jsou nabídnuty tři stupně odpovědí vyjadřující stupeň obtíží (bez obtíží, mírné obtíže, těžké obtíže). Celkem vzniká 243 (3<sup>5</sup>) kombinací zdravotního stavu. Výstupem je EQ-5D skóre (dimenze kvality života) nabývající hodnot 0–1 (0 – nejhorší zdravotní stav, 1 – nejlepší zdravotní stav). Subjektivní ukazatel zahrnuje vizuální analogovou škálu (hodnota 100 – nejlepší zdravotní stav, hodnota 0 – nejhorší stav), respondent vyznačí svůj subjektivně vnímaný zdravotní stav na stupnici tzv. termometru. Výstupem je EQ-5D VAS (subjektivní zdravotní stav) nabývající hodnot 0–100.

### Způsob předložení dotazníku kvality života

Dotazníky kvality života Euro Qol EQ-5D s průvodním dopisem vysvětlující danou akci a s ofrankovanou obálkou byly zaslány na adresu pacientů. Návratnost dotazníků byla 63 % (od 12 pacientů). Hodnotitelných dotazníků bylo 100 %.

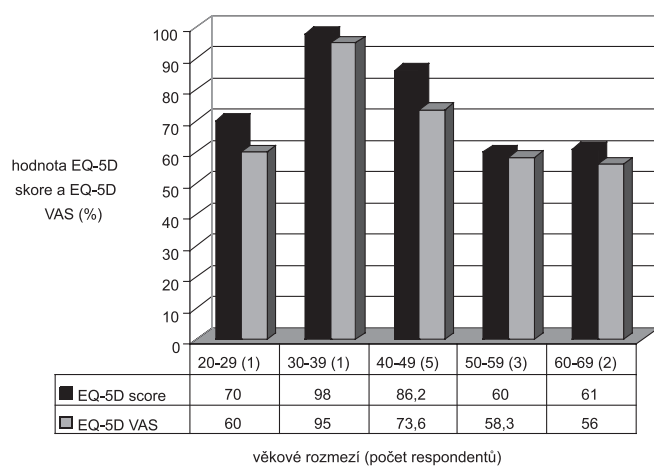
### Statistická analýza dat

Pro celý soubor respondentů byly stanoveny základní statistické charakteristiky (průměrná hodnota, směrodatná odchylka, střední chyba průměru, minimální a maximální hodnota). Vyhodnocení dotazníků kvality života EuroQol EQ-5D bylo provedeno deskriptivní analýzou – v souladu s metodikou European Quality of Life Group.

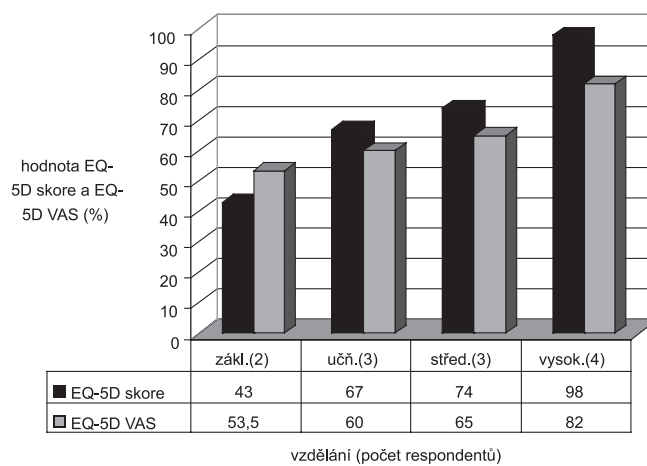
Nezávisle proměnnými byly věk, pohlaví, úroveň vzdělání, rodinný stav, religiozita, polymorbidita, abúzus kouření (nikotinizmus) a časový odstup od provedení autoTPKB. Závisle proměnnými byly EQ-5D skóre (dimenze kvality života) a EQ-5D VAS (subjektivní zdravotní stav). Hladina statistické významnosti byla zvolena 5%. V textu je uváděna jako hodnota „p“. Ke komplexnímu vyhodnocení získaných dat byla použita analýza rozptylu ANOVA. Komplexní statistické zpracování dat bylo provedeno softwarem StatSoft STATISTICA Base Version 7,1.

## VÝSLEDKY

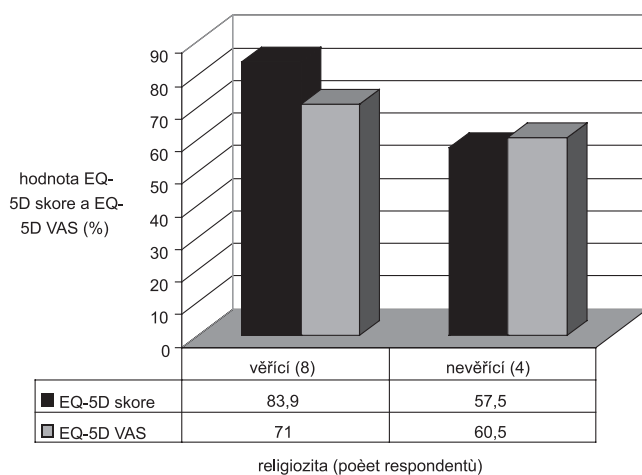
Z výše uvedených aspektů jsme prokázali statisticky velmi významný vztah mezi kvalitou života (EQ-5D skóre a EQ-5D VAS) a věkem ( $p < 0,01$ ), statisticky významný vztah mezi kvalitou života (EQ-5D skóre a EQ-5D VAS) a religiozitou ( $p < 0,05$ ), statisticky velmi významný vztah mezi kvalitou života (EQ-5D skóre a EQ-5D VAS) a abúzem kouření (nikotinizmem) ( $p < 0,01$ ) a statisticky významný vztah mezi kvalitou života (EQ-5D skóre a EQ-5D VAS) a úrovní vzdělání a polymorbiditou (v obou případech  $p < 0,05$ ) (grafy 1–5). S přibývajícím věkem a počtem přidružených onemocnění je signifikantně nižší kvalita života. Věřící nemocní mají vyšší kvalitu života v porovnání s nemocnými bez náboženského vyznání. Nižší kvalita života byla zaznamenána u kuřáků. Vyšší kvalita života byla zaznamenána u nemocných se středoškolským a vysoko-



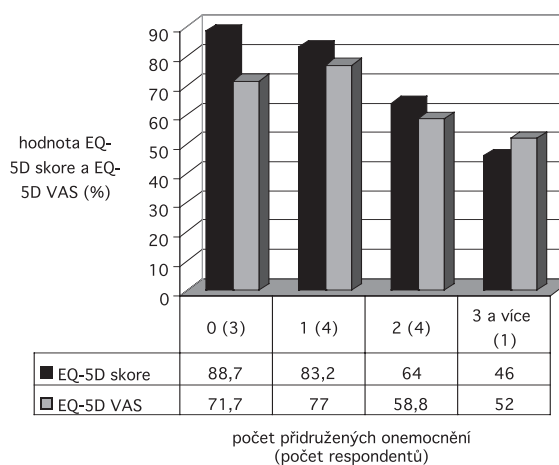
**Graf 1.** Porovnání průměrných hodnot EQ-5D skóre a EQ-5D VAS v závislosti na věku (N=12, p<0,01).



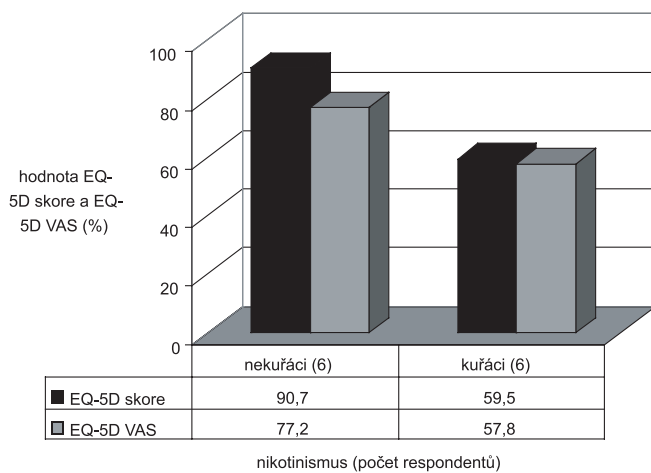
**Graf 4.** Porovnání průměrných hodnot EQ-5D skóre a EQ-5D VAS v závislosti na úrovni vzdělání (N=12, p<0,05)



**Graf 2.** Porovnání průměrných hodnot EQ-5D skóre a EQ-5D VAS v závislosti na religiozitě (N=12, p<0,05)



**Graf 5.** Porovnání průměrných hodnot EQ-5D skóre a EQ-5D VAS v závislosti na počtu přidružených onemocnění (polymorbiditě) (N=12, p<0,05)



**Graf 3.** Porovnání průměrných hodnot EQ-5D skóre a EQ-5D VAS v závislosti na abúzu kouření (nikotinizmu) (N=12, p<0,01)

školským vzděláním. Globální kvalita života dospělých nemocných s AML po autoTPKB na Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky FN a LF UK v Hradci Králové je na velmi dobré úrovni, o čemž vypovídají i průměrné hodnoty EQ-5D skóre (75,1 %) a EQ-5D VAS (67,5 %).

## DISKUZE

Z výsledků naší studie vyplývají následující závěry. Průměrná hodnota dimenze kvality života (průměrná hodnota EQ-5D skóre byla 75,1 %) a průměrná hodnota subjektivního zdravotního stavu (průměrná hodnota EQ-5D VAS byla 67,5 %) potvrzují velmi dobrou úroveň kvality života dospělých nemocných s AML po autoTPKB. Kvalita života nemocných s AML po autoTPKB signifikantně klesá s přibývajícím věkem a počtem přidružených onemocnění. Statisticky signifikantní nárůst kvality života byl zaznamenán u věřících nemocných. Statisticky signifikantní pokles kvality života byl zaznamenán u kuřáků a statisticky signifikantní nárůst kvality života byl zaznamenán u nemocných se středoškolským a vysokoškolským vzděláním.

Vysvětlení k těmto výsledkům může být několik. Jedno vidíme v tom, že s přibývajícím věkem obvykle narůstá počet přidružených onemocnění, přičemž klesá celková fyzická, ale i psychická kondice nemocných, odrážející se v nižší úrovni globální kvality života či jejich jednotlivých dimenzí. Současně lze poukázat i na to, že s přibývajícím věkem koreluje narůstající celková únava a emoční obtíže snižující úroveň kvality života (10). Vedle věku snižuje významně kvalitu života nemocných polymorbidita. Polymorbidita je obvykle spjata s většími fyzickými obtížemi, zvýšenou nemocností, psychickými obtížemi, zejména pak emoční labilitou, sexuálními problémy a poruchami spánku (4, 10). Dalším

aspektem negativně ovlivňující kvalitu života nemocných je abúzus kouření (nikotinizmus). Obecně je známo, že kouření způsobuje mnoho zdravotních problémů, které sice nemusí být v mnoha případech smrtelné, významně však negativně ovlivňují kvalitu života nemocných. Významnými aspekty pozitivně ovlivňujícími kvalitu života nemocných jsou religiozita (náboženské vyznání) a úroveň vzdělání. Věřící nemocní vykazují vyšší úroveň kvality života v porovnání s nemocnými bez náboženského vyznání. „Opravdová“ kvalita života souvisí s duchovním růstem člověka (11). Jde tu o skutečné vnitřní bohatství, které nikdo nikomu nemůže dát, ani vzít. V neposlední řadě jde o hodnoty tvůrčí, zážitkové a zejména pak postojové, které křesťanská tradice nazývá ctnostmi (11). Uvedené změny mnohdy obnáší upuštění od nejrůznějších aktivit včetně zájmů a zálib (4, 12). Nemocní s vyšší úrovní vzdělání – středoškolské a vysokoškolské – vykazují vyšší úroveň kvality života v porovnání s nemocnými s úrovní vzdělání nižší – základní a učňovské. Lze se pouze domnívat, že vyšší úroveň vzdělání umožňuje těmto nemocným snazší informovanost a zejména pak porozumění k problematice daného onemocnění, jeho diagnostiky a možností léčebné intervence včetně TKB. V neposlední řadě se vyšší úroveň vzdělání podílí na zlepšení compliance mezi lékařem a pacientem (4).

### ZÁVĚR

V klinické medicínské praxi je běžné posuzovat zdravotní stav pacienta a úspěšnost jakékoliv léčebné intervence pouze v jedné medicínské rovině – pomocí somatických, laboratorních a zobrazovacích markerů. Trendem moderní klinické medicíny je však posuzovat zdravotní stav pacienta komplexněji, za pomoci i dalších aspektů (4). Více dimenzionální měřítko k posouzení celé řady životních aspektů (zdravotních, psychosociálních, spirituálních apod.) představuje kvalita života a její jednotlivé dimenze. Různé aspekty mohou být v různé fázi onemocnění a jeho léčby rozdílně zasaženy (4, 12). Tyto zcela zásadní informace nás – lékaře a ošetřující zdravotnický personál – obohacují o potřebách pacienta, a mohou tak významně přispět ke zkvalitnění péče o něj. Také nám mohou odhalit mechanismy, které modifikují vznik a průběh onemocnění u daného pacienta. V zahraničí jsou v problematice transplantologie krvetvorných buněk velmi dobré zkušenosti s tzv. „Quality of Life Team“ (4). Tyto týmy jsou personálně obsazeny lékařem – hematologem/klinickým onkologem, středním a vyšším zdravotnickým personálem edukovaným v problematice kvality života nemocných léčených TKB, klinickým psychologem, psychoterapeutem, sociálním pracovníkem a data managerem. Důvodem, proč zřizovat tyto speciální týmy je, že péči o nemocného a jeho rodinu je připravováno prostředí, do kterého se nemocný vrací po proběhlé – psychicky a fyzicky náročné – TKB a které ovlivňuje jeho adaptaci (13).

Vzhledem k tomu, že konzistentní data k problematice kvality života ve vztahu k autoTPKB chybí, jsou předloženy výsledky naší studie ojedinělým sledováním v České republice. Do budoucna bychom rádi navázali na tuto studii prospektivní studií longitudinálního charakteru umožňující posoudit změny v kvalitě života nemocných v časovém odstupu, tj. předtransplantační, peritransplantační a posttransplantační období. V neposlední řadě bychom rádi zhodnotili kvalitu života nemocných po alogenní (příbuzenské či nepřibuzenské) TPKB.

### LIMITACE STUDIE

Jsme si vědomi, že naše studie je limitována několika zásadními faktory:

1. Transverzální typ studie nás informuje pouze o stávajícím stavu kvality života našich dospělých pacientů s AML po autoTPKB. Neukazuje vývojový trend, tj. změnu kvality života nemocných s AML po autoTPKB v časovém odstupu od jejího provedení.

2. Studie se zabývá vlivem pouze vybraných zdravotních a psychosociálních aspektů na kvalitu života. Několik dalších aspektů by bylo možno doplnit (např. typ předtransplantačního přípravného režimu, příslušné charakteristiky jednotlivých onemocnění, doba přijetí transplantátu, depresivní a anxiózní symptomatika, sexuální dysfunkce apod.). Volili jsme však ty aspekty, které byli pacienti schopni a ochotni v retrospektivně a anonymně prováděné studii poskytnout.

3. Jde o malý soubor našich respondentů s AML po autoTPKB. Jeho velikost je ovlivněna spektrem pacientů léčených – transplantovaných na našem transplantačním oddělení.

### Zkratky

AML	– akutní myeloidní leukémie
AutoTPKB	– autologní transplantace periferních kmenových buněk
EuroQol EQ-5D	– European Quality of Life Questionnaire – Version EQ-5D
EQ-5D skóre	– dimenze kvality života
EQ-5d VAS	– subjektivní zdravotní stav
GVHD	– Graft Versus Host Disease
HLA systém	– systém histokompatibilních antigenů
TKB	– transplantace krvetvorných buněk

### LITERATURA

1. **Anděl, M., Gregor, P., Horák, J. et al.:** Vnitřní lékařství. IIIb díl – hematologie. Praha, Galén, 2001, s. 138-141.
2. **Atkinson, K. et al.:** The BMT Data Book: A Manual for Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation. Cambridge University Press, 1998, 582 s.
3. **Giralt, S., Slavin, S.:** New Frontiers in Cancer Therapy: Non-Myeloablative Stem Cell Transplantation (NST). Darwin Scientific Publishing, 2000, 159 s.
4. **Slováček, L., Slováčková, B., Jebavý, L.:** Qlobal Quality of Life in Patients Who Underwent the Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Finding from Transversal and Retrospective Study. *Exp Oncol.*, 2005, 27, s. 238-242.
5. **Grant, M., Ferrell, B., Schmidt, G. M. et al.:** Measurement of quality of life in bone marrow transplant survivors. *Qual. Life Res.*, 1992, 1, s. 375-384.
6. **Ferrell, B. R., Grant, M. M.:** Quality of Life Scale: Bone Marrow Transplant. In.: *Quality of Life from Nursing and Patient Perspectives: Theory, Research, Practice.* Jones and Bartlett Publishers, 2<sup>nd</sup> Edition, 2003, 582 s.
7. **Klener, P. et al.:** Klinická onkologie. Praha, Galén, 2002, s. 231-237.
8. **The EuroQol Group.:** EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*, 1990, 16, s. 199-208.
9. **Badia, X., Herdman, M., Schiaffino, A.:** Determining correspondence between scores on the EQ-5D „thermometer“ and a 5-point categorical rating scale. *Medical Care*, 1999, 37, s. 671-677.
10. **Edman, L., Larsen, J., Hagglund, H., Gardulf, A.:** Health-related quality of life, symptom distress and sense of coherence in adult survivors of allogeneic stem-cell transplantation. *Eur. J. Cancer Care*, 2001, 10, s. 124-130.
11. **Pospíšilová, L. J.:** Úvod do spirituality. Studijní skriptum. Institut Františkánských studií. Praha – Olomouc, 2004, s. 44-45.
12. **Slováček, L., Slováčková, B., Jebavý, L. et al.:** Retrospective Assessment of the Global Quality of Life of Patients with Acute Myeloid Leukemia after HSCT from Nurses Perspectives: finding from a cross-sectional and retrospective study. *Haematol. – Hematol. J.* 2006, 91, s. 402.
13. **Mesanyová, M., Šimek, J.:** Transplantace kostní dřeně z pohledu pacienta. *Prakt. Lék.*, 2004, 84, s. 536-540.



## KOMENTÁŘ

## K článku autorů Slováček L., Slováčková B., Jebavý L. „Zdravotní a psychosociální aspekty kvality života nemocných s akutní myeloidní leukémií po autologní transplantaci periferních kmenových buněk“

René Descartes doporučil před několika staletími vznikající medicínské vědě, aby ponechala duši v kompetenci filozofie a církve, která ji mimochodem ze své kompetence rozhodně nehodlala uvolnit, aby pro své potřeby pojednávala člověka jako „rozumný stroj“ (tehdy velmi populární termín, asi jako dnes počítač páté generace), a tak položil filozofický základ **biomedicínského modelu**. Vědecké základy přičinil Rudolf Virchow, který roku 1858 definoval nemoc jako poruchu buněk, tkání a orgánů a z ní vyplývající poruchu funkce, která se projeví jako příznaky. Již profesor Josef Thomayer však věděl, že „*Lékař učí se znáti hlavně takové známky nemoci, jaké jsou po stránce diagnostické a terapeutické nejdůležitější ... zatímco ... nemocný posuzuje nemoc podle nesnází, jaké mu nemoc jeho způsobuje. Nemoc, třeba smrtelnou, nerespektuje, nepůsobí-li mu hrubších nesnází ...*“ (1). Kdybychom četli klasiky, nemuseli bychom čekat na to, až nám v 60. letech minulého století Amerika objeví rozdíl mezi **disease** a **illness**. Je totiž zásadní rozdíl mezi koncipováním téhož stavu oficiální medicínou a samotnými pacienty.

Zatímco „disease“ představuje medicínský pohled, představuje „illness“ (do češtiny ne zrovna nejšťastnějším způsobem přeložena jako „stonání“) subjektivní zkušenost konkrétního pacienta, jeho výkladové modely, jeho emoční i kognitivní vyhodnocení a z toho vyplývající přístup ke změněnému zdravotnímu stavu. Charakter **illness** bude často daleko podstatnější rozhodovat o vzniku, průběhu a konečném výsledku, a to zejména u chronicky probíhajících onemocnění, než parametry **disease**, přestože tato druhá entita je podložena výsledky medicíny založené na důkazech.

Snaha zařadit do somatické medicíny také psychosociální prvky byla ve větším měřítku vyjádřena v 30. letech minulého století prosazováním principů psychosomatické medicíny (Franz Alexander a Flanders Dunbarová), týkala se však jen omezeného okruhu nemocí a její radikální principy specificity a psychogeneze neobstály v konfrontaci s realitou. Nicméně otevřela dveře úvahám o podílu psychosociálních faktorů při vzniku, průběhu a vyústění nemocí a také obrátila větší pozornost k **pacientovi** jako jedinci než k **nemoci** jako medicínskému konstrukt.

Zakladatel „liaison psychiatrie“ (= integrace psychiatrie do somatické medicíny) G. L. Engel, formuloval v roce 1977 (2) požadavky a výhody nového paradigmatu medicíny – bio-psycho-sociálního modelu takto: „*Dnešní dominantní model choroby je biomedicínský a ve svém rámci neponechává žádný prostor pro sociální, psychologické a behaviorální dimenze průběhu nemoci (illness). Doporučený biopsychosociální model zaručuje program pro výzkum, racionální rámec pro výuku a projekt aktivit v reálném světě zdravotní péče.*“ Jak však ukazuje každodenní klinická zkušenost reflektovaná též některými úvahami vyslovenými u příležitosti výročí Engelovy hereze (3), myšlenky jsou to sice stále živé, ale praxí zřídka naplňované.

Navzdory této situaci se ale v posledních deseti letech stále častěji vynořují požadavky po rozšíření biopsychosociálního modelu o další rozměr, a to dimenzi spirituální (duchovní). Exponenciálně narůstá počet prací dokazujících, že spirituální zaměření vyjádřené většinou religiózní formou, může působit jako protektivní faktor. Historicky se k této skutečnosti vztahuje etymologie pojmu **placebo**. „Placebo“ bylo první slovo žalmu *Placebo Domini in regione vivorum*, který předzpěvovali ve špitálech mniši při udílení svátosti posledního pomazání (dnes svátost umírajících). Empirie ukázala, že po tomto náboženském rituálu se mnohým nemocným podstatně ulevilo, protože tímto způsobem prožitá duchovní jednota s Bohem působila na jejich zdravotní stav příznivě.

Spiritualita a religiozita se objevila jako významný prvek například u strategií zvládnání bolesti. Schwartzmanová et. al. (4) vyčlenila religiózně podmíněnou **naději a doufání** jako jeden z pěti zásadních faktorů a přiřadila mu pozitivní roli. V roce 1995 se uskutečnila v USA první větší konference na téma religiozita, spiritualita a zdraví. Od té doby startuje raketový nástup prací zaměřených na tuto problematiku.

Hledání souvislostí mezi spiritualitou, religiozitou a zdravotním stavem s sebou zatím nese mnoho metodických problémů. Především je to otázka definic. Za **religiozitu** je považován organizovaný systém víry, praktik a rituálů a symbolů vyjadřujících blízkost svatým a transcendentálním prvkům.

**Spiritualita** je naopak považována za osobní přístup k pochopení konečných otázek týkajících se smyslu života, možnosti jeho přesahu (transcendence), které mohou – ale nemusejí – souviset s rozvojem náboženských rituálů ve společenství. S touto nejasnou definicí se objevují i nejasnosti v interpretaci jednotlivých výsledků.

V komentované práci je to například uvedení poměru „věřících“ versus „nevěřících“, přičemž není zohledněno, zda věřící patří do skupiny „věřící, ale nepraktikující“ (spirituální) nebo do skupiny „věřící a praktikující“, kde se na vlivu na zdravotní stav může kromě víry podílet i řada dalších faktorů (modlitba jako psychická koncentrace, sociální podpora z obce spoluvěřících atd.). V literatuře pak je třeba rozlišit zásadně mezi studii týkajícími se nemocných v kritickém stavu (5) a těmi, které jsou zaměřeny na prevenci rizikového chování,

MUDr. Radkin Honzák  
Psychiatrická katedra IPVZ  
181 00 Praha 8, Ústavní 91  
Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK  
128 00 Praha 2, Albertov 7  
e-mail: honzak@prahapublishing.cz

mezi studii uskutečněnými v obecně religiózně laděném etniku (američtí černoši) a v sekulárně orientované společnosti (ateistická Austrálie).

Všeobecně se uvádí, že víra představuje přínos pro nemocné i personál. Jako každý přístup však má i svůj rub: Víra v to, že Bůh mě zavrhnul a související postoje může mít detrimetální vliv. Bohorovně předsevzetí věřících, že víra usnadní všechny strážně života a umírání, je nebezpečné. Připomeňme si to, že i Kristus se v Getsemanské zahradě „krví potil“, což nebylo způsobeno radostí z očekávání věcí příštích. Velmi rozumný přístup k tomuto problému zaujímá Burdová ve své publikaci *Křesťanská psychoterapie*, která vychází letos.

Ke komentované práci chci napsat: Je třeba uvítat jednu z prvních vlašťovek z této oblasti, navzdory tomu, že statistické výsledky nejsou nikterak oslňující. Navíc si vážím i odvahy autorů, ptát se pacientů na problematiku z této oblasti v době, kdy většina lékařů neví nic o citovém (natož sexuálním) životě svých pacientů.

## LITERATURA

1. **Thomayer, J.:** Úvod do drobné praxe lékařské. Praha, Bursík & Kohout, 1900, s. 1.
2. **Engel, G. L.:** The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*, 1977, 196, s. 129–136.
3. **Borrel-Carrio, F., Suchan, A. L., Epstein, R. M.:** The Biopsychosocial Model 25 Years Later: Principles, Practice, and Scientific Inquiry. *Annals of Family Medicine*, 2004, 2, s. 576–582.
4. **Schwartzman, L. C., Gwadry, F. G., Shapiro, A. P., Teasell, R. W.:** The factors of the coping strategies questionnaire. *Pain*, 1994, 57, s. 311–316.
5. **Sulmasy, D. P.:** Spiritual issues in the care of dying patients: „... it's okay between me and god“. *JAMA*, 2006, 296, s. 1385–1392.

## KNIHY

### Müller, L., Müller, A. (ed.): SLOVNÍK ANALYTICKÉ PSYCHOLOGIE

Praha, Portál, 2006, s. 526, cena 635 Kč.  
ISBN 80-7178-863-5.

Editory recenzovaného sborníku analytické (jungianské) psychologie jsou pravděpodobně blízcí příbuzní Lutz Müller (nar. 1949) a Anette Müllerová (nar. 1955), působící vedle své soukromé psychoterapeutické praxe také v Institutu C.G. Junga ve Stuttgartu. Na slovníku, jenž vznikl z iniciativy a v rámci Německé společnosti pro analytickou psychologii (DGPA), se podílelo ještě 62 kolegů a kolegů z německy mluvících zemí, převážně lékařů a psychologů. Našeho čtenáře může překvapit, že mnozí z nich mají současně psychoanalytickou a analyticko-psychologickou (jungianskou) léčebnou praxi, tedy i vzdělání a kompetenci v obou významných směrech hlubinné psychologie, jež jsou obvykle v západní Evropě považovány za komplementární.

Cílem slovníku, jak píší sami editoři v předmluvě, je „zprostředkovat první přiblížení, pouťavý úvod a fundovaný přehled komplexního Jungova díla a jeho moderních výkladů a dalšího rozvoje nejen přívržencům Jungovy psychologie, ale také všem, kteří se o ně opatrně a skepticky zajímají.“ Cíl se podařilo splnit a editoři předložili dílo, které si před zařazením do kni-

hovy se zájmem projde a také v něm bude později nacházet poučení každý, jemuž jsou psychologie a psychoterapie nějakým způsobem blízké. Analytická psychologie se totiž věnuje hlubinám „lidské duše“ a jejím projevům, jež nejsou vždy běžně srozumitelné. Na aktuálnost a užitečnost slovníku lze upozornit i větou, že „svět visí – a to obzvláště dnes – na tenké niti, a tou nití je lidská duše.“

Švýcarský lékař a psycholog C. G. Jung (1875–1961) patří vedle S. Freuda (1856–1939) a A. Adlera (1870–1937) mezi zakladatele hlubinné psychologie, tematizující psychické procesy, jež probíhají mimo sféru vědomí. Je zajímavé, že oblast nevědomí je v posledních letech „objevována“ i neurovědami. Pro analytickou psychologii je příznačný integrativní přístup a myšlení, čili spojování a utváření jednoty začleněním zkoumané skutečnosti, podle určitých pravidel, do vyššího celku. Integrace se dnes stala paradigmatickým pojmem a nedíváme se, neboť vychází z archetypové ideje sjednocení polarit v nový celek. Na vysvětlenou: Nauka o archetypech tvoří jádro analytické psychologie a obrazu člověka. Archetypy (např. matky, otce, dítěte) jsou geneticky zakotvené, interkulturálně shodné a evolucioně osvojené obecné dispozice lidské bytosti určitým způsobem myslet, prožívat a jednat. A v rozvíjení myšlenek analytické psychologie by bylo možné pokračovat ...

Slovník analytické psychologie obsahuje více než 500 hesel, jež jsou pečlivě zpracována

obvyklým způsobem – obsahují i křížové odkazy, ilustrace, doporučenou literaturu apod. Závěrem knihy nalezneme kompletní bibliografii C. G. Junga, základní doporučenou psychoterapeutickou literaturu většinou v německém jazyce, přehled odborných jungianských periodik, adresy internetových adres obsahujících seznamy zahraniční literatury analytické psychologie, dále pak seznam Jungova díla vydaného v češtině (zpravidla v Nakladatelství Tomáše Janečka v Brně) a ostatní díla analytické psychologie publikované v češtině. Škoda jen, že zde postrádáme zmínku o samizdatových překladech Jungových prací vycházejících u nás před rokem 1989. Zcela na závěr knihy je pak slovník hesel.

**Slovník analytické psychologie by podle mého názoru měl obohatit příruční knihovnu každého psychologa a lékaře zaměřujícího se nejen o duševní život a jeho projevy, ale i o poruchy zdraví z pohledu evropské duchovní tradice. A co je důležité – kniha je také výborně přeložena! Nakladatelství Portál lze tak blahopřát nejen ke znamenitým překladatelům, nýbrž i k vydařenému a užitečnému publikaci, která spočinula na pultech našich knihkupců již 3 roky od jejího prvního vydání v německém nakladatelství Patmos Verlag v Düsseldorfu.**

*Jan Vymětal*  
128 00 Praha 2, Karlovo náměstí 40

## PŮVODNÍ PRÁCE

# Vír vlasů – geneticky vázaný jev při vyšetřování fenotypu praváctví a hemisferální dominance

Tichý J.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

## ABSTRAKT

**Východisko.** Význam normálního rozvoje hemisferální dominance pro vývoj jedince je dostatečně znám. Jedním z nevhodnějších testů fenotypu praváctví a laterality je mezinárodně málo známý postup podle Žlaba (1).

**Metody a výsledky.** V naší studii jsme ale použili jeden z nejvíce populárních dotazníků k zjišťování fenotypu praváctví–leváctví, a to dotazník edinburghský (2). Podle něj jsme vyšetřili 65 dětí ve věku kolem 10ti let ( $\pm 1$  rok) a utvořili 3 skupiny: a) čistých praváků ( $n=51$ ), b) čistých leváků ( $n=5$ ), splňujících 90–100 % příslušných odpovědí a c) skupinu s nevyjádřenou, smíšenou lateralitou (ambidextrů –  $n=9$ ). Dotazníkové vyšetření jsme doplnili objektivním testováním předpokládaného směru víru vlasů – u praváků ve směru hodinových ručiček, u leváků proti směru hodinových ručiček a několika dalšími testy, které jsme shledali jako spolehlivější, než jsou otevírání víčka či držení násady „dominantní“ rukou, uváděných v edinburghském dotazníku. Dále jsme vyšetřovali kloubní pasivitu (a svalový tonus) na končetinách – v zápěstí, v lokti, koleni a kotníku – za účelem stanovení mozečkové dominance: pravostranné u praváků a levostranné u leváků. Ve skupině čistých praváků jsme našli pravostranný vír vlasů u 23 z 25 chlapců, spolehlivě jsme mohli podobný nálezný vidět jen u 12 ze 26 dívek (nejspíše pro různou úpravu vlasů).

**Závěry.** Vyšetřování směru víru vlasů se zdá být obohacením pro rychlé klinické testování fenotypu a genotypu laterality.

**Klíčová slova:** vír vlasů, genotyp, pravorukost, levorukost, hemisferální dominance.

## ABSTRACT

*Tichý J.: Hair Whorl-A Genetically Bound Phenomenon in Testing of Right-handedness and Hemispheric Dominance*

**Background.** The importance of normal development of hemispheric dominance and its significance for the development of an individual is sufficiently known. The internationally not well known procedure according to Zlab (1) represents one of the most suitable examinations for right-handedness and laterality testing.

**Methods and Results.** In our study we used one of the most popular questionnaires for phenotype testing of handedness- Edinburgh's Inventory (2). According to this questionnaire we have examined 65 children 10 years of age ( $\pm$  one year), and classified them into 3 groups: a) pure right-handed ( $n=51$ ), b) pure left-handed ( $n=5$ ) (all have fulfilled +90–100% resp. –90–100% of answers on corresponding ten questions) and c) a group of mixed laterality-ambidextrous ( $n=9$ ). The questionnaire we have accomplished by means of objective testing of hair whorl direction presupposed clockwise in right-handed and counter clockwise in lefthanded. Some of other tests we used turn to be more reliable than lid opening and using a broom (upper hand) by „dominant“ hand used in Edinburgh's Handedness Inventory. We have examined also hand, elbow, knee and leg joints excursibility (enlarged passivity and/or diminished muscle tonus) to define cerebellar dominance: right cerebellar hemisphere in right-handed and left cerebellar hemisphere in left-handed. In the group of pure right-handers we found clockwise hair whorl in 23 of 25 boys. In girls (probably due to various hair combing) we found clockwise hair whorl only in 12 of 26 children.

**Conclusions.** Examination of the hair whorl direction seems to be enrichment for a quick clinical phenotype and genotype laterality testing.

**Key words:** hair whorl, genotype, right-handedness, left-handedness, hemispheric dominance.

Ti.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 955–958.

Normálnímu rozvoji a fyziologické dominanci hemisferální se věnovala řada autorů zejména v 60. a 70. letech minulého století. U nás to byla skupina kolem prof. Z. Matějčka (1). Způsob jejich objektivního vyšetřování laterality patří k k nejlepším, žel z jazykových a publikačních důvodů je ve světě prakticky neznámý na rozdíl od řady jiných, mezi které patří například postup podle stupně zručnosti (3) a v současnosti asi nejvíce používaný edinburghský dotazník (E).

Většina testů na laterality – zkratkově na praváctví, leváctví či smíšenou laterality (ambidextrii) – (4–7) je zaměřena na motoriku

a preferování horní končetiny, méně významně i na dolní končetinu (8). Je možné vybrat nekonečné množství úkonů, které má zkoumaná osoba provést – např. sepnutí rukou, tleskání, házení, mávání, pohrožení prstem, držení rakety, karet atd.

Testování dominance jednoho oka (1) představuje zvláštní funkční stav, přítomný i u obratlovců (9). Vzhledem k uspořádání zrakové dráhy, centrálního paprsku a zorných polí, pojednání o zrakové dominanci přesahuje rámec tohoto sdělení. Testování preference jednoho ucha je v současnosti využíváno daleko dokonaleji při vyšetřování dichotického slyšení, které jako neinvazivní postup

slouží ke stanovování hemisferální dominance pro řeč. Za zcela spolehlivý preoperační postup lze považovat krátkodobé vyřazení jedné hemisféry intrakarotickou aplikací anestetika (Wadův test – syndrom hemisferální diskonekce). Peroperačně je to elektrická kortikální stimulace. Těmto postupům se v našem krátkém sdělení nebudeme blíže věnovat.

Mezi další zkoušky námi zařazenými patří směr otáčení v prostoru. Podle zkušeností ze sportu nářadovci praváci provádějí obraty ve stoji o rukou doleva. Kola odbočmo na koni na šíř metají praváci rovněž doleva, na druhou stranu je musejí tvrdě nacvičovat. Rodinovo sousoší dokumentuje otáčení se a objímání se milenců směrem doleva.

Jak jsme uvedli, většina testů zjišťuje jen aktuální stav fenotypu pravo- či levorukosti na základě motoriky. O genotypu se můžeme informovat jen obtížně. V tomto předběžném sdělení se nebudeme podrobněji zabývat genetikou, která se zdá být pro čisté praváctví jasnější než genetikou čistého leváctví. Rodinná anamnéza nemusí být vždy přesná (mater certa, pater incertus).

To, že jsme si všimli, že vír vlasů je u leváků proti směru hodinových ručiček, je objevování již objeveného. Jelikož, pokud je nám známo, se ale v naší literatuře nikdo podrobněji touto otázkou nezabýval, rozhodli jsme se vyšetřit pro začátek menší počet školních dětí a sledovat u nich jednak vír vlasů, ale také některé další zkoušky na lateralitu.

## SOUBOR DĚTÍ A POUŽITÉ METODY

Šedesát pět dětí ve věku 10±1 rok starých jsme vyšetřili podle modifikovaného edinburského (E) dotazníku. Prvních deset otázek – převzatých z originálního E dotazníku – nám sloužilo k rozdělení této nevelké sestavy na čisté praváky a leváky, pokud skóre odpovědí bylo +90–100 % u praváků či –90–100 % u leváků. Ostatní vytvořili skupinu nevyjádřené lateralit („ambidextrů“). Dotazník jsme doplnili objektivním testováním víru vlasů

(předpokládáný vír u praváků je ve směru hodinových ručiček, u leváků proti směru hodinových ručiček, nebo je v oblasti parietálního kapilicia nepravidelný či asymetricky uložený. Za kontrolu otázek nám sloužily tyto objektivně kontrolovatelné testy: 1. uchopení násady košičky preferovanou rukou nahoře; 2. držení sirky při škrtání; 3. otevírání šroubového víčka lahvičky; 4. uchopení klíčku při otevírání zámku; 5. držení nitě při navlékání jehly; 6. přehazování dominantní rukou při vázání uzle a 7. pohled do monoskopu.

Kromě zjišťování víru vlasů jsme v rámci Hennerovy koncepce o zkřížené dominanci mozečkových hemisfér sledovali větší souhyby horní končetiny při chůzi na nedominantní končetině, zjišťovali pasivitu – exkurzibilitu (otázka svalového tonu) v kloubech ruky, lokte, kolena a nohy (větší na levostanných končetinách u praváků), testovali odrazovou nohu a nohu, na které děti poskakovaly, dále směr otáčení při zavřených očích ve stoje a otáčení při chůzi s otevřenými očima.

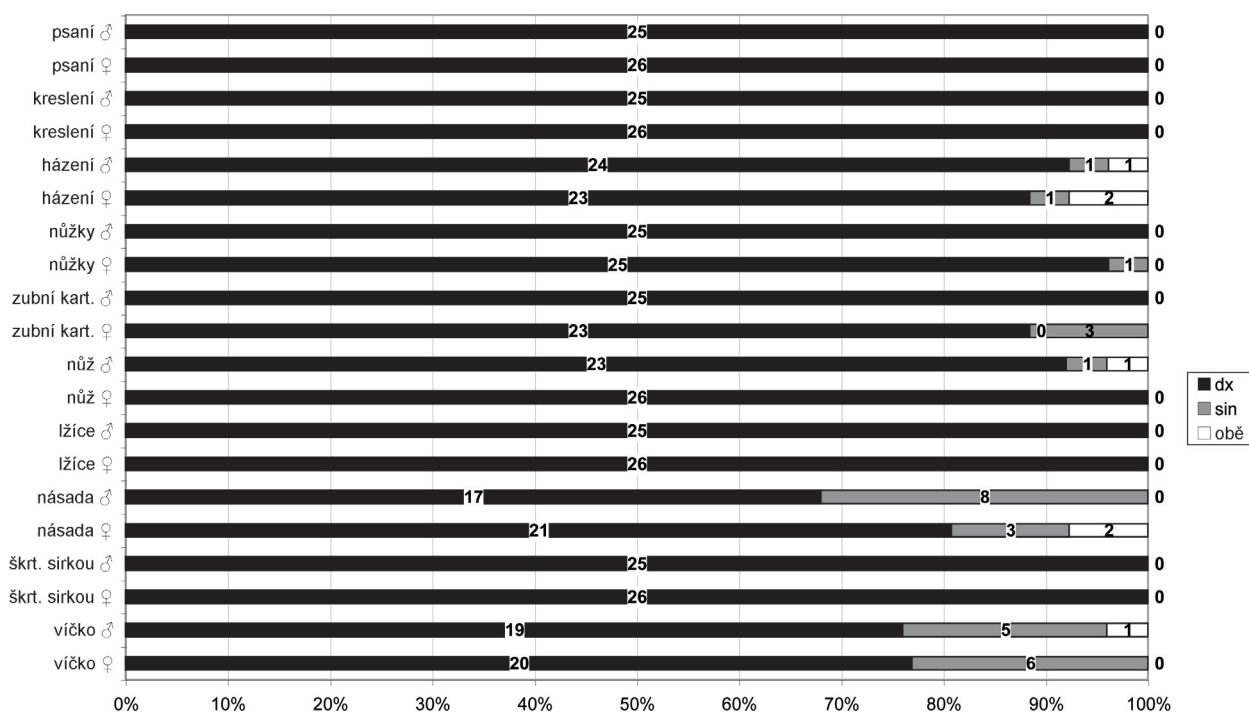
## VÝSLEDKY

Z celkového počtu 65 dětí bylo podle Edinburského dotazníku 25 čistých praváků – chlapců a 26 čistých pravaček. Validitu jednotlivých otázek E dotazníku ukazuje sloupcový graf 1.

Tabulka 1 ukazuje jednotlivé četnosti v námi testovaných zkouškách.

Jako 100% test se v naší malé sestavě ukázalo škrtání sirkou u chlapců i u dívek, další pořadí se poněkud lišilo: u chlapců v sestupném pořadí vír vlasů, uchopení klíče, pasivita ruky, lokte, kolen, nohy, držení nitě při navlékání, vázání uzle. Jen 2/3 a méně očekávaných odpovědí přinesly testy otevírání víčka, držení násady košičkem, synkinézy horní končetinou a jen poloviční pozitivní odpovědi přinesly testy otáčení v prostoru a užití odrazové nohy.

U děvčat již ze zmíněných důvodů úpravy vlasů jsme pravotočivý vír našli jen u 12 z 26 pravaček. Pozornost zasluhuje i výsledek testování dominance oka. Zatímco u chlapců pravé oko preferovalo 18 z 25 praváků, u děvčat 21 z 26 pravaček.



Z grafu je patrné, že nejčastější atypickou motorickou odpovědí – tj. levou rukou, eventuálně oběma u praváků – bylo u obou skupin držení násady (levou rukou nahoře) a otevírání víčka levou rukou, výjimečné házení a používání zubního kartáčku u dívek, nože a házení u chlapců.

**Graf 1.** Srovnání odpovědí dívek a chlapců na deset různých otázek Edinburského dotazníku u tzv. čistých praváků a čistých pravaček (90 % očekávaných odpovědí)



Tab. 1. Četnosti v testovaných zkouškách

	dx	sin	obě
víčko ♀	20	6	0
víčko ♂	19	5	1
škrt. sirkou ♀	26	0	0
škrt. sirkou ♂	25	0	0
násada ♀	21	3	2
násada ♂	17	8	0
lžice ♀	26	0	0
lžice ♂	25	0	0
nůž ♀	26	0	0
nůž ♂	23	1	1
zubní kart. ♀	23	0	3
zubní kart. ♂	25	0	0
nůžky ♀	25	1	0
nůžky ♂	25	0	0
házení ♀	23	1	2
házení ♂	24	1	1
kreslení ♀	26	0	0
kreslení ♂	25	0	0
psaní ♀	26	0	0
psaní ♂	25	0	0

## DISKUZE

V literatuře poslední doby nacházíme stále více prací na téma víru vlasů. Pozornost tomuto jevu ale věnovali již dříve antropologové (10), dermatologové (11, 12), neonatologové (13,14). Vírem vlasů u školáků se zabývali v roce 1989 Selakovic a Gavrilovic (15) a došli k výsledkům podobným našim, že totiž u děvčat se nepravdělný či špatně určitelný vír vlasů vyskytuje častěji.

Veterináři zjistili, že pravidelný vír na hlavě býků byl ve statisticky významné shodě s lepší plodností (16, 17).

Směr víru vlasů je dán geneticky (18, 19) a jeho nepravidelnosti mohou být spojeny s různými anomáliemi, například rozštěpy (20), homosexualitou (21).

Pro neurologia a neurochirurgia je podstatným zjištěním (22), že vír vlasů ve směru hodinových ručiček se shoduje s lokalizací řečových center v levé hemisféře, přítomné u 90 % jedinců všech populací. Proto se výzkum a testování hemisferální dominance pro lokalizaci řečových (symbolických) funkcí těší stále velké pozornosti a literatura o fMRI a dalších užívaných metodách je již téměř nepřehledná. Jistotu pro neurochirurgia přináší Wadův test a peroperačně pak přímá kortikální elektrostimulace v oblasti řečových struktur u pacienta při vědomí (23). Srovnání anatomických poměrů, asymetrie v planum temporale, dichotického slyšení a preference jedné končetiny zejména u leváků nejsou vždy v souladu (24). Studium cerebelární dominance je málo sledovanou záležitostí, u nás se jí kromě Henera věnoval Hrbek (25).

V tomto sdělení jsme se soustředili především na směr víru vlasů. Základ nervové soustavy a její vývoj z ektodermu, stejně jako kůže a vlasaté části hlavy, jsou geneticky vázané. Způsob dědičnosti praváctví a leváctví, který se asi liší, není dobře znám. Pátrání po genu pravorukosti a levorukosti bylo přirovnáno k hledání jehly v kupce sena (26). Při studiu embryonální kůry pomocí sériové analýzy genové exprese autoři verifikovali 27 různých genů (28). Vysvětlením nejrůznějších poruch spojených s lateralitou je komplexní polymorfismus (29). Podle Klara (30) jde o jeden gen o dvou alelách. Složitost problematiky dokládají studia u jednovaječných dvojčat, diskordantních v pravo- či levorukosti (30, 31). Zajímavý problém představuje tzv. zraková dominance – preference jednoho oka. Zdá se, že je jiná u dívek a u chlapců. Podle literatury se vysky-

tuje u opic, hlodavců, některých ptáků a byla i anatomicky prokázána tvorbou sloupců (columns) ve IV. vrstvě zrakové kůry (V 1) v přední area striata (32). Podle některých údajů jde o záležitost funkční s druhotnou odezvou v zrakovém terminálu (33). Otázce oční dominance a dominanci cerebelární bychom se rádi věnovali na jiném místě. Hemisferální dominanci a poruchám muzie a její komplexní lokalizaci v obou hemisférách se chceme věnovat i nadále (34, 35).

## ZÁVĚR

V sestavě 65 9–11letých školáků a školaček jsme při testování lateralit u dětí, které podle Edinbugského dotazníku byly čistými praváky, našli jako nejspolehlivější test škrtání sirkou. Vír vlasů se ukázal jako druhý, nejvíce spolehlivý test, ale jen u chlapců. U dívek, nejspíše pro upravování vlasů – byl ve shodě s praváctvím jen u cca 1/2 vyšetřovaných. Jako dobře použitelné se ukázaly testy cerebelární dominance s nálezem větší pasivity na nedominantní končetině, což může souviset s motorickou preferencí a fenotypem, na rozdíl od genotypu, zjišťovaného stanovením víru vlasů.

## LITERATURA

1. Matějček, Z., Žlab, Z.: Zkouška lateralit. Psychodiagnostické testy, Praha, 1972.
2. Oldfield, R. C.: The assessment and analysis of handedness – the Edinburg Inventory. Neuropsychologia, 1971, 9, s. 97-113.
3. Annett, M.: A classification of hand preference by association analysis. British Journal of Psychology, 1970, 61, s. 303-321.
4. Dingman, S. M.: Edinburgh Handedness Inventory scores: Caucasian and American Indian college students. Percept. Mot. Skills., 1994, 78, s. 675-680.
5. Tan, U.: Normal distribution and hand preference and its bimodality. Int. J. Neurosci, 1993, 68, s. 61-65.
6. Verdino, M., Dingman, S.: Two measures of laterality in handedness: the Edinburg Handedness Inventory and the Purdue Pegboard test of manual dexterity. Percept. Mot. Skills, 1998, 86, s. 476-478.
7. Byrne, M., Clafferty, R. A., Cosway, R. et al.: Measurement of lateral preferences and schizophrenia: results of the Edinburgh High-Risk Study and methodological issues. Psychiatry Res., 2004, 125, s. 205-217.
8. Hebbal, G. V., Mysorekar, V. R.: Evaluation of some tasks used for specifying handedness and footedness. Percept. Mot. Skills, 2006, 102, s. 163-164.
9. Katz, L. C., Crowley, J. C.: Development of cortical circuits: lessons from ocular dominance columns. Nat. Rev. Neurosci, 2002, 5, s. 34-42.
10. Bhalla, V., Kaul, S. S.: Occipital hair whorl as a racial criterion: a critical assessment. Am. J. Anthropol., 1968, 29, s. 99-101.
11. Samlaska, C. P., James, W. D., Sperloing, L. C.: Scalp whorls. J. Am. Acad. Dermatol., 1989, 21, s. 553-556.
12. Ziering whorl classification on scalp hair. Dermatol. Surg., 2003, 29, s. 817-821.
13. Wunderlich, R. C., Heerema, N. A.: Hair crown patterns of human newborns. Studies on parietal hair whorl locations and their directions. Clin. Pediatr. (Phila), 1975, 14, s. 1045-1049.
14. Bernard, P., Ardouin, P., Fontaine, G.: Study of scalp hair patterns in the newborn infant. Arch. Fr. Pediatr., 1976, 33, s. 645-652.
15. Selakovic, D., Gavrilovic, Z.: Incidence of sincipital hair whorls in schoolchildren. Med. Pregl., 1989, 42, s. 22-24.
16. Meola, M. G., Grandin, T., Burns, P., Deesing, M.: Hair whorl patterns on the bovine forehead may be related to breeding soundness measures. Theriogenology, 2004, 62, s. 450-457.
17. Evans, R. D., Grandin, T., DeJarnette J. M. et al.: Phenotypic relationships between hair whorl characteristics and spermatozoal attributes in Holstein bulls. Anim. Reprod. Sci. 2005, 85, s. 95-103.

18. **Klar, A. J. S.:** Human Handedness and Scalp Hair-Whorl Direction Develop from a Common Genetic Mechanism. *Genetics*, 2003, 165, s. 269-276.
19. **Klar, A. J. S.:** 1927 Study Supports a Current Genetic Model for Inheritance of Human Scalp Hair-Whorl Orientation and Hand-Use Preference Traits. *Genetics*, 2005, 170, s. 2027-2030.
20. **Scott, N., Weinberg, S. M., Neiswanger, K. et al.:** Hair Whorls and Handedness: Informative Phenotypic Marker in Nonsyndromic Cleft Lip With or Without Cleft Palate (NS CL/P) Cases and Their Unaffected Relatives. *Am. J. Med. Genetics*, 2005, 136A, s. 158-161.
21. **Klar, A. J. S.:** Excess of counterclockwise scalp hair-whorl rotation in homosexual men. *J. Genet.*, 2004, 83, s. 251-255.
22. **Weber, B., Hoppe, Ch., Faber, J. et al.:** Association between scalp hair-whorl direction and hemispheric language dominance. *Neuroimage*, 2006, 30, s. 539-543.
23. **FitzGerald, D. B., Cosgrove, G. R., Ronner, S. et al.:** Location of language in the cortex: a comparison between functional MR imaging and electrocortical stimulation. *Am. J. Neuroradiol.*, 1997, 18, s. 1529 až 1539.
24. **Sequeira, S. D., Woerner, W., Walter, C. et al.:** Handedness, dichotic-listening ear advantage, and gender effects on planum temporale asymmetry- oluimometric investigation using structural magnetic resonance imaging. *Neuropsychologia*, 2006, 44, s. 622-636.
25. **Hrbek, J.:** Nová interpretace převažujícího praváctví, dominance levé cerebrální hemisféry a pravé mozečkové hemisféry. *Čs. Neurol. Neurochir.* 1978, 41, s. 145-165.
26. **van Agtmael, T., Forrest, S. M., Williamson, R.:** Genes for left-handedness: how to search for the needle in the haystack? *Laterality*, 2001, 6, s. 149-164.
27. **Sun, T., Patoine, C., Abu-Khalil, A. et al.:** Early asymmetry of gene transcription in embryonic human left and right cerebral cortex. *Science*, 2005, 308, s. 1794-1798.
28. **Hatfield, J. S.:** The genetic basis of hair whorl, handedness, and other phenotypes. *Hypotheses*, 2006, 66, s. 708-714.
29. **Klar, J. A. S.:** A 1927 study supports a current genetic model for inheritance of human scalp hair-whorl orientation and hand-use preference traits. *Genetics*, 2005, 1070, s. 2027-2030.
30. **Singh, S. M., Murphy, B., O'Reilly, R.:** Epigenetic contributors to the discordance of monozygotic twins. *Clin. Genet.*, 2002, 62, s. 97-103.
31. **Sommer, I. E., Ramsey, N. F., Mandl, R. C. et al.:** Language lateralization in monozygotic twin pairs concordant and discordant for handedness. *Brain*, 2002, 125, s. 2710-2718.
32. **Rathjen, S., Lowel, S.:** Early postnatal development of functional ocular dominance columns in cat primary visual cortex. *Neuroreport*, 2000, 11, s. 2363-2367.
33. **Crair, M. R., Horton, J. C., Antonini, A., Stryker, M. P.:** Emergence of ocular dominance columns in cat visual cortex by 2 weeks of age. *J. Comp. Neurol.*, 2001, 430, s. 235-249.
34. **Tichý, J.:** Amusia. *Sborník lékařský*, 1995, 96, s. 53-55.
35. **Tichý, J.:** Poruchy vnímání a konání hudby – Amusie. *Forum (UK)*, 2006, 12, s. 56.

*Autor děkuje za spolupráci vedení základních škol v Praze – Jindřišské, Vojtěšské a Ječné ulici a kolegům MUDr. M. Kucharikovi a MUC. O. Paškovi.*

### **Hledání nových deodorantů je stále aktuální**

V apokrinálních žlázách je často nalezena příčina nepříjemného zápachu v podobě denaturovaných krátkořetězových aminokyselin i jiných bakteriálních metabolitů v podpažích. Konvenční deodoranty jednak potlačují perspiraci, jednak redukují rezidentní bakterie, jednak desodorizují a navíc pachy maskují. Nejdůležitější je ovšem

redukce mikrobů, které má však negativní stránky. Proto byl vyzkoušen stříbrný Ag-zeolit, v němž stříbro funguje jako stálé baktericidum, srovnatelné s triklosanem. Pokus byl proveden Ag-zeolitovým zásypem (0–40 w/w%) na 39 dobrovolnicích a porovnán s kontrolou 0,2% triklosanem. Výsledky byly příznivé: Jedna aplikace Ag-zeolitu vydržela 24 hodin a to bez vedlejších projevů.

Ag-zeolit se jeví jako vhodný deodorant s dlouhodobou účinností a bez vedlejších projevů.

#### **Literatura:**

**Nakane, T. et al.:** New axillary odour deodorant made with antimicrobial Ag-zeolit (silver-exchanged zeolit). *Intern. J. Cosm. Sci.*, 2006, 28, s. 299-304.

*P. Barták*

### **Výzkum stresu od časů Selyeho výrazně pokročil**

Kůže je odrazem stavu mysli – tento názor trvá již mnoho století. Průměrný člověk současnosti trpí přemírou informací i technologie, a to produkuje nejen fyzický, ale také mentální stres. Přibývají publikace, které prokazují stále větší

paletu stresových reakcí, z nichž výrazná část se týká kůže. Obsáhlý jejich souhrn je v předložené práci se zajímavým závěrem o schopnosti voňavek regulovat stresové reakce.

Moderní způsob života přináší více a více mentálního stresu, aniž by lidská bytost byla dostatečně vybavena na jeho likvidaci. Leda se navonět!

#### **Literatura:**

**Hosoi, J.:** Stress and the skin. *International. J. Cosm. Sci.*, 2006, 28, s. 243-242.

*P. Barták*

## KAZUISTIKA

## Dermatofytózy přenosné ze zvířat

Nevoralová Z.

Kožní oddělení nemocnice v Jihlavě

## SOUHRN

Dermatofytózy jsou infekční kožní choroby vyvolané určitými druhy hub – dermatofyty. Dermatofyty rozdělujeme podle výběru primárního hostitele na geofilní, zoofilní a antropofilní. Zoofilní druhy napadají primárně zvířata, projevy jsou vysoce nakažlivé a může tak dojít k přenosu na člověka. Nejčastějšími zástupci jsou *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *mentagrophytes* a *Trichophyton verrucosum*. Jsou popsány základní klinické projevy nejen u člověka, ale i u zvířat, se kterými člověk přichází nejčastěji do kontaktu. Po zjištění zoofilní dermatofytózy nestačí samotná léčba pacienta. Je nezbytná i celá řada dalších opatření: zajištění a léčba nemocného zvířete, dezinfekce prostředí a vyhledávání eventuálních dalších postižených. V závěru jsou uvedeny tři rozdílné kazuistiky zoofilních dermatofytóz.

**Klíčová slova:** dermatofyta, zoofilní houby, dermatofytózy.

## SUMMARY

*Nevoralová Z.: Dermatophytoses Transmitted from Animals*

Dermatophytoses are infectious skin diseases caused by some sorts of Fungi – dermatophytes. Based on their source dermatophytes are classified to geophilic, zoophilic and anthropophilic groups. Animals are primary afflicted by zoophilic Fungi, manifestations on their skin are highly infectious and Fungi can be transmitted to humans. Some members of zoophilic dermatophytes are: *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *mentagrophytes* and *Trichophyton verrucosum*. Most common clinical findings in humans and also in some animals are described. If a zoophilic dermatophytosis is diagnosed at a patient, not only treatment of that person is necessary. Isolation and treatment of the afflicted animal, disinfection of its environment and locking for other infected persons and animals are essential. Finally, three various cases of zoophilic dermatophytoses are described.

**Key words:** dermatophytes, zoophilic fungi, dermatophytoses.

Ne.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 959–963.

Mykózy jsou infekční nemoci vyvolané houbami. Podle obecné botanické definice je houba každý eukaryotický saprofytický nebo parazitický organizmus neobsahující chlorofyl, který má buněčnou stěnu a velmi variabilní životní cyklus se schopností sexuální i asexuální reprodukce (1). V medicíně se houby zjednodušeně rozdělují na dermatofyty, kvasinkové a plísňové houby (1, 2). V článku se budeme blíže věnovat jen dermatofytům, a to především zoofilním (viz dále). Charakteristickou vlastností dermatofyt je schopnost využívat keratin (u člověka napadají epidermis, vlasy a nehty) (3). Z botanického hlediska se dělí na tři rody: rod *Trichophyton*, *Epidermophyton* a *Microsporum* (4), podle výběru primárního hostitele pak na geofilní, zoofilní a antropofilní. Zoofilní druhy preferují jako hostitele zvířata, ale mohou infikovat i člověka (např. *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* varietas *mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*). Zoofilní dermatofyty vyvolávají u člověka na rozdíl od antropofilních výraznou zánětlivou reakci (5), v mnoha případech doprovázenou bolestivostí a zduřením regionálních lymfatických uzlin (4). Základem při diagnostice mykóz je správný odběr materiálu z oblasti nejnověji vzniklých kožních změn (šupiny, kryty puchýřků, vlasy), které předtím nebyly ošetřovány lokálními ani

celkovými antimykotiky. Provádí se zejména mikroskopické vyšetření (v krátké době lze získat informaci o přítomnosti houbových elementů, ale bez určení druhu) a kulturační vyšetření na speciálních půdách (výsledkem je určení druhu houby, trvá ale 3 i více týdnů) (1, 2).

## DERMATOFYTÓZY U ČLOVĚKA

Onemocnění vyvolaná dermatofyty se nazývají dermatofytózy. V klinické praxi se prosadil pojem tinea běžně užívaný v angloamerickém názvosloví (1, 2). Postižení zoofilními druhy bývá lokalizováno zejména ve kštici, na obličeji, ve vousech a na těle, proto se omezíme na stručný popis klinického obrazu v těchto lokalizacích.

*Tinea capitis*

*Tinea capitis* (sensu strictiori) – původcem je velký počet dermatofytů z rodu *Trichophyton* a *Microsporum*. Onemocnění postihuje hlavně děti. Projevuje se terčovitými, ostře ohraničenými, zarudlými a infiltrovanými ložisky s výrazným olupováním. Pityriasiformní olupování při minimálním až chybějícím zarůžovění odpovídá

nezánětlivé povrchové trichofycii. Při hluboké formě pronikají houby hluboko do vlasových folikulů a způsobují folikulární pustuly, někdy až tvorbu uzlů s masivní sekrecí. Typické je zvětšení lymfatických uzlin na šíji, výrazné celkové projevy jako horečka, bolesti hlavy, zvracení, může nasednout bakteriální superinfekce. Po zhojení může zůstat trvalá ložisková alopecie. Další možností postižení ve kšticí je tzv. **microsporie**. Vyvolavatelem je zde *Microsporium audouinii* nebo *Microsporium canis*. Postihuje hlavně děti, je extrémně infekční, může docházet až k epidemiím v dětských zařízeních a školách. Zdrojem infekce jsou domácí zvířata. V kapiliciu vznikají nejdříve mnohočetná, velmi malá, pityriasiformně se olupující ložiska, která se pomalu rozšiřují až do velikosti několika centimetrů a splývají do polycyklických útvarů. Nápadné je většinou úplné chybění zánětlivého erytému. Ložiska jsou jako by posypaná moukou a vlasy jsou těsně nad kůží ulámány. **Favus** – zvláštní, chronická forma tinea capitis, při které vznikají miskovitě krustoskvamy (skutula), hojící se jizvami a způsobené *Trichophyton schoenleinii*, se u nás již prakticky nevyskytuje (2), a proto bližší popis vynecháváme.

#### **Tinea barbae**

Nejčastějším původcem bývá *Trichophyton mentagrophytes*, zřídka jiné druhy rodu *Trichophyton* (*Trichophyton verrucosum*) nebo *Microsporium* (*Microsporium canis*) (5). Onemocnění začíná malým počtem hnisavých folikulitid, obvyklé šíření je holením. Zpočátku povrchový zánět s erytémem, olupováním a pustulami proniká rychle do hloubky vlasových folikulů a vznikají měkké, infiltrované, furunkuloidní uzly. Ložiska jsou poseta folikulárními pustulami. Nejtěžší formou jsou pak podminované, splývající abscesy větších oblastí brady. Vousy se dají bezbolestně vytáhnout. Místní lymfatické uzliny jsou zánětlivě zduřelé a bolestivé na tlak. V těžkých případech mohou být celkové symptomy (horečka, malátnost). Maximum projevů je za 4–6 týdnů, jizvy zpravidla nevznikají, vousy dorostou.

#### **Tinea faciei et corporis**

Tento obraz mohou vyvolat všechny druhy dermatofytů. U dětí vzniká onemocnění často po kontaktu s domácími zvířaty (často i u Středozevního moře). Původcem je *Microsporium canis*, *Microsporium gypsem*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*. Na postižené kůži vznikají ostře ohraničená terčovitá, centrifugálně se šířící obloukovitá ložiska. Typickými znaky jsou erytém, olupování a zvýrazněný okraj s malými puchýřky nebo pustulkami, dále hojení ložisek v centru a naopak progresse do periferie, čímž vznikají prstencovité útvary. Projevy silně svědí. Při projevech na trupu mohou vznikat až rozsáhlá gyrifikovaná ložiska. Při určení špatné diagnózy a ošetřování lokálními kortikoidy se kožní projevy zmírňují, svědí ale dále a houbová infekce progreduje (2).

### **DERMATOFYTÓZY U ZVÍŘAT**

Dermatofytózy jsou i u zvířat infekce keratinizovaných tkání, tj. drápů, chlupů a epidermis. Zoofilní dermatofyta jsou extrémně kontagiózní nejen při přenosu mezi zvířaty, ale také ze zvířete na člověka. K přenosu dochází přímým kontaktem se sporama a hyfami plísní, které se nacházejí na postiženém jedinci nebo v prostředí (chlupy, šupiny), ale také chovatelskými pomůckami, jako jsou kartáče, hřebeny apod. (6, 7). Významným zdrojem infekce jsou nejen symptomatictí, ale i inaparentní nosiči (k těm patří především dlouhosrstá plemena koček). Některé dermatofytické houby mohou v suchém prostředí přežít 5–7 let! (7). Uvádíme projevy jen u zvířat, se kterými se člověk může nejčastěji setkat.

#### **Dermatofytózy koček a psů**

Z původců mají v klinické praxi význam hlavně *Microsporium canis*, *Microsporium gypsem* a *Trichophyton mentagrophytes* (7). V počátečním stadiu jsou kožní změny velmi nenápadné – většinou se jedná jen o drobné šupiny a jemné krusty zjistitelné pouze při rozhrnutí srsti. Prvotní ložiska jsou lokalizována nejčastěji na hlavě a na končetinách. Na postižených místech dochází k vypadávání chlupů nebo k jejich ulamování těsně na povrchem kůže. Vznik typických hypotrichózních kruhovitých ložisek s vyvýšeným periferním lemlem nemusí být pravidlem. Někdy se vytvoří krustózní léze s mokvajícím spodinou a tvorbou exsudátu. Může dojít i ke generalizovanému rozsevu krust. Běžně se objevuje sekundární bakteriální infekce (především stafylokoky) s hnisavými projevy. Časté jsou i jen mírné projevy, prezentované menšími olysalými ložisky nebo jen prořídlostí srsti a lehce načervenalou pokožkou. Projevy nesvědí nebo jen zcela minimálně (6). Napadení drápů (onychofytóza) se projevuje křehkostí, lomivostí nebo pokrivením. Tyto změny jsou bolestivé, zvířata často kulhají (6, 7).

#### **Dermatofytózy u hlodavců – morčat, králíků a jiných „domácích mazlíčků“**

U volně žijících hlodavců jsou mykózy celkem vzácné. Dramatický nárůst infekcí je ale zaznamenán hlavně u laboratorně chovaných zvířat a v chovech králíků a jiných zvířat. Hlavními patogeny jsou nejčastěji *Trichophyton mentagrophytes* a *Microsporium canis* (8). Je popisováno pět základních možných forem onemocnění: 1. suchá plíseň – mikrosporóza: projevuje se plaky velkého rozsahu (4–7 cm) v malém počtu (1–4) oválného tvaru s šedými šupinami. Každý plak je pokrytý zježenými ulámanými chlupy. Napadené chlupy jsou fragilní, objevují se lysá místa na těle. 2. suchá plíseň – trichofytóza: dochází k tvorbě chumáčů chlupů spojených několika milimetrovou krustou na povrchu kůže, tento chumáč snadno vypadne a po něm zůstane dobře ohraničená alopetická zóna. Dochází k mírnému zánětu, erytému a olupování. Plak se pomalu rozšiřuje, nesvědí. 3. supurativní plíseň – kerion: erytematosvamózní plak zesílí, zčerveneá, hnisá, srst opadá, dochází k silnému zánětu a léze je pruritická. Za několik dnů hnis vyschne, zánět se zmírňuje, dochází opět k nárůstu srsti v centru léze. 4. favus: u zvířat vzácný, v poslední době ale začíná být častý u králíků. Léze bývají typicky v oblasti ušních boltečů. Nedochozí k vypadávání srsti, ale na bázi chlupů se tvoří žlutavá krusta. Krusty zapáchají a jsou křehké. 5. epidermofytóza: jde o postižení neosrstěné kůže plísní, začíná erytemato–skvamózní skvrnou, která se excentricky rozšiřuje. Léze má oválný tvar, centrum je světlejší. Periferie je ohraničená erytémem a šupinami (9).

#### **Dermatofytózy u skotu**

Dermatofytózy u skotu byly závažným epidemiologickým a ekonomickým problémem v 60. letech minulého století, vrcholu dosáhly na počátku 70. let (10). Od zavedení plošné vakcinace veškerého skotu v roce 1976 se počet onemocnění každoročně snižoval, ke vzniku ohnisek trichofytózy však dochází dodnes. Klinické projevy se nacházejí hlavně na hlavě a krku, jedná se o krusty velikosti 1–5 cm připomínající kvěťákové růžice. Občas je možno nalézt mírné, povrchové formy prezentované lysými, kruhovitými nebo i nepravidelnými ložisky velikosti až 15 cm, pokrytými jemnými šupinkami. Tato nenápadná ložiska se vyskytují primárně na zádech a postupují směrem k hlavě. Hlavním původcem je *Trichophyton verrucosum*, výjimečně *Trichophyton mentagrophytes* (11).

### **OPATŘENÍ U DERMATOFYTÓZ**

Veškerá opatření při zjištění dermatofytózy u člověka musí být komplexní a zahrnují nejen léčbu samotného postiženého člověka, ale i vyhledávání zdrojů (postižených zvířat) a jejich léčbu, dále



vyhledávání a léčbu možných dalších postižených osob a zvířat a dezinfekci prostředí a kontaminovaných předmětů. V epidemiologicky závažných případech je nutné hlášení na hygienu a při podezření na chorobu z povolání předání případu na příslušnou ambulanci pro kožní choroby z povolání.

### LÉČBA DERMATOFYTÓZ U ČLOVĚKA

Léčba závisí na lokalizaci, akutitě a rozsahu choroby (2). Při menším postižení postačí léčba lokální, při větším postižení je nutná léčba celková. Většina antimykotik se dá zařadit do jedné ze tří hlavních skupin – mezi polyenová, azolová nebo alylaminová. Polyenová antimykotika se používají výjimečně. Výhodou azolových preparátů je široké spektrum účinnosti, nevýhodou jen statické působení na plísně a možnost toxických účinků při perorálním užití. Alylaminová antimykotika s hlavním představitelem terbinafinem mají fungicidní účinek na dermatofyta. Stačí u nich kratší doba léčby a snášenlivost je velmi dobrá. V místní léčbě mohou být stále užity i magistraliter roztoky barviv a přípravky obsahující kyselinu benzoovou nebo kyselinu salicylovou (ta má i keratolytický účinek) (5). U dermatofytóz přenosných ze zvířat je často nutno užít léčbu perorální po dostatečně dlouhou dobu, lépe je užít přípravky fungicidní.

### OPATŘENÍ U POSTIŽENÝCH ZVÍŘAT

Všechna opatření musí směřovat na likvidaci infekčního materiálu z postižených zvířat, nosičů i prostředí. Z tohoto důvodu jsou zvířata izolována, ostříhána (srst je spálena), léčena lokálními nebo celkovými přípravky a je provedena sanitace prostředí. Na těchto opatřeních se podílí veterinář, eventuálně další zainteresované osoby (ošetřovatelé, rodina) (7). Výrazným pokrokem jsou preventivní opatření včetně použití vakcín, které jsou již k dispozici pro řadu zvířat (jedním z hlavních výrobců je Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané).

### POPIS PŘÍPADŮ

#### Kazuistika 1

*Pacient, 61 let.* Dosud vážněji nestonal, s ničím se neléčí. Léky neužívá, alergie neudává. Ženatý, 3 děti, žije s manželkou. Před týdnem nastoupil starobní důchod, předtím pracoval jako ošetřovatel skotu. Kožní obtíže poprvé v životě.

*Nynější onemocnění:* Asi před měsícem začal pozorovat zarudnutí, pak zduření v oblasti levé tváře distálně. Obtíže se zhoršují, obvodní lékař nasadil doxycyklin (Doxybene® caps) a lokálně oxinazol (Myfungar® krém). Pro další progresi odeslán k hospitalizaci na naše oddělení.

*Objektivní nález při přijetí:* Na levé polovině obličeje v oblasti vousů kůže červenolividně zbarvena, výrazně infiltrovaná, s četnými pustulami, incipientními abscesy a hojnými žlutými krustami. Vousy lze volně vytáhnout. Infiltrát lehce deformuje obličej, mírně bolí. Svodné uzliny zvětšené a bolestivé (obr. 1). Pacient bez teploty.

*Laboratorní a pomocná vyšetření:* FW 66/76, Leu 12,1, CRP 24,9, ostatní hodnoty KO a biochemie v normě. Sěr z ložiska na aerobní kultivaci: *Staphylococcus aureus*. Sěr z ložiska na anaerobní kultivaci: negativní. Fluorescenční mikroskopické vyšetření vousu na plísně: pozitivní ++++. Kultivační vyšetření na plísně: *Trichophyton verrucosum*.

*Průběh onemocnění:* Službu konajícím internistou nasazena nejdříve antibiotika oxacillin (Prostaphlin® inj. sol.) a gentami-



**Obr. 1.** Pacient 1: Hluboká mykóza vousů (zdroj infekce – skot (Česká republika))

cin (Gentamicin® inj. sol.) intravenózně. Po zjištění pozitivit mikroskopického vyšetření na plísně dermatologem nasazen terbinafin (Lamisil® tbl á 250 mg) 1 tableta denně. Stav se pomalu zlepšoval, léčba trvala 2 měsíce a byla dokončena ambulantně. Po zhojení přetrvává mírné zarůžovění v místě původního postižení.

Dokumentace byla odeslána pro suspektní profesionální původ postižení k dalšímu prošetření na ambulanci pro kožní choroby z povolání na kliniku, choroba z povolání uznána, pacient jednorázově odškodněn. Provedeno hygienické hlášení. Vyšetřena rodina – bez postižení.

*Závěr:* *Trichophytia profunda barbae* l. sin. cum impetiginisationem professionelle (původce: *Trichophyton verrucosum*, zdroj plísně: dobytek).

#### Kazuistika 2

*Pacientka, 25 let.* V dětství vážněji nestonala, v poslední době dvakrát zánět vaječniku, jinak zdravá. Léky neužívá, alergie neudává. Vdaná, žije s manželem. Pracuje jako vedoucí prodavačka v obuvi. Doma chová perskou kočku. Kožní obtíže poprvé v životě, trvají asi měsíc. Pro progresi odeslána k hospitalizaci na naše oddělení.

*Objektivní nález při přijetí:* Na krku, hrudníku, břiše a pažích kruhovitě makuly průměru 1–2 cm, červené barvy, v okrajích lehce elevované, s šupinkami, v centru bledší (obr. 2). Projevy výrazně svědí.

*Laboratorní a pomocná vyšetření:* FW 2/5, KO i základní biochemická vyšetření v normě, fluorescenční mikroskopické vyšetření šupin na plísně: vlákna pozitivní ++, kultivační vyšetření šupin na plísně: *Trichophyton mentagrophytes* var. *mentagrophytes*.

*Průběh onemocnění:* Po zjištění pozitivit mikroskopického vyšetření na plísně ihned nasazen terbinafin (Lamisil® tbl á 250 mg) 1 tableta denně. Stav se začal pomalu zlepšovat: Nejdříve ustoupilo svědění, později šupinatění, plasticita projevů a do měsíce došlo k úplnému zhojení. Léčba terbinafinem trvala 5 týdnů, byla dokončena ambulantně.

Perská kočka pacientky – bez nálezu svědčícího pro mykózu.



**Obr. 2.** Pacientka 2: Povrchová mykóza krku, trupu, břicha a paží (zdroj infekce – perská kočka (Česká republika))

Zjištěno ale mykotické postižení perské kočky kamarádky, se kterou byla pacientka v kontaktu, další léčba u veterináře.

Byli vyšetřeni rodinní příslušníci. Manžel pacientky měl na trupu několik okrouhlých růžových svědicích ložisek s šupinkami, byl přeléčen též terbinafinem perorálně, stačila léčba 14 dnů. Matka manžela měla jedno ložisko nad klíční kostí vlevo průměru asi 2 cm růžové barvy s šupinkami, byla přeléčena terbinafinem lokálně (Lamisil® krém) 1x denně 14 dnů.

**Závěr:** *Tinea superficialis colli, thoracis, abdominis et extremitates superficiales* (původce: *Trichophyton mentagrophytes* var. *mentagrophytes*, zdroj plísně: perská kočka, další postižení: manžel a matka manžela).

### Kasuistika 3

**Dívka, 19 let.** Nikdy vážněji nestonala, s ničím se neléčí. Léky neuzivá, alergie neudává. Studentka, bydlí s rodiči.



**Obr. 3.** Pacientka 3: Povrchová mykóza levého bérce (zdroj infekce – psi (Řecko))

**Nynější obtíže:** Byla nyní 2 měsíce v Řecku, kožní obtíže od posledního týdne pobytu v cizině. Po návratu vyšetřena na obvodní kožní ambulanci- nasazen clotrimazol (Canesten® krém) a triamcinolon acetonid a cloroxin (Triamcinolon® E ung) bez efektu. Vzpomíná si v době dovolené na kontakt se psy, kteří měli „vypelichanou srst“.

**Objektivní nález při vyšetření:** Na vnitřní straně levého bérce okrouhlé ložisko průměru asi 4 cm, naznačeně anulární, růžové barvy, s infiltrací a šupinkami na okraji a bodovitě v centru ložiska. V okolí 16 drobných ložisek obdobného charakteru do 1cm v průměru (obr. 3). Jedno ložisko průměru 1,5 cm na vnitřní straně pravého bérce. Všechna ložiska silně svědí.

**Laboratorní a pomocná vyšetření:** fluorescenční mikroskopické i kulturační vyšetření šupin na plísně: dle předpokladu negativní (ložiska byla před odběrem léčena antimykotiky!)

**Průběh onemocnění:** Pro objektivní nález typický pro mykotické postižení a větší počet ložisek nasazen terbinafin (Lamisil® tbl á 250 mg) 1 tableta denně. Zhojení po 14 dnech.

Vyšetření psů nebylo možno provést. Vyšetření rodiny: bez postižení (bez kontaktu se psy).

**Závěr:** *Tinea superficialis cruris bil.* (zdroj plísně: vs potulní psi, Středozemní oblast, Řecko!)

### DISKUZE

Dermatofytózy patří k nejčastějším diagnózám, léčeným nejen v kožních ambulancích, ale i v ambulancích ostatních lékařů, zejména všeobecných lékařů pro děti i dospělé. Většinou je diagnostikováno postižení antropofilními dermatofyty, zejména známé postižení nohou. Projevy na kůži při postižení zoofilními druhy nejsou sice tak časté, ze zdravotního a epidemiologického hlediska jsou však neméně závažné. Počet postižených zejména vzhledem k nárůstu „domácích mazlíčků“ narůstá. Popisáním základních klinických obrazů u člověka i u zvířat a uvedením tří různých kazuistik jsme se snažili ukázat, že je nutné na tato onemocnění myslet. Při sebemenším podezření je vhodná konzultace s dermatologem, který provede přesnou diagnostiku a léčbu. Jak bylo opakovaně zdůrazněno, kromě léčby je nutné provést celou řadu dalších opatření: ve spolupráci s veterinářem a rodinou zajistit postižené zvíře, provést dezinfekci prostředí a možných infikovaných předmětů a vyšetřit další možné postižené osoby i zvířata. Jen dodržением všech těchto opatření je možno zamezit reinfekcím a dalšímu šíření zoofilních dermatofytóz.

### ZÁVĚR

Zoofilní dermatofytózy jsou kožní choroby vyvolané zoofilními druhy dermatofyt. Nejčastěji jsou na člověka přeneseny z koček, psů, králíků, morčat a jiných „domácích mazlíčků“. Počet zoofilních dermatofytóz přibývá, proto je nutno na ně myslet. V případě jakéhokoli podezření je nutná správná diagnostika onemocnění, nejlépe u dermatologa, a následně kompletní léčebná a hygienická opatření.

### LITERATURA

1. Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H. H., Burgdorf, W. H. C.: *Dermatology*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer – Verlag, 2000, s. 313-338.
2. Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H. H.: *Dermatolgia a venerológia*. Martin, Osveta, 2001, s. 252-270.
3. Hübschmann, K., Fragner, P.: *Dermatofyta a kožní choroby jimi vyvolané*. Praha, Nakladatelství Československé akademie věd, 1962, s. 13-14.
4. Kubec, K.: *Mykotické choroby kůže a jejich adnex*. Praha, Avicenum, 1983, s. 29-30.
5. Vosmík, F., Skořepová, M.: *Dermatomykózy*. Praha, Galén, 1995, s. 49-63, 113-129.

6. **Svoboda, M., Pospíšil, Z.:** Infekční nemoci psa a kočky. Brno, Česká asociace veterinárních lékařů malých zvířat, 1996, s. 400-410.
7. **Svoboda, M. et al.:** Dermatologie psa a kočky. Brno, Česká asociace veterinárních lékařů malých zvířat, 1994, s. 139-146.
8. **Cutsem J. V., Rochette, F.:** Mycoses in domestic animals. Janssen research foundation, 1991, s. 129-137.
9. **Boucher, S.:** Plísň u domácích hlodavců a králíků. Le Point Vétérinaire, 2001, 220, překlad Pechmanová, M., www.vetclub.cz
10. **Šišák, M.:** Trichofytóza skotu – zkušenosti se specifickou imunoprophylaxií a imunoterapií v ČSSR. Veterinářství, 1980, 30, s. 396-398.
11. **Rybníkář, A., Vrzal, V., Chumela, J. et al.:** Trichofytóza skotu v České republice. Veterinářství, 1998, 5, s. 190-191.

## SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

# Směrnice OPTA pro léčbu renální anémie na internetu

Vzdělávací iniciativa OPTA (Optimal Treatment of Renal Anemia Education Initiative), multidisciplinární skupina předních evropských odborníků na onemocnění ledvin, vypracovala nová komplexní doporučení pro léčbu renální anémie, která se zaměřují na optimální léčbu anémie u pacientů s chronickým selháním ledvin, pro něž představuje neléčená anémie časnou komplikací se závažnými důsledky. Doporučení pomáhají při zavádění evropských směrnic do každodenní klinické praxe, a tím přinášejí v léčbě tohoto onemocnění významný pokrok.

Cílem nových doporučení je zvýšit u pacientů s chronickým onemocněním ledvin úroveň léčby renální anémie. Na jejich důležitost upozornili i odborníci na satelitním sympóziu, které proběhlo v červnu 2006 ve skotském Glasgow v rámci kongresu ERA/EDTA (European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association). Renální anémie je totiž jedním z hlavních rizikových faktorů pro vznik hypertrofie levé komory. Mechanizmy vývoje chronického selhání ledvin naznačují, že by renální anémie mohla přispívat i ke zhoršení funkce ledvin.

Podle evropských směrnic, které pro léčbu renální anémie nedávno aktualizovala asociace EDTA, by měla být hladina hemoglobinu (Hb) pro všechny dialyzované pacienty vyšší než 11 g/dl a této cílové hodnoty by mělo dosahovat nejméně 85 % pacientů s chronickým selháváním ledvin. „Dosažení cílové hladiny hemoglobinu ve výši 11–12 g/dl u pacientů s renální anémií zvyšuje kvalitu jejich života, snižuje počet hospitalizací, může zpomalit postup onemocnění a snížit úmrtnost v konečném stadiu renálního selhání; navzdory tomu existuje výrazný rozpor mezi evropskými směrnici pro léčbu anémie a dosahovanými výsledky. Doporučení OPTA hrají důležitou roli, protože pomáhají klinickým lékařům zavádět tyto směrnice do praxe,“ říká profesor Yves Vanrenterghem z Fakultní nemocnice Gasthuisberg v belgické Lovani.

Podle výsledků mezinárodního sledování PRESAM (Predialysis Survey of Anaemia Management), které hodnotilo léčbu 4333 pacientů v konečném stadiu renálního selhání, zahajuje více než 40 % lékařů léčbu erythropoetiny zvyšujícími hladinu hemoglobinu teprve tehdy, když anémie u pacientů začne vyvolávat symptomy, jako je únava a dechová nedostatečnost. Ty se přitom začínají objevovat až při průměrné hodnotě Hb 8,8 g/dl. „Léčba anémie u pacientů s chronickým selháním ledvin se za posledních 20 let výrazně zlepšila. Bylo to hlavně díky erythropoetinům, jež jsou tím nejdůležitějším

prínosem pro účinnou a dobře snášenou léčbu anémie,“ řekl profesor Vanrenterghem. „Přesto ale některé nedostatky v léčbě přetrvávají. V jejich odstraňování by měly účinně pomáhat lékařské vzdělávací programy zaměřené na odbornou veřejnost z řad nefrologů. Mezi ně patří i OPTA,“ doplnil.

Doporučení iniciativy OPTA jsou k dispozici na webové stránce [www.eprex.com](http://www.eprex.com), provozované společností Ortho Biotech, biofarmaceutické divize společnosti Janssen–Cilag. Nedávno spuštěná stránka zaměřující se na nejnovější vývoj v léčbě renální anémie obsahuje mimo jiné odborné aktuality, recenze nových publikací, informace o léčbě nemocí vedoucích k chronickému onemocnění ledvin a epidemiologii anémie. Jsou zde také údaje o charakteristice biofarmak, o současné úrovni znalostí imunogenicity a o rozdílech mezi generickými a biologicky podobnými léky. Každý měsíc se každý zájemce bude moci v rámci interaktivního vzdělávacího programu „Renal Ultrasound Learning Programme“ seznámit s novou případovou studií obsahující anamnézu, klinický obraz i videozáznam vyšetření.

„Ojedinelá webová stránka [www.eprex.com](http://www.eprex.com) si klade za cíl poskytovat aktuální informace o pokrocích a ostatních oblastech léčby renální anémie, které jsou založeny na rozsáhlých klinických zkušenostech a vědeckém výzkumu. Pravidelně aktualizovaný obsah upozorňuje na nové úhly pohledu na léčbu renální anémie, usnadní přizpůsobení léčby potřebám konkrétních pacientů a pomůže monitorovat případné problémy, týkající se bezpečnosti dlouhodobé léčby,“ popsal cíl internetových stránek MUDr. Jiří Kopřiva, z lékařského oddělení společnosti Janssen–Cilag.

Iniciativa OPTA se opírá o více než 10 let zkušeností v léčbě renální anémie pomocí erythropoetinů. S podporou vzdělávacího grantu firmy Janssen–Cilag ji založili profesor W. H. Hörl a Y. Vanrenterghem. Společnost Janssen–Cilag dodává na evropský trh pod názvem EPREX® (epoetin alfa) rekombinantní lidský erythropoetin. Bylo prokázáno, že přípravek EPREX zmírňuje únavu, snižuje potřebu transfuzí a zvyšuje kvalitu života u pacientů s chronickým selháním ledvin trpících anémií.

Více informací o renální anémii a odborných studiích naleznete na [www.eprex.com](http://www.eprex.com)

MUDr. Jiří Kopřiva  
lékařské oddělení Janssen-Cilag



## SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

## Léčba a prevence poruch působených alkoholem a medicína založená na důkazech

Nešpor K., <sup>1</sup>Csémy L.  
*Psychiatrická léčebna, Praha*  
<sup>1</sup>*Psychiatrické centrum Praha*

## SOUHRN

Řadu postupů používaných při prevenci a léčbě problémů působených alkoholem je možné z hlediska medicíny založené na důkazech považovat za účinné. K nim patří například vyšší zdanění alkoholu, nácvik sociálních a jiných relevantních dovedností v prevenci u dospívajících, krátká intervence, naltrexon u závislých na alkoholu, kognitivně-behaviorální terapie, posilování motivace, účast v organizaci Anonymní alkoholici a rodinná terapie.

**Klíčová slova:** medicína založená na důkazech, alkohol, prevence, léčba.

## SUMMARY

*Nešpor K., Csémy L.: Treatment and Prevention of Alcohol-related Problems and Evidence Based Medicine*

Some principles of evidence based medicine are mentioned. Effective strategies of prevention and treatment of alcohol related problems include among others higher taxation of alcohol, prevention of driving while intoxicated, the training of relevant social skills in school children, brief intervention, the use of naltrexone and acamprostate, participation in Alcoholics Anonymous and family therapy.

**Key words:** evidence based medicine, alcohol related problems, treatment, prevention.

*Ne.*

*Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 964–965.*

**M**edicína založená na důkazech má své kritiky a omezení, lze například namítat, že i v rámci jedné diagnostické jednotky lze najít pacienty reagující velmi odlišně na týž způsob léčby. I tak je ale medicína založená na důkazech velmi důležitá, protože bez ní by bylo třeba spoléhat pouze na prohlášení autorit nebo intuici.

### KLASIFIKACE DŮKAZŮ PODLE U. S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE

*Úroveň I:* Důkazy získané přinejmenším jednou náležitě postavenou randomizovanou kontrolovanou studií.

*Úroveň II-1:* Důkazy získané náležitě postavenými kontrolovanými studii bez randomizace.

*Úroveň II-2:* Důkazy získané náležitě postavenými prospektivními (kohortovými) analytickými studii případů a kontrol, nejlépe z více než jednoho pracoviště nebo více než od jedné výzkumné skupiny.

*Úroveň II-3:* Důkazy získané náležitě postavenými retrospektivními studii s intervencí a bez ní. Za tento typ důkazů je možné považovat i dramatické výsledky nekontrolovaných studií.

*Úroveň III:* Názory respektovaných autorit založené na klinické zkušenosti, popisné studie, zprávy expertních skupin (1).

### SÍLA DŮKAZŮ EFEKTIVITY NĚKTERÝCH MODALIT

Při léčbě a prevenci návykových nemocí se používají léčebné modalit často souběžně nebo integrovaně. Problémem je i hetero-

genita pacientů. Například u na alkoholu závislého vyčerpaného podnikatele mohou mít klíčový význam techniky, jak mírnit stres, zatímco u jiného pacienta může být důležitější získávání sociálních dovedností. Následující výčet není úplný.

- Restriktivní opatření jako vyšší zdanění alkoholu, omezení týkající se řízení pod vlivem alkoholu, snížení dostupnosti alkoholu pro dospívající, regulace počtu prodejních míst a reklamy apod.: Úroveň nejméně II-2. Jedná se zpravidla o intervence na celospolečenské úrovni, proto je zde sotva možné zorganizovat randomizovanou kontrolovanou studii. Pozitivní i negativní zkušenosti z řady zemí však svědčí o značné efektivitě takových intervencí (např. 2).
- Nácvik sociálních a autoregulačních dovedností v prevenci u dospívajících: Úroveň I (např. 3).
- Krátká intervence: Úroveň I, a to i z ekonomického hlediska (např. 4).
- Naltrexon při léčbě závislosti na alkoholu: Úroveň I (např. 5).
- Akamprostat při léčbě závislosti na alkoholu: Úroveň I (např. 6), ale objevil se i negativní nález (5).
- Kognitivně-behaviorální terapie u závislosti na alkoholu: Úroveň I (např. 7).
- Posilování motivace: Úroveň I (8).
- Příprava na účast v organizaci Anonymní alkoholici a návštěva setkání této organizace: Úroveň I (9); do roku 1999 bylo publikováno nejméně 21 kontrolovaných studií včetně některých randomizovaných.
- Rodinná terapie: Úroveň I (10).

MUDr. Karel Nešpor, CSc.  
 181 02 Praha 8, Ústavní 91  
 fax: +420 284 016 279, e-mail: nespor.k@seznam.cz  
 internet: www.plbohnice.cz/nespor



## LITERATURA

1. **Harris, R. P., Helfand, M., Woolf, S. H. et al.:** Current Methods of the U.S. Preventive Services Task Force: A Review of the Process. *Am. J. Prev. Med.*, 2001, 20 (Suppl. 3), s. 21-35 (citováno podle [www.ahrq.gov/clinic/ajpmsuppl/harris2.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/ajpmsuppl/harris2.htm)).
2. **Chaloupka, F. J., Grossman, M., Saffer, H.:** The Effects of Price on Alcohol Consumption and Alcohol-Related Problems. *Alcohol Research & Health*, 2002, s. 26, s. 22-34.
3. **Botvin, G. J., Griffin, K. W., Diaz, T., Ifill-Williams, M.:** Preventing binge drinking during early adolescence: one- and two-year follow-up of a school-based preventive intervention. *Psychol. Addict. Behav.*, 2001, 15, s. 360-365.
4. **Mundt, M. P.:** Analyzing the costs and benefits of brief intervention. *Alcohol Res. Health*, 2006, 29, s. 34-36.
5. **Anton, R. F., O'Malley, S. S., Ciraulo, D. A. et al.:** Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006, 295, s. 2003-2017.
6. **Mason, B. J., Goodman, A. M., Chabac, S., Leher, P.:** Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: the role of patient motivation. *J. Psychiatr. Res.*, 2006, 40, s. 383-393.
7. Project MATCH Research Group. Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. *J. Stud. Alcohol*, 1997, 58, s. 7-29.
8. **Rosenblum, A., Magura, S., Kayman, D. J., Fong, C.:** Motivationally enhanced group counseling for substance users in a soup kitchen: a randomized clinical trial. *Drug Alcohol Depend.*, 2005, 80, s. 91-103.
9. **Kownacki, R. J., Shadish, W. R.:** Does Alcoholics Anonymous work? The results from a meta-analysis of controlled experiments. *Subst. Use Misuse*, 1999, 34, s. 1897-1916.
10. **Kelley, M. L., Fals-Stewart, W.:** Couples-versus individual-based therapy for alcohol and drug abuse: effects on children's psychosocial functioning. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 2002, 70, s. 417-427.

## SJEZD

## Světová konference Tabák NEBO zdraví

Washington, 12.–15. července 2006

Třináctého světového kongresu Tabák NEBO zdraví se ve Washingtonu účastnilo 5000 lidí z celého světa, samozřejmě nejvíce lékařů, ale i jiných pracovníků ve zdravotnictví včetně sester a dalších.

Kongres se věnoval základním tématům kontroly tabáku: epidemiologii, prevenci, kouření mladých, vlivu pasivního kouření, mortalitě způsobené tabákem, možnostem léčby – různým intervencím včetně nových indikací náhradní terapie nikotínem nebo úplně nové farmakoterapie (varenicline), pre- i postgraduálního vzdělávání, tlaku tabákového průmyslu a mnoha dalších tématům.

Byl zde prezentován World Cancer Atlas a World Tobacco Atlas – k dispozici na webu [http://www.cancer.org/docroot/AA/content/AA\\_2\\_5\\_9x\\_Cancer\\_Atlas.asp](http://www.cancer.org/docroot/AA/content/AA_2_5_9x_Cancer_Atlas.asp). V tomto století bude mít tabák na svědomí bohužel nejméně miliardu úmrtí, z toho velkou část ve středním věku.

Mortalita způsobená tabákem je celkově i pro jednotlivé země k dispozici na [www.deathsfromtobacco.net](http://www.deathsfromtobacco.net) včetně powerpointových prezentací ke stažení zdarma.

Internetové stránky [www.treattobacco.net](http://www.treattobacco.net) přinášejí rovněž zdarma výborný přehled nejen metod léčby, ale i další významné studie, například na téma ekonomiky této léčby. Hlavní část textu je mezi 11 jazyky k dispozici i v češtině.

Internetové kurzy (e-learning) jsou k dispozici na [www.tobaccoacademy.org](http://www.tobaccoacademy.org)

Ve většině sekci byla zmiňována Rámcová úmluva o kontrole tabáku, Framework Convention on Tobacco Control (FCTC) WHO. Je to vlastně souhrn základních pravidel kontroly tabáku na mezinárodní i národní úrovni. Text je na [www.fctc.org](http://www.fctc.org) nebo i česky na [www.dokurte.cz](http://www.dokurte.cz). Je udivující a zahanbující, že Česká republika není mezi 132 zeměmi, které ji dosud ratifikovaly a představují kolem 80 % světové populace.

Podstatným krokem vedoucím ke snížení kouření jsou například nekuřácké veřejné prostory. Irský ministerský předseda k tomu řekl: „*Nebojte se toho, je to jednodušší, než si myslíte.*“ (Irské restaurace jsou nekuřácké od

roku 2004). Další důležitá opatření jsou zvýšení daní z tabákových výrobků a vyčlenění daně na prevenci a léčbu závislosti na tabáku.

Z novinek můžeme zmínit například velkou studii, která prokázala, že pro ženy představuje kouření dvojnásobné riziko rakoviny plic než pro muže. V the Journal of American Medical Association Dr. Claudia Henschke prezentovala výsledky sledování 7498 žen a 9427 mužů. Všichni byli kuřáci a bylo jim nejméně 40 let. Rakovina plic byla diagnostikována u 2,1 % žen oproti 1,2 % mužů.

Dvě velké sekce se věnovaly kontroverznímu tématu bezdýměho tabáku v Evropě – je nepochybně méně škodlivý než cigarety, ale není neškodný a debata se vede o tom, zda jej zakázat nebo nezakázat (v EU s výjimkou Švédska momentálně zakázán je).

Naopak jasný názor byl na nutnost začlenění léčby závislosti na tabáku do standardních zdravotních systémů – tady si Česká republika vede relativně dobře: Máme 11 specializovaných center pro tuto léčbu a věříme v brzké financování v rámci zdravotních pojišťoven.

Tabák je v České republice příčinou nejméně 18 000 úmrtí ročně, z toho většinou ve středním věku – títo lidé ztrácejí průměrně 23 let života. Jednoduché zákony jako nekuřácké veřejné prostory, varování na krabičkách cigaret s obrázky nebo zvýšení daní by stát nic nestály (naopak, méně prodaných cigaret za vyšší daň znamená snížení kuřáctví a zároveň okamžitě zvýšení příjmu státu). Přesto jsme je dosud nepřijali, a to je velký prohřešek, na který u nás předčasným úmrtím doplácí 50 lidí denně.

MUDr. Eva Králíková, CSc.

Ústav hygieny a epidemiologie a Centrum léčby závislosti na tabáku III. interní kliniky I. LF UK a VFN  
Pracovní skupina pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku ČLS JEP  
Studničkova 7, 128 00 Praha 2  
e-mail: [eva.kralikova@lf1.cuni.cz](mailto:eva.kralikova@lf1.cuni.cz)

## DISKUZNÍ PŘÍSPĚVEK

## Není nic lepšího než impakt faktor a citační index

Svačina Š.

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

Celá diskuze o impakt faktoru na stránkách Časopisu lékařů českých (1–9) mně připadá více méně zbytečná. Není lepšího ukazatele kvality vědecké práce než hodnocení pomocí impakt faktoru a citačního indexu. K tomuto faktu bych dodal jedině – v rámci jednoho oboru, resp. podoboru medicíny.

Jsou skutečně obory medicíny, kde je průměrný impakt faktor časopisů vyšší a obory medicíny, kde je o hodně nižší. Jsou obory, kde je zvykem více citovat. Patří sem například obory zahrnující originální metodiky a v klinické medicíně je například zvykem více citovat studie, kde podíl autorů na studii je obvykle dokonce malý. To jsou levně získané vědecké „body“.

Má tedy smysl srovnávat pomocí impakt faktoru mezi sebou například české fyziology nebo české endokrinology, ale má jen pomocný význam vydávat vnitřní fakultní žebříčky nebo soutěžit o to, kdo z Čechů má nejvyšší citační index, nebo o český top impakt faktor. Musím sebekriticky říci, že jsme za mého vedení I. lékařské fakulty UK přehled několika článků s nejvyšším impakt faktorem ve výroční zprávě publikovali a publikovali jsme také žebříčky pracovníků a pracovišť fakulty podle úspěšnosti ve vědě. Doufám, že to bylo interpretováno spíše jako příspěvek do soutěže fakult než jako soutěž zaměstnanců.

Publikovat v časopisech s IF a dosahovat citovanosti je reálné pro každého českého vědeckého pracovníka a způsob, jakým jsou v některých oborech rozdávány tituly PhD. bez jediné vědecké publikace, je opravdu trestuhodný. Je ale chybou podle impakt faktoru říkat o představiteli jednoho oboru, že je lepší než představitel jiného oboru.

Zároveň platí, že vydávat časopis publikující vědecké práce a nemít impakt faktor je karikaturou vědy a je škoda, že je tento fenomén u nás tak častý. Někdy se časopisy brání tím, že to dělají proto, aby impakt faktor získaly. To je však chabý argument, protože jsou často od tohoto cíle ještě velmi vzdáleny. Podívejme se na některé příklady:

Sborník lékařský impakt faktor do počátku 90. let minulého století měl, přestože vycházel česky. Ztratil ho spíše z administrativních důvodů. Nevelký impakt faktor získal, protože v něm skutečně komunikovala určitá česká skupina vědců několika oborů. Nebyl to nikdy časopis, který by pokrýval celou medicínu. Podobně je na tom jeho následovník Prague Medical Report, který tak určitou naději na získání impakt faktoru má.

Podíváme-li se na Časopis lékařů českých, vycházejí zde vynikající přehledné články (často možná nejlepší české přehledy). Až příliš mnoho místa je věnováno komentářům, často psaným až s určitou drzostí. Nechápu, proč je třeba komentovat přehledový článek. Komentářem přehledového článku je napsání lepšího přehledu. Naopak by komentář zasloužily články původní nebo tzv. speciální sdělení – pokud je vůbec jasné, co to je. Hezké jsou v Časopisu lékařů českých naopak historické a vzpomínkové články.

U všech původních sdělení je na místě otázka, proč se autor nepokusil uplatnit článek v zahraničí? Opravdu si autor myslí, že

spektrum čtenářů toto sdělení zajímá? Publikovaná vědecká práce musí vždy adresována komunitě, která se problémem zabývá. Skutečně české vědecké komunitě jsou adresovány typicky ty práce, které české práce alespoň trochu citují a řeší tak nějaký český problém. Je zajímavé, že například ve Vnitřním lékařství je takových citací více. Může to být ale tím, že zde redakce už dlouho aktivně vyzývá k citovanosti českých prací, a tak určitá naděje na „český impakt“ typu Sborníku lékařského ve Vnitřním lékařství asi je.

Velká většina původních sdělení v českém tisku je skutečně nehodná publikace, je to odpad toho, co se nedostalo do zahraničních časopisů s impakt faktorem a nerozšiřuje to prakticky poznání v daném oboru. Je to hra na vědu, na kterou přistupují reakční rady časopisů i naše grantové agentury. Správně píše v jednom příspěvku Časopisu lékařů českých prof. R. Brdička (8), že je to i otázka ekonomická. Je vyhazování peněz za podporu grantu, který nedokázal vyprodukovat kvalitní výsledek, i otázka vyhazování peněz za vydávání časopisu publikujícího tyto výsledky. Myslím, že u nás je možná prostor jen na jeden až dva lékařské vědecké časopisy v češtině s impakt faktorem. Otázka počtu našich anglicky psaných časopisů s impaktem není otázkou kvality české vědy, je to spíše otázka kvality redakční práce a schopností svým časopisem přesáhnout hranice.

Určitě ale platí, že by české časopisy bez impakt faktoru existovat měly. Měly by publikovat kvalitní přehledné články a pomáhat bourat bariéry mezi obory. Radši si přečtu přehled o novinkách třeba v psychiatrii než výsledek českého výzkumu v interně, který neměl kvalitu na proniknutí do časopisu s impakt faktorem. Musím říci, že jsem na přehledový lékařský časopis, který by měl kvalitu Vesmíru a nebyl proložen balastem české pseudovědy, skoro nenarazil.

Myslím, že je v zájmu nás všech, aby principy používání impakt faktoru u nás nebyly napadány a aby fungovaly.

## LITERATURA

1. Špála, M.: Impakt faktor – dobrá sluha, ale špatný pán. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 69.
2. Lebl, J.: Konfrontace s fenoménem IF. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 162.
3. Hořejší, J.: Víte ještě, co čtete? (inspirováno článkem doc. M. Špály). Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 163-164.
4. Horák, J.: Firemní inzerce a lékařské časopisy. K článku J. Hořejšího „Víme ještě, co čtete?“ Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 503-503.
5. Hořejší, J.: Odpověď prof. Horákovi na článek „Firemní inzerce a lékařské časopisy“ Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 504-504.
6. Zima, T.: K článku M. Špály „Impakt faktor – dobrá sluha, ale špatný pán“. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 223.
7. Elleder, M.: K článku M. Špály „Impakt faktor – dobrá sluha, ale špatný pán“. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 224.
8. Brdička, R.: Impakt faktor v pohledu Milana Špály. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 336.
9. Jerie, P.: IF a my – čtenáři i autoři. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 413.

## KOMENTÁŘ

## K příspěvku prof. Š. Svačiny

Kukla L.

Oddělení preventivní a sociální pediatrie LF MU, Brno

**O**pakovaně jsem přečetl příspěvek profesora Š. Svačiny (1). S některými názory souhlasím, nikoli však se všemi. Těmto bych se věnoval dále.

Připadám si jako Alenka v říši divů, když čtu, že by měly být u nás vydávány jen jeden či dva vědecké časopisy v češtině s IF. Neodvedu si představit, jaké časopisy by to byly, neboť IF lze získat, pokud „uzavřená komunita“ malého oboru publikuje v časopise, kde se autoři citují. Všechny ostatní medicínské obory nechť publikují pouze venku, nebo si to píšou „do šuplíku“. Podívejme se na realitu. Který medicínský časopis u nás má IF? Naproti tomu existují „nemedicínské“ časopisy s IF, o jejichž vědecké kvalitě se dá s úspěchem pochybovat.

Je tedy měřítkem pouze IF?

Druhým problémem je skutečnost, že se naši autoři v publikacích raději „zaštítí“ citací renomovaného odborníka ze zahraničí, než by citovali kolegu z „vedlejšího“ (ještě lépe konkurenčního) pracoviště. Kromě toho je časté i to, že o zahraničních pracích víme, ale o domácích (jak ještě uvedu níže) ne. Nevíme, že onen kolega je ve své práci dále než my, že již doma publikoval řadu prací, a my hledáme „již objevené“.

Další bariérou, která se nyní postupně bourá, je jen dosud dílčí existence literárních přehledů naší provenience. Pak chťme, aby nás někdo citoval a dal šanci na „slušný“ citační index. Jedinou skutečnou šancí je publikovat venku, pokud možno v časopise s IF. Na druhou stranu si nemyslím, že na nás ve světě čekají a že SCI je všespasitelný. Jsem opravdu kvalitním tvůrčím (badatelským) pracovníkem jen tehdy, když mám SCI a nikoli podle toho, jak závažnou problematiku skutečně řeším?

Také si nemyslím, že by naše celostátní odborné časopisy měly pouze „okresní úroveň“.

Závěrem si kladu otázku, do jaké míry je podpora IF a SCI otázkou mocenskou, ekonomickou, snahou „zamést s konkurencí“ apod.? Jakou šanci mají v tomto klimatu mladí čeští vědci? Jedině jít ven... ..nebo snad ještě nějakou jinou?

## LITERATURA

1. **Svačina, Š.:** Není nic lepšího než impakt faktor a citační index. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 966.

MUDr. Lubomír Kukla, CSc.  
613 00 Brno, Bieblova 16  
e-mail: lubomir.kukla@wo.cz

## DISKUZNÍ PŘÍSPĚVEK

Na závěr letošní diskuze o významu i záludnostech  
impakt faktoru při hodnocení publikační činnosti

Špála M.

I. LF UK, Praha

**V** prvním čísle letošního ročníku Čas. lék. čes. (1) byl uveřejněn rozsáhlý přehledový článek o impakt faktoru (IF) se zřetelem na jeho současný význam a využívání. Tento bibliometrický indikátor vypracoval se svými spolupracovníky E. Garfield v Institute for Scientific Information ve Filadelfii na přelomu 50. a 60. let 20. století (2) v rámci projektů směřujících k vytvoření citačních rejstříků (3). Když vyšel v roce 1961 první svazek „Science Citation Index“ (SCI), byly pro tuto novou databázi vybírány časopisy právě podle tohoto Journal Impact Factor (JIF) (4). Cílem tohoto review (1), i když bylo zařazeno jako „diskuzní příspěvek“, bylo

„s maximální objektivitou, opírající se o publikované konkrétní studie, posoudit, jakou úlohu hraje IF v hodnocení vědy u nás i mezinárodně, jaké jsou v tomto směru perspektivy a jakým způsobem se na zlepšení situace se může podílet i odborný lékařský časopis, jako je Časopis lékařů českých (ČLČ)“ (1). Toto sdělení, jak ostatně to i review přísluší, nutně uvádí k současnému způsobu užívání IF, zvláště pro hodnocení publikační činnosti a vědecké výkonnosti, kritické poznámky publikované zkušenými editory renomovaných časopisů z oblasti biomedicíny (5–7).

E. Garfield se stal pro mnohé, kdo se nějakým způsobem podí-

doc. MUDr. Milan Špála, CSc.  
127 00 Praha 2, Kateřinská 32  
e-mail: spala.m@seznam.cz

lejí na hodnocení vědy, zřejmě jakýmsi guru. Proto jsou v přehledovém článku (1) uvedena i jeho osobní kritická upozornění k významu a používání IF, která u nás nebývají citována, nebo respektována. E. Garfield ve své poslední velké práci o historii a významu časopiseckého impakt faktoru (JIF) z roku 2005 poznamenává, že v době vzniku IF (1955) „netušil, že by se mohl stát v budoucnu tak kontroverzním“. Předpokládal, že bude používán konstruktivně, a v době kdy neexistoval ještě SCI ani další produkty ISI, jako kdysi velmi oblíbené a využívané Current Contents, „nemohl tušit, že ve špatných rukou může být zneužit“ (4).

V den svých osmdesátých narozenin, 16. září. 2005, v Chicagu na Mezinárodním kongresu o peer review a lékařském publikování (4) ve své přednášce, již se kongres otevíral, považoval za nutné při uvažování o různých aplikacích IF (stejně jako už v roce 1988 na setkání Council of Biology Editors (8)) upozornit na zásadní kontroverzi nahrazování počtu skutečných citací konkrétních článků jen IF časopisu. A hned po té uvedl možná i hlavní důvod, který autory k takovému nepatřičnému postupu vede: „Grantové agentury a další instituce si často přejí vyhnout se práci se zjišťováním počtu citací na jednotlivé články a autory. Čerstvě zveřejněné články údajně nemají dost času být citovány, a tak se pokoušejí použít IF jako náhradní evaluační nástroj. Tím se předstírá, že již samotné přijetí článku k uveřejnění v časopise s vysokým IF je oním předpokládaným indikátorem věhlasu. A tak se IF používá k odhadu předpokládaného významu jednotlivých článků, který je naopak spíše pochybný, vzhledem ke známým odchylkám IF většiny časopisů.“

V přehledu, obsahujícím v soupise literatury 82 referencí (1), je rozebrán nejen vznik IF, ale jsou uvedeny jeho souvislosti s SCI a také jeho alternativy jako *Erdősovo číslo* (E) (9, 10) podle maďarsko-amerického matematika P. Erdőse, popř. *index h*, jehož autorem je americký fyzik J. E. Hirsch (11). Fenomén IF je zde objasněn také z pohledu českých autorů a závěrem je probrána jeho role v hodnocení vědy. Ze závěrečného souhrnu (epilogu) přehledového článku je snad vhodné uvést jako úvod ke komentování sedmi došlých úvah, resp. diskuzních příspěvků, jeho závěr. Z něj vyplývá, že: „IF představuje zásadní a nenahraditelný nástroj pro hodnocení časopisů na základě citovanosti. (Bez citačních rejstříků by samozřejmě nemohl vzniknout.) Ale samotný IF nějakého časopisu, bez citačních ohlasů k danému článku v tom časopise uveřejněném, nestačí k přesvědčivému hodnocení vědecké práce. Svou jednoduchostí a dostupností IF může být jedním z řady kritérií pro hodnocení publikační činnosti jednotlivců i institucí. IF sám, jediný, zvláště bez posouzení kvality výzkumu nezávislým expertem z daného oboru, nikdy nemůže k posouzení vědeckého výkonu stačit. Pokud ovšem nemá IF posloužit hodnotitelské administrativě jako domnělá záruka objektivnosti“. **Stále totiž platí, že „IF je dobrý sluha, ale špatný pán“.**

První odezva na přehledový článek o impakt faktoru (1) vyšla hned v následujícím čísle Časopisu lékařů českých od klinického pracovníka prof. J. Lebla (12) a více než diskuzním příspěvkem je upřímným osobním vyznáním o autorově „konfrontaci s fenoménem IF“ (viz název příspěvku). Je příkladem toho, jak práce na dobrém, třeba klinickém pracovišti s kvalitním vědeckým programem, a samozřejmě vedení dobrým tutorem/mentorem, jsou značnou zárukou kvality publikovaných článků včetně v impaktfaktorových časopisech. Doporučuji opravit autorovu představu o nedostupnosti informací o IF, resp. existenci a významu citačních rejstříků u nás v době totality. První zprávy o nich se objevily již dva roky po vydání prvního svazku SCI, jenž pak byl k dispozici ve Státní knihovně v pražském Klementinu (13, 14). Pokud v autorově názoru, že „IF představuje v biomedicině jedno z mála, ne-li jedině objektivní číselné hodnocení jednoho konkrétního pracovníka“ nahradíme slovo „IF“ výrazem „citační ohlasy“, bude to odpovídat skutečnosti. Na takový myšlenkový zkrat upozorňuje ostatně opakovaně i E. Garfield.

Druhý ohlas v témže čísle Časopisu lékařů českých pochází z pera zkušeného editora Mgr. J. Hořejšího (15) a v názvu uvádí, že byl k jeho napsání inspirován právě přehledovým článkem o IF (1). Vzhledem ke svým obrovským edičním a mediálním zkušenostem však tuto inspiraci posunul k celkové problematice vydávání domácích odborných časopisů (v současnosti v medicíně je jich u nás 140!), v době, kdy „spojení lékařské vědy a průmyslu ohrožuje důvěryhodnost odborné komunikace“ a kdy „existují časopisy jako všesáky na reklamu“. Navrhuje řešení, jak zlepšit podmínky „v českém publikačním rybníku“, aby se v něm objevovaly nové štitky, třeba v podobě časopisů, které odešly z České lékařské společnosti JEP, nebo by se změnilly v prakticky zaměřené tituly. Upozorňuje, že není třeba se bát, že se „ušípneme“ od farmaceutických či přístrojových firem – nikde jinde dnes prostředky k dispozici nejsou; ovšem je třeba neustupovat tlakům firem, nýbrž je přesvědčit, že je zcela neefektivní a dokonce nebezpečné inzerovat v časopisech, které nabízejí „nadstandardní služby“. Autor se zřejmě dotkl aktuálního tématu a jeho článek vyvolal vehementní odezvu (16). Prof. J. Horák, který působí osm let jako předseda redakční rady časopisu „Postgraduální medicína“, se domnívá, že Hořejšího článek je nadmíru chmurný a musí vyvolávat u čtenářů lékařských časopisů dojem, že „informace v nich zveřejňované jsou pod tlakem sponzorských nebo inzerujících farmaceutických firem nutně zkrácené, zavádějící nebo patrně alespoň zčásti vymyšlené“. Sám má však zkušenosti, že může řídit časopis nezávisle a dokázal nalézt hranici, kdy může publikovat i dobrá témata, z inzertního hlediska nezajímavá. Zdvořilá odezva J. Hořejšího následuje (17) a ukazuje se, že „neměl zájem diskreditovat veškerý výzkum realizovaný či sponzorovaný průmyslem“, protože by tím „znehodnocoval zároveň i poctivou práci tisíců výzkumníků, kteří objevují a testují nové léky a přístroje, jejichž hodnotu nemohou popřít ani ti nejtvrďší kritici“. Tak tedy IF inicioval i diskuzi na zajímavé téma, byť vzdálené bibliometrickým aspektům, ale stejně tak významné, pokud jde o etiku vědecké práce a její společenské hodnocení.

V následujícím třetím letošním čísle Časopisu lékařů českých se opět objevily dvě reakce na diskutovaný článek (1). Z pera prof. T. Zimy zaznívají slova, která obřezají jeho zkušenosti s hodnocením vědecké práce jednotlivců, fakultních ústavů i celé 1. lékařské fakulty UK, již je děkanem (18). Hned úvodem zmiňuje, že je špatné, pokud se při zjednodušeném pohledu chce pomocí IF vypočteného přesně na tři desetinná čísla odlišit dobrého vědce od průměrného a dobrou instituci od špatné. IF (činitel dopadu) udává pouze, s jakou pravděpodobností v průměru mohou být v daném časopise uveřejněné články citovány. Pokud se IF takto simplifikované a nepřiměřeně použije při hodnocení grantů, a tedy i přidělování finančních zdrojů na výzkum, může to mít následky rozhodující o dalším osudu vědců i institucí. Zmínkou o existenci nové citační databáze Scopus – Elsevier (od roku 2005) ukazuje na konec monopolu dosavadního jediného citačního rejstříku SCI resp. Web of Science – Thomson. Závěrem pak oprávněně zmiňuje výhody komplexního posuzování vědecké práce, např. pracovišť, panelem expertů, kde pro univerzitní pracoviště mezi významné vědecké výstupy patří i výchova postgraduálních studentů, psaní monografií a učebnic, a získávání patentů. Jak správně podotýká, „tento postup je náročnější než strohá řeč čísel, avšak dle mého názoru objektivnější“. Kdo četl pozorně původní review o impakt faktoru (1) mohl zjistit, že T. Zima na téma IF již před 9 lety publikoval článek (19), takže to není poprvé, co by se touto otázkou zabýval.

Autorem druhého komentáře je prof. M. Elleder (20), který má velké zkušenosti s hodnocením vědy z počátku 90. let minulého století na 1. lékařské fakultě, kdy jako proděkan pro vědu vytvářel první hodnotící systém beroucí v úvahu publikaci článku v impaktfaktorových časopisech. O to cennější je začátek jeho komentáře k přehledovému článku o IF (1), kde uvádí: „Nemám zásadní připomínky k článku. Jde o podrobný rozbor fenoménu „impakt fak-



tor“ se všemi jeho klady a zápory. Osobně považují IF za určitý parametr ve smyslu semikvantitativním“. Z osobních zkušeností prakticky uvádí, že vysoký IF časopisu bývá doprovázen také vysokým procentem odmítaných prací redakční radou. Další cennou osobní zkušeností je, že „ideálním způsobem evaluace vědeckého výkonu je náročné *individuální hodnocení konkrétních (tedy specifikovaných) dosažených výsledků typu peer review s maximálně možnou mezinárodní účastí*“. Zřejmě pod vlivem vzestupu celkového každoročního počtu publikací na fakultě, podporovaného jistě i způsobem „nekontrolovaného“ sběru bibliografických dat, upozorňuje na to, že „problém evaluace současné vědy u nás je v tom, že je značná tendence k zohlednění kvantity na úkor kvality“. A zcela na závěr připojuje moudrou, i krutou, radu: „Snažme se publikovat v kompetitivním mezinárodním prostředí významné výsledky. Podporujeme maximálně takovýto výzkum a dohodněme se na jeho nejefektivnějším a stimulačním hodnocení. Ochranná opatření mohou mít snad jen dočasný smysl“. Autor opomněl uvést citaci svého článku o hodnocení vědy, který, jak píše, uveřejnil v nedávném čísle „Revue České lékařské akademie“. Není problém se tam podívat a poučit se v plné šíři.

Pátý komentář k úvodnímu přehledovému článku o IF (1), který přišel do redakce, byl od prof. R. Brdičky (21), člena redakční rady Časopisu lékařů českých. V prvním oddíle podává „vlastní a nepatrně širší pohled na problematiku“. Začíná klíčovou otázkou, související s celým tím fenoménem IF. „V pozadí snahy o kontrolu kvality vědecké činnosti jsou nejspíše úvahy ekonomické“. Nebo „Není mnoho způsobů, pokud vůbec nějaké, jak objektivně zhodnotit vědecký výkon.“ Ze současných hodnocení uvádí jednak ty, jež se opírají o „kompetentní“ osoby, např. členy komisí grantových agentur nebo posuzovatele článků zaslaných do časopiseckých redakcí. Jako druhý způsob hodnocení vědecké výkonnosti uvádí míru publikační aktivity. Zde konstatuje, že „především je znehodnocena domácí tvorba, jako by vyjadřování v mateřském jazyce bylo zbytečné a snad i trapné“. K tomu pak dodává, že „v posledních letech se morálka vědců posunula směrem k morálce politiků, a čím dál tím více platí zásada, že účel světlí prostředky.“ Hlavně to platí o vztazích mezi vědci. Dokonce uvádí: „Nechtěl bych křivdit těm, kteří se snaží najít nějaký objektivní nástroj měření vědecké výkonnosti tím, že bych jim upíral objektivní úmysly, ale doporučoval bych vyhýbat se dogmatismu a rozhodně bych nepovyšoval impakt faktor na hlavní posuzovaný parametr stejně jako citovanost.“ Protože „citujeme často i mnohem méně kvalitní články cizích autorů než vlastních.“ V druhou část jeho příspěvku tvoří „poznámka k článku kolegy M. Špály“, který ukazuje, že uvádí podobné názory jako má on, zvláště na nešvary, které lze v poslední době celosvětově pozorovat“. A doslova uvádí, že lze očekávat, že „někdo z dalších diskutujících bude článku kolegy M. Špály oponovat tím, že nemáme nic lepšího“ (viz dále). V případě rozhodování mu vadí u grantových komisí a oponentů jejich anonymita, za níž se často schovávají.

Zajímavým je šestý článek od Dr. P. Jerieho (22), rovněž člena redakční rady, působícího ve Švýcarsku. Začíná tím, že „diskuzi o IF chápou jako konkrétní úsilí, jehož konečným cílem je přispět ke zlepšení úrovně našeho časopisu. Jde o ‚Journal Impact Factor‘ a vzhledem k tomu, že má 50letou historii a je ‚zaveden‘, lze diskutovat jen o jeho praktickém významu. Je to číselný ukazatel, který byl zinstucionalizován a má sloužit k posouzení kvality časopisů a vědeckých textů“. Proto také odkazuje na přílohu v čísle 5 Čas. Lék. čes. z roku 2003, kde byly uveřejněny materiály z pracovního dopoledne 18. února 2003 ve velkém sále Lékařského domu, kde proběhla diskuze na téma „Současnost a budoucnost českých lékařských časopisů“ (23). Jerieho úvodní pasáž odpovídá téměř doslova očekávanému názoru některého z diskutujících, jak uvedl i R. Brdička (předchozí odstavec), stejně jako „institucionalizace IF“, kterou R. Brdička označuje jako „demonizaci“. Zajímavý rozpor u dvou členů redakce. Cenným specifikem Jerieho příspěvku je,

že poukazuje na to, že časopis je nejen pro autory, aby zde publikovali, ale i pro čtenáře, aby ho četli, a k tomu hned podává svůj praktický a názorný přehled, jak to sám činí. Neopomíná zmínit, že by čtenář měl rozumět jak IF tak i citovanosti, aby si mohl vybrat pro sebe správné články. Závěr článku upozorňuje na význam publikování v českých prezidiálních časopisech (Čas. Lék. čes. a Prakt. Lék.), které: „Mají nejen tradici, ale také svojí kulturu. Jejich úroveň je dobrá a je ji možno zvýšit. Ale vyžaduje to spolupráci autorů a čtenářů“. Tím se vrací na počátek svého příspěvku, kde upozorňuje na „žurnalologii“, založenou S. Lockem a dává ji do souvislosti s IF a s bibliometrií a scientometrií. Jde však zřejmě o nedorozumění, protože mezi „journalologií“ (7, 24) na straně jedné a bibliometrií, infometrií a scientometrií (25) na straně druhé, není přímé obsahové propojení, tím spíše ne na úrovni odborné společnosti. Za poznámku stojí, že Jerieho text jako jediný z diskuzních příspěvků je doplněn použitou literaturou (2 reference) a i po formální stránce svědčí o kultivovaném autorovi.

Na rozdíl od toho, diskuzní příspěvek, který došel jako poslední z pera prof. Š. Svačiny (26), již svým simplifikujícím a průrazným názvem „Není nic lepšího než impakt faktor a citační index“, trochu na způsob billboardového sloganu, a svou začáteční větou „Celá diskuze o impakt faktoru na stránkách Časopisu lékařů českých mně připadá více méně zbytečná“, dává tušit, že půjde o autora, který zřejmě zvolil pro vyjádření svých názorů styl odlišný. Název svého článku považuje za tak jednoznačný, že hned na začátku k němu dodává, že platí jedině „v rámci jednoho oboru, resp. podoboru medicíny“. Je třeba uvést, že tato Garfieldem opakovaně prokázaná mezioborová nesrovnatelnost je uvedena v diskuzních příspěvcích zde poprvé. Ostatní údaje, co spolu s tím snad až překotně uvádí, by však, má-li text působit důvěryhodně, potřebovaly argumentačně doložit (odkazy na prameny). Tak např., které jsou obory medicíny s vyššími a které s nižšími impakty, které obory zahrnující originální metodiky jsou citovány více, nebo které obory v klinické medicíně, citující více studie, mají vyšší citovanost, neboť „podíl autorů na studii je obvykle dokonce malý a představuje vlastně levně získané vědecké ‚body‘. Pokud autor sám nezná prameny, jež by uváděná tvrzení dokazovaly, je třeba v rámci korektnosti jasně vyjádřit, že jde o informace z druhé ruky nebo pouhé představy. Nebylo by to poprvé, co by v kvapném rozhodování sloužily neprokázané domněnky jako potvrzené skutečnosti. Sympaticky působí sebekritické doznání, že za svého děkanování na 1. lékařské fakultě UK připustil, aby se ve výroční zprávě přes problematiku mezioborovou srovnatelnost publikovaly žebříčky pracovníků a pracovišť podle úspěšnosti ve vědě. Přesto letošní zářijový Vesmír (27), který na rozdíl od českých přehledových časopisů podle prof. Š. Svačiny „nebývá proložen balastem české pseudovědy“, publikuje čerstvé žebříčky českých fyziků, chemiků a biologů řazených podle *h*-indexu. Zřejmě se autorský tým domnívá, že taková publicita ve „Vesmíru“ může, třeba i podvědomě, zapůsobit na členy grantových komisí, tak proč toho nevyužít. Najdeme zde i zajímavé odhady, či prognózy, pro české odborné lékařské časopisy (26). Např. „Myslím, že u nás je možná prostor na jeden až dva lékařské vědecké časopisy v češtině s impakt faktorem“, nebo „Určitě ale platí, že by české časopisy bez impakt faktoru existovat měly. Měly by publikovat kvalitní přehledné (zřejmě má být „přehledové“) články, a pomáhat bourat bariéry mezi obory“. Budoucnost ukáže, do jaké míry odhady byly přesné. V každém případě je to jistá odvaha (nebo snad „drzost“, s jakou jsou podle Svačiny psány komentáře ke článkům v Časopisu lékařů českých?). Kladu si otázku, do jaké míry je vhodné a pro autora Svačinova postavení důstojné, použít pro text, byť diskuzního charakteru, v Časopisu lékařů českých formulace mimo zvyklost i standardního novinářského slovníku. Příkladem mohou být věty: „... a způsob, jakým jsou v některých oborech rozdávány tituly PhD. bez jedině vědecké publikace, je opravdu trestuhodný.“, „Zároveň platí, že vydávat časopis publikující vědecké práce a nemít impakt faktor

je karikaturou vědy ...“, „Velká většina původních sdělení v českém tisku je skutečně nevhodná publikace, je to odpad toho, co se nedostalo do zahraničních časopisů s impakt faktorem ...“. Dalo by se to snad omluvit, pokud by autor mohl svá bulváru blížká tvrzení doložit. Jinak by možná některý přísný akademický senát mohl snad i u nás uvažovat o pomlouvání. Závěrečnou větu však, přes výše uvedené výhrady, mohu podepsat: „Myslím, že je v zájmu nás všech, aby principy používání impakt faktoru u nás nebyly napadány a aby fungovaly“. Jen by snad autor měl upřesnit, co míní oním napadáním. Nepatří tam podle něj snad i kritické výroky o zneužívání IF, jak je formuloval, a to opakovaně, E. Garfield?

Poslední diskuzní příspěvek (26) se asi něčím od ostatních zřejmě odlišoval, a tak na podkladě recenzního řízení redakce zároveň s jeho uveřejněním k němu připojila i komentář (28). Úvodem autor definuje své stanovisko: „s některými názory souhlasím, nikoliv však se všemi“ a pokračuje „Připadám si jako Alenka v říši divů (tím vyjadřuje asi onu odlišnost), když čtu, že by měly být u nás vydávány jen jeden či dva vědecké časopisy v češtině s IF“. A domýšlí, že by striktní požadavek prof. Š. Svačiny publikovat výhradně v zahraničí, resp. v časopisech s IF, nezbytně vedl k psaní „do šuplíku“. Uvažuje, zda pro vědeckou kvalitu „je tedy měřítkem pouze IF?“ I když oba jsou univerzitními pracovníky (Univerzita Karlova a Masarykova Univerzita), může zde jít právě o rozdíl mezi zaměřením v rámci jejich odbornosti (endokrinologie a preventivní a sociální pediatrie). Nedivil bych se, kdyby právě takové poznámky (28) vedly kritické a monomanické zastánce IF k jejich označení za „napadání“ (26). Je však zajímavé, že oba diskutující, zřejmě spíše ze svých zkušeností než na základě studia bibliometrických studií, svorně upozorňují na různé nešvary v citačním chování autorů (event. editorů), které vedou ke zvýhodňujícímu ovlivňování IF. Za zmínku stojí závažná myšlenka uváděná v tomto komentáři (28): „Na druhou stranu si nemyslím, že na nás ve světě čekají a že SCI je všespasitelný“. Je vidět, že v rámci diskuze o IF došlo na pořad i dosavadní monopolní postavení SCI (resp. Web of Science (WoS)–Thomson), což podstatným způsobem od roku 2005 řeší obdobná citační databáze Scopus–Elsevier, rovněž u nás v současnosti dostupná. Citační indexy (WoS či Scopus) samozřejmě nejsou všespasitelné, ale mohou spolu s přístupem k plnotextovým zdrojům zásadním způsobem zkvalitnit informační zabezpečení výzkumné (ale i klinické) práce. České univerzitní prostředí, bohudíky, je v tomto směru (dosud) dokonale zabezpečeno při nejmenším na EU úrovni. Nová „evropská“ databáze Scopus je pak svým výběrem indexovaných časopisů mnohem příznivější a naším poměrům. Kardinální úvahu si ponechal autor (28) nakonec: „Závěrem si kladu otázku, do jaké míry je podpora IF a SCI otázkou mocenskou, ekonomickou, snahou „zamest s konkurencí“ apod.“ Možná, že je to otázka identická s pověstnými Andersenovskými „císařovými šaty“. Samozřejmě, že IF může být v rukou (ne)povolaných nástrojem („špatný pán“) omezujícím, vyřazujícím až likvidačním. Protože jakékoliv hodnocení, i pokud na něm IF neparticipuje, vychází téměř vždy z nepochopitelného poměru mezi počtem žadatelů o podporu výzkumu a možnostmi vědecké instituce, grantové agentury či jiných odborných či vládních „decision“ a „science policy“ makers. Zatajovat nebo dokonce popírat to je nejen nepravdivé, ale nemoudré. Právě možný likvidační charakter IF je hlavním zdrojem nemoudrého odporu proti němu, nebo naopak hlavním motivem ho použít.

## ZÁVĚRY

Na všech sedmi diskuzních příspěvcích (12, 15, 18, 20–22, 26) k iniciálnímu přehledovému článku „Impakt faktor – dobrý sluha, ale špatný pán“ (1) i na dalších dvou diskuzních poznámkách, jež stačily vyvolat (16, 28), je dobré, že vůbec byly napsány a odeslány. Svědčí to jednak o reaktivitě čtenářského publika, ale také

o životnosti a „impaktu“ časopisu, z čehož, jak čtenářská komunita, tak Časopis lékařů českých vyšly v současných podmínkách a zájmu domácího odborného lékařského tisku o takovou problematiku nepochybně se ctí.

Nejprve je třeba konstatovat, že vedle IF, který měl být hlavním tématem kritickým komentářů, diskuze ukázala, že její autoři, třeba prostřednictvím seznamování se s IF, právě pochopili nutnost zkvalitnit svou vědeckou práci a ovládnout publikační strategii k proniknutí mezi citované autory (12). Vědecké časopisy, při dodržování náročných vědeckých, ale i etických imperativů, mohou při důrazném postoji osvícených redakčních rad, důstojnou a korektní inzercí nabídnout svým autorům jak zkvalitnění obsahu, tak výhody sponzorování výzkumu (15–17). Se zadostiučiněním lze konstatovat, že autoři chápou význam IF jako indikátor kvality časopisu, ale k hodnocení výsledku výzkumu jednotlivců i institucí uvažují vedle jednoduchého zprůměrovaného statistického IF použít i další parametry, zvláště v akademických institucích, a využít k posuzování panelu expertů (18), pokud možno na mezinárodní úrovni (20). Hodnocení jak v grantovém řízení, tak i při redakčním recenzování, se dosud často opírá o osobní názory „kompetentních“ osob, které se pak skrývají pod rouškou recenzní anonymity (21).

Ukázalo se, že takovouto diskuzi (v případě Čas. Léč. čes. již druhou v průběhu tří let) lze chápat jako nesmírně prospěšnou ke zvýšení kvality vlastních časopisů, které v řadě případů měly ode dávna svou reputaci ještě před zavedením IF a představují významnou součást národní tradice a kultury (22). Jeden z autorů neopomněl zdůraznit oprávněnost publikování vědecké práce v národním jazyce (21), což však připustil i zastánce radikální internacionalizace publikování (26). Monomanické prosazování IF nebylo vůbec dominantní a projevilo se například v již téměř zlidovělé formulaci typu „je již zaveden, zinstitutionalizovaný a stejně nemáme nic lepšího“. Styl příspěvků byl kupodivu důstojný, jak se sluší pro „prezidiální“ časopis s nejdelším trváním v Čechách, a pokud se vyskytla výjimka, nešla pozornosti (26 resp. 28).

Je možno konstatovat, že po stránce formální i logické příspěvky došlé jako reakce na úvodní review o IF (1) jsou spíše než kritickými poznámkami k danému textu více méně volnými úvahami, reflexemi, zamyšlením či názory autorů, které v nich text (možná) vyvolal. Je to jistě nesmírně cenné, ale v řadě případů to směřuje mimo ústřední otázku, tj. úloha, význam, využití a úskalí impakt faktoru. V odborném časopise, jakým je i Časopis lékařů českých, se v diskuzní rubrice očekává, že komentující, kritizující, či nesouhlasný text bude uvádět konkrétní (a korektní) argumenty a bude tedy obsahovat i reference odkazující na příslušné použité literární prameny. Je to možná u nás příliš náročný požadavek, ale kultivovat diskuzi v tomto směru je v odborném časopise naprostá povinnost redakce nebo majitele. I toto je také jedna z cest k vysněnému „impaktu“.

Úvahy, názory či zamyšlení mají samozřejmě i v odborném (vědeckém) tisku své nezanedbatelné místo. Často to jsou kritické či vtipné „editorialy“. (A dokonce jsou citovány.) Ale to je pro jinou „rubriku“ v časopise. Proto byla cenná snaha redakce vyvolat k iniciujícímu a možná i někoho provokujícímu review o impakt faktoru, odezvu ze strany čtenářů. Vyvolat odezvu na úrovni vědecké diskuze, což je jediný styl možný pro odborné časopisy, nemají-li se dostat na pozici popularizačních nebo novinových magazínů. A proto také v jednom případě ona výtka k typu použitého slovníku.

Pokud porovnáme 15 autorů, kteří se svými příspěvky podíleli na diskuzi „Současnost a budoucnost českých lékařských časopisů“, připravené rovněž redakcí Čas. Léč. čes. před třemi roky ((23) s. 6), je zřejmé, že se sedmi současnými autorů se jich předcházející diskuze zúčastnilo pět (prof. Š. Svačina, prof. M. Elleder, prof. R. Brdička, dr. P. Jerie a doc. M. Špála). Představují tak možná iniciační základ pro svolání pracovní rady o hodnocení i roz-

voji českých odborných lékařských časopisů, jak o tom hovoří v letošního příspěvku dr. P. Jerie (22).

V každém případě jsou došlé diskuzní příspěvky dokladem, že se dosavadní redakční radě Časopisu lékařů českých podařilo v posledních čtyřech letech své nelehké činnosti uvést svůj časopis na moderní, mezinárodní, žurnalologickou cestu. Dnes je to již silně frekventovaná dálnice, kterou ku prospěchu odborných lékařských časopisů započal v letech 1975–1991 Stephen Lock, který byl uznávaným vedoucím redaktorem BMJ a také jedním ze spoluzakladatelů International Committee of Medical Journal Editors (1978), známém také jako „Vancouverská skupina“. Tento významný a záslužný žurnalologický počin redakce Časopisu lékařů českých lze považovat, vedle dalšího kultivování „peer review“ a ediční etiky, také za jeden z nezbytných kroků na cestě k začlenění tohoto časopisu mezi renomované mezinárodní biomedicínské žurnály, k nimž se samozřejmě řadí také ty, které svou indexací ve Web of Science získaly svůj vysněný a prestižní (a dnes i trochu módní) „Garfieldovský impakt faktor“.

### LITERATURA

1. **Špála, M.:** Impakt faktor – dobrý sluha, ale špatný pán. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 69-78.
2. **Cawkell, T., Garfield, E.:** Institute for Scientific Information. In: Frederiksson E. H. (ed.): A Century of science publishing. IOS Press, 2001, s. 149-160.
3. **Garfield, E.:** Citation indexes for science: a new dimension in documentation through association of ideas. Science, 1955, 122, s. 108 až 111.
4. **Garfield, E.:** Agony and ecstasy – The history and meaning of the Journal Impact Factor. International Congress on Peer Reviews and Biomedical Publication. Chicago, 2005 /http://garfield.library.upenn.edu/papers/jifchicago2005.pdf – 8. 10. 2006/
5. **Lee, S. T.:** Responsibilities of an editor. Annals Academy of Medicine. 1999, 28, s. 163-165.
6. **Rennie, D.:** Guarding the guardians: a conference on editorial peer review. JAMA, 1986, 256, s. 2391-2392.
7. **Lock, S.:** Journalology: evolution of medical journals and some current problems. Journal of Internal Medicine, 1992, 232, s. 199-205.
8. **Garfield, E.:** The use of Journal Impact Factors and citation analysis for evaluation of science. 41st Annual Meeting of the Council of Biology Editors, Salt Lake City, 1988. /http://www.garfield.library.upenn.edu/papers/eval\_of\_science\_CBE(Utah).html– 8. 10. 2006/
9. **de Castro, R., Grossman, J. W.:** Famous trails to Paul Erdős. The Mathematical Intelligencer, 1999, 21, s. 51-63.
10. **de Castro, R., Grossman, J. W.:** Todos los caminos conducen a Paul Erdős. Rev. Acad. Colomb. Cienc., 1999, 23, s. 563-582.
11. **Hirsch, J. E.:** An index to quantify an individual's scientific research output. Proceedings of the National Academy of Science 2005, 102, s. 16569-16572.
12. **Lebl, J.:** Konfrontace s fenoménem IF. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 162.
13. **Bureš, J.:** Ohlas vědeckých prací. Vesmír, 1964, 46, s. 151.
14. **Koryta, J.:** Ohlas vědeckých prací. Vesmír, 1964, 46, s. 151.
15. **Hořejší, J.:** Víte ještě, co čtete? (inspirováno článkem doc. M. Špály). Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 163-164.
16. **Horák, J.:** Firemní inzerce a lékařské časopisy. K článku J. Hořejšího „Víte ještě, co čtete?“ Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 503-503.
17. **Hořejší, J.:** Odpověď prof. Horákovi na článek „Firemní inzerce a lékařské časopisy“ Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 504-504.
18. **Zima, T.:** K článku M. Špály „Impakt faktor – dobrý sluha, ale špatný pán“. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 223-223.
19. **Zima, T.:** Impakt faktory?! Sborník lékařský, 1997, 98, s. 247-248.
20. **Elleder, M.:** K článku M. Špály „Impakt faktor – dobrý sluha, ale špatný pán“. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 224-224.
21. **Brdička, R.:** Impakt faktor v pohledu Milana Špály. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 336-336.
22. **Jerie, P.:** IF a my – čtenáři i autoři. K článku M. Špály „Impakt faktor – dobrý sluha, ale špatný pán“. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 414-414.
23. **Současnost a budoucnost českých lékařských časopisů.** Čas. Lék. čes., 2003, 142, s. 1-12.
24. **Lock, S.:** „Journalology“: Are the quotes needed? CBE Views, 1989, 12, s. 57-59.
25. **International Society for Scientometrics and Infometrics.** /http://www.issi-society.info – 9.10.2006/
26. **Svačina, Š.:** Nemí nic lepšího než impakt faktor a citační index. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 966.
27. **Faktor, I.:** Hirschův index a česká věda *aneb* Domácí realita. Vesmír, 2006, 85, s. 555-556.
28. **Kukla, L.:** K příspěvku prof. Š. Svačiny. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 967.

## Katalog kongresů, konferencí, symposií a přednášek

počínaje  
rokem 2005

nevychází ve své tradiční tištěné podobě, ale elektronicky.  
Akce odborných lékařských společností a spolků ČLS JEP  
najdete na adrese [www.cls.cz/katalog](http://www.cls.cz/katalog)



## ZPRÁVY

## Laureáti soutěže Nadačního fondu dr. Paula Janssen 2005

### Slavnostní předání cen 9. listopadu 2006, Karolinum, Praha

Cílem Nadačního fondu dr. Paula Janssen je podpora vědeckého bádání ve vybraných oborech medicíny v České republice. Nadační fond vyvíjí svou činnost především prostřednictvím udělování prestižních cen za původní vědecké práce nebo monografie publikované v příslušném roce, a to již od roku 1993.

Jednotlivé ceny nesou jména předních osobností české vědy – alergologa MUDr. Josefa Lišky, dermatovenerologa prof. Vojtěcha Trapla, gynekologa a porodníka prof. Karla Pawlíka, internisty a hematologa prof. Kristiána Hynka, internisty a nefrologa prof. Jana Broda, neuropatologa prof. Ladislava Haškovce, radiologa, radioterapeuta a onkologa prof. Vladimíra Staška a psychiatra prof. Lubomíra Hanzlíčka; cena za popularizaci vědy nese jméno akademika Josefa Charváta. Hodnocení prací provádějí nezávislé komise, které jsou jmenovány jednotlivými výbory odborných společností České lékařské společnosti JEP.

#### Za rok 2005 byly ceny předány těmto laureátům:

##### CENA DR. LIŠKY

**prof. MUDr. Jiří Beran, CSc. – alergologie a klinická imunologie**

Beran, J., Havlík, J., Vonka, V.: Očkování. Minulost, přítomnost, budoucnost  
*Praha, Galén, 2005, 348 s.*

Jak je z názvu patrné, pojednává kniha o málo známé historii infekčních nemocí a o jejich prevenci očkováním, o současné každodenní praxi očkování pediatrii a dalších lékařů a budoucnosti např. o protinádorových vakcínách, které se již dnes stávají realitou. Například historie očkování popsaná prof. J. Havlíkem nebyla takto hutně popsána v žádné evropské monografii a budoucnost očkovacích látek je podána od světově uznávaného odborníka prof. V. Vonky. Očkování je mnohdy spojeno s mnoha mýty, které se snažili autoři vyvrátit. Vždyt v moderní medicíně snad neexistuje lékařský obor, který by byl tak úspěšný v prevenci zdravotních následků, jako je právě vakcinologie.

Vydané dílo přispěje k rozptýlení mýtů, které leckdy opřádají jednu z nejpozoruhodnějších kapitol medicíny.

##### PAWLÍKOVA CENA

**doc. MUDr. Zdeněk Holub, CSc. – gynekologie a porodnictví**

Holub, Z., Kužel, D. et al.: Minimálně invazivní operace v gynekologii  
*Praha, Grada, 2005, 229 s.*

Publikace „Minimálně invazivní operace v gynekologii“ je předložena v monografické formě a přináší ucelený přehled teoretických a praktických poznatků zaměřených na obor operační gynekologie. Základní pilíře minimálně invazivní chirurgie v gynekologii představují laparoskopie. Uvedení zmíněných endoskopických operací do klinické praxe umožnilo zdokonalit diagnostiku a léčbu řady benigních a maligních onemocnění ženského reprodukčního systému. V porovnání s klasickou operační technikou bylo prokázáno, že endoskopické operace následkem hormonálních, metabolických a imunitních změn příznivě ovlivnily průběh rekonvalescence a fertilitu žen.

Publikace poskytuje rovněž informace z hraničních oborů, jako jsou anesteziologie, intenzivní pooperační péče, imunologie a klinická biochemie. Jednotlivé kapitoly byly koncipovány a zpracovány předními českými odborníky v gynekologické endoskopii na základě jejich praktických zkušeností a autorských publikací ve významných zahraničních a českých odborných časopisech.

Do rukou čtenáře přichází již delší dobu očekávaná učebnice určená zejména pro postgraduální vzdělávání lékařů. Kniha je dobře vybavena řadou nákrese, obrázků a fotografií.

##### HYNKOVA CENA

**MUDr. Eva Froňková, Ph.D. – hematologie**

Froňková, E., Krejčí, O., Kalina, T., Horváth, O., Trka, J., Hrušák, O. Lymphoid differentiation pathways can be traced by TCR ? rearrangements  
*J. Immunol. 2005, 175, s. 2495-2500.*

Specifická imunita člověka stojí na rozmanitosti B- a T-lymfocytů. Zatímco T-lymfocyty rozpoznávají antigeny pomocí svého T-buněčného receptoru (TCR), B-lymfocyty pro tento účel používají imunoglobuliny. Proto nebylo jasné, proč se buňky nejčastější dětské malignity, akutní leukémie, snaží diverzifikovat gen pro TCR delta, i když jsou z B řady. Diverzitu B- a T-lymfocytů zajišťuje V(D)J rekombinace genů pro imunoglobulin a TCR. Stejná skupina autorů již dříve popsala rekombinované TCR delta i u fyziologických B-lymfocytů. TCR delta je překvapivě rekombinován i v NK buňkách, zatímco v nelymfoidních buňkách rekombinace neproběhla. Na rozdíl od nelymfoidních buněk tedy procházejí lidské NK buňky, B- i T-lymfocyty během své diference stadiem s aktivní rekombinací.

Tyto výsledky podporují v současnosti zpočtybňovaný model oddělené lymfoidní a myeloidní diference a mohou přispět k chápání vývoje fyziologických i maligních lymfocytárních prekurzorů.

##### CENA JANA BRODA

**MUDr. Tomáš Reischig – nefrologie**

##### Soubor prací:

1. Reischig, T., Opatrný, K. Jr., Třeška, V., Mareš, J., Jindra, P., Švecová, M.: Prospective of Valacyclovir and Oral Ganciclovir for Prevention

of Cytomegalovirus Disease in High-Risk Renal Transplant Recipients. *Kidney Blood Pressure Research, 2005, 28, s. 218-225.*

Reischig, T., Jindra, P., Mareš, J., Čechura, M., Švecová, M., Hes, O., Opatrný, K. Jr., Třeška, V.: Valacyclovir for Cytomegalovirus Prophylaxis reduces the Risk of Acute renal Allograft Rejection. *Transplantation, 2005, 79, s. 317-324.*

##### HAŠKOVCOVA CENA

**prof. MUDr. Pavel Jedlička, DrSc. – neurologie**

Jedlička, P., Keller, O. et al. Speciální neurologie  
*Praha, Galén, 2005, 424 s.*

##### STAŠKOVA CENA

**PharmDr. Petr Pávek, Ph.D. – onkologie**

Pávek, P., Merino, G., Wagenaar, E., Bolscher, E., Novotná, M., Jonker, J. W., Schinkel, A. H.: Human breast cancer resistance protein: interactions with steroid drugs hormones, the dietary carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo(4,5-b)pyridine, and transport of cimetidine. *J. Pharmacol. Exp. Ther., 2005, 312, S. 144-152.*  
Ve spolupráci s týmem Dr. Alfreda Schinkla, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Nizozemí

Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) transportuje řadu léčiv nebo cizorodých látek z některých typů buněk. Stejným mechanismem BCRP způsobuje tzv. mnohočetnou rezistenci nádorových buněk k protinádorové terapii (tzv. Multidrug Resistance fenomén).

Pro detailnější studium interakcí BCRP transportéru s některými kancerogeny, steroidními hormony a cytostatiky bylo vytvořeno několik geneticky modifikovaných buněčných linií s lidským BCRP transportérem. Pomocí těchto linií jsme mimo jiné objevili, že karcinogen PhIP, obsažený hojně v tepelně upravované potravě je efektivně transportován BCRP transportérem. Dále bylo zjištěno, že některé glukokortikoidy mají potenciál inhibovat BCRP.

Geneticky modifikované linie připravené v tomto projektu jsou vhodným a citlivým buněčným modelem pro charakterizaci interakcí cytostatik s BCRP transportérem.



**CENA PROF. HANZLÍČKA****doc. MUDr. Eva Malá, CSc. – psychiatrie**Malá, E.: Schizofrenie v dětství a adolescenci  
*Praha, Grada, 2005, 194 s.*

Monografie představuje první souborné zpracování uvedené problematiky u nás. V práci jsou uvedeny teoretické i praktické poznatky o klinických projevech obrazů schizofrenie v různých vývojových obdobích od dětství do časně dospělosti. Publikace shrnuje starší i nové zahraniční i domácí poznatky o historii, diagnostice, diferenciální diagnostice, o rizikových a genetických faktorech, o funkčních a neurobiologických změnách, o farmakoterapii, psychoterapii, o roli rodiny, o prognóze, mortalitě a sociální adaptaci. V knize je uvedeno mnoho kazuistik a 28letá retrospektivně prospektivní studie 120 schizofrenických dětí a adolescentů mapující situaci v naší republice.

**CHARVÁTOVA CENA****doc. MUDr. Antonín Pařízek, CSc. — populařizace vědy**Pařízek, A.: Kniha o těhotenství a porodu  
*Praha, Galén, 2005, 425 s.*

„Kniha o těhotenství a porodu“ představuje širokému okruhu veřejnosti problematiku

a informace o prekonceptci, prenatalní péči, porodu a šestinedělí. Tvorba díla probíhala řadu let a způsobem svého vzniku je unikátní. Autor po sepsání rukopisu nejprve všechny kapitoly v průběhu jednoho roku zveřejnil na internetových stránkách [www.porodnice.cz](http://www.porodnice.cz). Na internetu připravil i zcela originální program, který umožňuje registrovat ohlasy, kritické názory a zejména reakce čtenářů na nejasnosti v textu. Finální, o připomínky veřejnosti upravená tištěná verze byla nakonec výsledkem práce autora a interaktivně získaných příspěvků veřejnosti. Avšak tím osud díla neskončil.

Další originalita práce na této knize spočívá ve vytvoření druhého internetového programu. Kniha byla ihned po svém vydání kompletně vystavena na webu. A to hned ve dvou verzích. V jedné verzi si zájemci mohli v knize listovat a do druhé verze mohli pod textem kapitol dopisovat opět svoje názory. Po rozebrání prvního vydání autor připomínky veřejnosti znovu použil a ty se staly základem pro druhé a rozšířené vydání díla, které se před několika týdny objevilo na pultech našich knihkupectví.

Spojení internetu a tištěné verze „Kniha o těhotenství a porodu“ by mělo i v budoucnu přinášet aktuální a široké veřejnosti srozumitelné znalosti. Dílo má ambice stát se „nikdy nekončícím příběhem“ pro české těhotné a rodičky.

**Mgr. Daniela Fialová – farmakoekonomika a zdravotní politika**Fialová, D., Topinková, E., Gambassi, G., Sověti-Finne, H., Jónsson, P. V., Carpenter, I., Onder, G., Sorbye, L. W., Wagner, C., Reissigová, J., Barnabei, R.: Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*, 2005, 293, s. 1348-1358.

**CENA PROF. TRAPLA z oboru dermatovenerologie a cena v oboru „léčba bolesti“** nebyly letos uděleny pro nedostatečný počet přihlášených prací.

Soutěž o nejlepší práci v daných oborech se vyhlašuje počátkem kalendářního roku pro práce publikované v roce uplynulém. Práce do soutěže mohou přihlásit pouze sami autoři, a to nejpozději do 30. dubna následujícího roku. Vlastní hodnocení pak provádějí nezávislé komise, které na žádost Nadačního fondu jmenují jednotlivé výbory odborných společností České lékařské společnosti J. Ev. Purkyně. Předání ceny je spojeno s přednáškou laureáta, která probíhá na odborných setkáních dané specializace.

Více informací na [www.nfpj.cz](http://www.nfpj.cz)

*prof. MUDr. Evžen Čech, DrSc.  
vědecký tajemník Nadačního fondu Dr. Paula  
Janssena*

## Po kom se cena jmenuje

### Dr. PAUL ADRIAN JAN JANSSEN

Nadační fond dr. Paula Janssena je pojmenován podle významného belgického vědce, fenomenálního chemika-farmaceuta a největšího tvůrce nových léků všech dob. V listopadu uplynulo 80 let od jeho narození.

Paul Adrian Jan Janssen se narodil 12. listopadu 1926 v Trunhoutu v Belgii. V rodném městě vystudoval humanitní obory v Koleji svatého Josefa, pokračoval studiem přírodních věd v Namuru a medicíny na Katolické univerzitě v Lovani a Státní univerzitě v Gentu, kde studia završil doktorátem. Vedle asistentury u profesora Heymanse na univerzitě v Gentu a u profesora Schullera v Kolíně nad Rýnem se věnoval výzkumu v rodinném podniku N. V. Produkten Richter. V roce 1958 založil koncern na výrobu léčiv Janssen Pharmaceutica, jehož byl až do roku 1991 prezidentem a ředitelem výzkumu. Až do smrti byl čestným předsedou výboru ředitelů



této firmy. Od poloviny 80. let minulého století působil ve funkci prezidenta Janssen Research Foundation Worldwide se sídlem v belgickém Beerse.

Dr. Paul Janssen náležel k mimořádným osobnostem světové vědy. Byl tvůrcem a objevitelem mnoha nových léků, z nichž se většina ujala v praxi. Obecnou proslulost získala jeho neuroleptika haloperidol a risperidon.

Byl také zakladatelem moderní psychofarmakologie, autorem více než 100 patentů v oblasti vývoje nových léků, 815 vědeckých publikací. Ke svým čestným doktorům ho počítá 18 prestižních univerzit, je členem či ředitelem 25 společností o organizaci a nositelem více než 70 cen za vědecký výzkum včetně Galénovy ceny, která mu byla udělena opakovaně.

Dr. Janssen choval upřímný vztah k Praze, Univerzitě Karlově a českým vědcům, z nichž především psychofarmakologové patřili k jeho blízkým přátelům. Pozorně sledoval počátky české psychofarmakologie na přelomu 50. a 60. let minulého století a vždy přispíval k jejímu rozkvětu, zejména prostřednictvím koncernu Janssen Pharmaceutica a různých nadací.

Paul Jansen zemřel 11. listopadu 2003. (heg)

## ZPRÁVY

PAMĚTNÍ DESKA  
BOHUMILA PRUSÍKA

Dne 4. října 2006 byla na slavnostním shromáždění pracovníků kliniky, za účasti děkana 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy prof. MUDr. T. Zimy, DrSc., ředitele Všeobecné fakultní nemocnice MUDr. J. Břízy, CSc., MBA a četných přátel a spolupracovníků IV. interní kliniky odhalena pamětní deska prof. MUDr. Bohumila Prusíka, DrSc., jednoho z předních českých internistů, zakladatele čs. angiologie a dlouholetého přednosty IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze.

Život a dílo prof. Bohumila Prusíka pak ve slavnostně upravené posluchárně kliniky přiblížil přítomným nezapomenutelnou přednáškou jeho přímý žák a emeritní přednosta IV. interní kliniky doc. MUDr. Vladimír Puchmayer, CSc.

doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.



Tvůrcem pamětní desky Bohumila Prusíka na budově IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN je akademický sochař prof. Milan Knobloch.

## Poděkování a rozloučení vedoucího redaktora

*Vážení čtenáři, autoři, recenzenti, komentátoři, milí redakční spolupracovníci, kolegyně a kolegové!*

*Dovoľte, abych vám touto cestou poděkoval za účinnou spolupráci v posledních čtyřech letech, kdy jsem měl tu čest být v čele redakční rady Časopisu lékařů českých, nejstaršího českého lékařského periodika.*

*Po zralém uvážení podmínek, resp. limitů tvorby časopisu, jsem se rozhodl ukončit svoje působení v něm.*

*Současně bych rád bych využil této příležitosti, abych vám všem popřál v novém roce 2007 pevné zdraví, dostatek sil v plnění vašich povinností a v neposlední řadě harmonické vztahy s nejbližšími nejen v rodině, ale rovněž i na pracovišti.*

*Srděčně váš*

*Petr Bartůněk*

## OSOBNÍ ZPRÁVY

**PROFESOR MUDr. RUDOLF  
KLEN, DrSc. NÁS OPUSTIL**

\* 2. 7. 1915 – † 24. 10. 2006

Odběry a transplantace buněk a tkání tvoří dnes významnou, nebo dokonce hlavní náplň několika vědeckých disciplín, ale především se staly denní rutinou v praktické medicíně. I v naší zemi z úspěchů těchto léčebných metod profitují stovky nemocných ročně. Laická, ale bohužel ani zdravotnická veřejnost si často neuvědomuje obrovský osobní přínos profesora Rudolfa Klena při budování tkáňového bankovníctví ve světě.

Pan profesor Klen se narodil 2. července 1915 v Praze. Od dětství do maturity žil v Kolíně. Po ukončení gymnázia následovalo studium na pražské lékařské fakultě Karlovy univerzity. Rádost z poznání přerušilo nejdříve uzavření vysokých škol nacisty, ale nezůstalo jen při tom. V roce 1942 byl pan profesor transportován do koncentračního tábora v Terezíně, kde

pracoval jako zřízenec na prosektuře. Po té následovaly koncentrační tábory v Osvětimi, Kauferingu, Landshutu a v Dachau.

Profesor Klen patřil k té šťastné menšině židovských vězňů, která se nejen vrátila z koncentračních táborů a dožila se konce války, ale rychle se mu podařilo absolvovat Lékařskou fakultu Karlovy Univerzity v Praze. V roce 1946 hned po promoci nastoupil do Ústavu veřejného zdravotnictví v Praze a potom již do Ústavu soudního lékařství v Hradci Králové, tedy na pracoviště, kde se občas mezi zemřelými objevují potenciální dárci tkání. Během svého studijního pobytu v USA získal první zkušenosti s tkáňovým bankovníctvím. Seznámil se s problematikou transplantace rohovky a muskuloskeletální tkáně a rozhodl se zavést tyto postupy v Československu. Již během roku 1951 vypracoval a k diskusi nabídl koncepci projektu a 1. října 1952 potom otevřel v Hradci Králové tkáňovou ústřednu, první zařízení toho druhu v Evropě. Pod vedením prof. Klena získávala hradecká tkáňová banka štěpy zemřelých dárců z nemocnic bývalého Československa, zpracovávala je, uchovávala a distribuovala ke klinickému použití nejen na území republiky, ale i do zahraničí.

Klenova tkáňová banka byla v pravém slova smyslu světově proslulá. Spolupracovala se Světovou zdravotnickou organizací, distribuovala tkáňové štěpy do 25 destinací na čtyřech kontinentech. Mnoho zahraničních školenců získávalo své základní vzdělání v oblasti tkáňového bankovníctví právě v Hradci Králové. V 80. letech minulého století působil prof. Klen jako expert Mezinárodní agentury pro atomovou energii



(IAEA) a pomáhal zakládat tkáňové banky například v Rangúnu (tehdejší Burma, nyní Myanmar) a v Kalkatě (Indie). Nejde však jen o historii, profesor Klen se postaral o své nástupce a Tkáňová banka FN Hradec Králové je dnes nejen nejlépe vybaveným zařízením svého druhu v zemi, ale má vysoký mezinárodní kredit.

Profesor Klen sám patřil k těm, kteří v 50. letech minulého století budovali obor tkáňového bankovníctví na vědeckých základech. Již v roce 1957 publikoval v Avicenu, v češtině první monografii tohoto nového oboru, která se rychle dočkala překladu do řady jazyků. V roce 1982 potom vyšla v angličtině monografie „Biologické principy tkáňového bankovníctví“ (Pergamon Press, Oxford), dodnes citovaná „bible“ tkáňových bankéřů. V souhrnu byla Klenova publikační činnost úctyhodná – byl autorem 4 monografií (s překladem do řady jazyků) a 167 odborných sdělení v domácích i renomovaných zahraničních časopisech.

Profesor Klen byl velmi aktivní v odborných společnostech. Byl například zakládajícím členem Československé biologické společnosti, jejíž čestným členem se stal v roce 1987. Spoluzakládal ale také například Indickou kryogenní radu, jejímž čestným členem byl potom jmenován. Stál také před 15 lety u zrodu Evropské asociace tkáňových bank (EATB) a v roce 1992 byl jmenován prvním čestným členem této významné profesní společnosti. Profesor Klen se zajímal také o problematiku transplantace orgánů, již v roce 1961 se v Hradci Králové podílel na přípravě a realizaci první transplantace ledviny v bývalém Československu. V roce 2001 byl proto s ostatními aktéry oceněn čestným členstvím České transplantáční společnosti.

Při mezinárodním ohlasu Klenovy práce byly obhajoba CSc. v roce 1963, jmenování docentem roku 1966 a obhajoba nejvyšší vědecké hodnosti

DrSc. formalitami. Potom ale znovu politická situace v zemi zasáhla negativně do života pana docenta. Na akademický postup musel čekat dalších 23 let, profesorem Karlovy Univerzity byl jmenován až v roce 1992.

Pan profesor vlastně prožil velmi plodný život průkopníka nových myšlenek, na jejichž realizaci se zásadně podílel od vytvoření etického a legislativního prostředí, přes výzkum až po realizaci do praxe, a to jak v Československu, tak v rovině mezinárodní. Nic ale skutečně nepřišlo „zadarmo“. Přes celoživotní pracovní vypětí, nebo možná právě díky němu si udržoval obdivuhodnou duševní aktivitu. Až do roku 2004 působil dokonce jako odborný poradce Transplantačního centra v Hradci Králové, které tak využívalo jeho bohaté zkušenosti a osobní kontakty.

V posledních letech musel ale pan profesor podstoupit svůj poslední zápas, ve kterém statečně bojoval s těžkou nemocí. Ještě v červnu minulého roku, kdy již byl značně limitován v pohybu, se ve výborné duševní kondici dožil oslav svých 90. narozenin. Z iniciativy EATB uspořádala důstojnou mezinárodní oslavu Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Karlovy Univerzity v Hradci Králové, s významnou pomocí občanského sdružení EATB.CZ.

Poslední, opravdu důstojné ocenění Klenovy celoživotní práce přišlo od EATB. Tato odborná společnost se rozhodla nazvat svoje nejprestižnější ocenění za zásluhy o rozvoj tkáňového bankovníctví „Rudolf Klen Award“, tedy Cenou Rudolfa Klena. V červnu t.r. pan profesor s velkým potěšením své jméno k tomuto účelu propůjčil a začátkem října valná hromada EATB tuto cenu jednohlasně schválila. Zprávu o tom pan profesor přijal již smrtelně nemocný a byla to pravděpodobně jeho poslední radost, kterou v kruhu rodiny přijal.

Profesor Klen si velmi vážil rodiny a svoje vysoce morální chápání světa se snažil předat svým dcerám a vnoučkám, pro které byl neocenitelným rádcem, přítelem a příkladným otcem a dědečkem. Rodina i přátelé si vážili jeho životní moudrosti a přízně. Zemřel 24. října a důstojné rozloučení proběhlo v Hradci Králové v pondělí 30. října 2006.

Všichni, kdo jsme profesora Klena znali, pokládáme jeho odchod za velkou ztrátu. Rodina nikdy nezapomene a my se budeme snažit dále rozvíjet obor, jehož budování věnoval svůj život.

*MUDr. Jaroslav Špatenka, CSc., Praha  
MUDr. Pavel Navrátil, CSc., Hradec Králové  
doc. MUDr. Jiří Adler, CSc., Brno  
MUDr. Petr Kobyłka, CSc., Praha*

## NEJVÝZNAMNĚJŠÍ OSOBNOSTI PRAŽSKÉ LÉKAŘSKÉ FAKULTY

**PROF. MUDr. FRANTIŠEK HEŘMANSKÝ, DrSc.**

(1916–1980)

František Heřmanský, jeden z nejpřednějších českých hematologů, se narodil 22. února 1916 v Praze. Vyrůstal v rodině klasického filologa, jeho otec byl ředitelem gymnázia v Martině. Dětství a dospívání prožil František Heřmanský na Slovensku, maturoval v Bratislavě, tam také začal studovat lékařskou fakultu. Po vyhlášení Slovenského štátu přešel na pražskou lékařskou fakultu, avšak dříve, než mohl studia dokončit, byly vysoké školy rozhodnutím nacistických okupantů zavřeny. Během 2. světové války pracoval jako pomocný ošetřovatel v pražské nemocnici Pod Petřínem. Jeho bezprostřední šéf prof. dr. Karpíšek mu však umožnil daleko širší uplatnění; v podstatě mohl pracovat jako nehorovaný sekundář, ze své iniciativy se začal školit v laboratorních hematologických technikách a i v klinické hematologii, takže koncem války měl v této oblasti již velmi solidní znalosti a praktické zkušenosti. Z té doby pochází jeho první studie o morfologii megakaryocytů a trombocytů. Během pobytu v nemocnici Pod Petřínem dozrávala Heřmanského osobnost, navazoval lidsky a společensky významné kontakty (spolupracovníci odbojový činitel dr. B. Budín, a dr. J. Lhotka, pozdější přednost II. chirurgické kliniky).

Po válce dokončil lékařská studia a nastoupil na interním oddělení nemocnice v Motole pod vedením prof. Miloše Netouška, současně byl i vedoucím lékařem centrální hematologické laboratoře. V roce 1950 se prof. Netoušek stal přednostou I. interní kliniky lékařské fakulty Karlovy univerzity a s ním přešel i František Heřmanský jako asistent kliniky.

Od samotného začátku pobytu na klinice pokračoval i nadále ve studiu hematologie. V krátké době vytvořil rozsáhlou klinickou základnu s vynikajícím laboratorním zázemím, ale kromě toho se intenzivně věnoval i výzkumné problematice v tomto oboru. V roce 1957 byla při I. interní klinice založena Laboratoř pro patofyziologii krvetvorby a jater a Heřmanský byl převeden na toto nově vzniklé pracoviště jako samostatný vědecký pracovník. Tato změna mu umožnila se ještě intenzivněji věnovat vědecké práci. Nadále však pokračoval v peda-

gogické činnosti, přednášel medikům a byl i examinátorem. V roce 1960 obhájil doktorskou dizertační práci o tromboplastinech, v roce 1962 se habilitoval v oboru vnitřních nemocí po obhájení práce o antitrombinech. V témže roce se stal vedoucím výzkumné Laboratoře pro patofyziologii krvetvorby a jater.

Po roce 1968, kdy z čela kliniky odešel do emigrace prof. Vojtěch Hoenig, všichni učitelé kliniky se v tajném hlasování rozhodovali, koho budou prosazovat za přednostu kliniky. V této tajné volbě zvítězil všemi hlasy František Heřmanský. Jeho odborná a lidská autorita byla tak vysoká, že ač nestraní, byl i v době normalizace ustanoven přednostou I. interní kliniky. V této funkci setrval až do svého předčasného skonu. Zemřel náhle ráno po příchodu na kliniku 8. prosince 1980. Příčinou smrti byl infarkt myokardu. Do té doby nikdo netušil, že by byl nemocen.

Heřmanský ve své práci vytvářel pozoruhodnou symbiózu kliniky a velkým smyslem pro praktickou diagnostickou a léčebnou činnost a vědce zaujatého výzkumnými problémy. Lze říci, že v jeho práci dominovala činnost inventorská. To byl zřejmě také důvod, proč po sobě nechal obsáhlou učebnici oboru, ačkoliv snad jako jediný u nás (a patrně nejen v tehdejší Československu) mohl napsat reprezentativní dílo opřené o vlastní rozsáhlé klinické zkušenosti. Říkal, že na to je čas později, že teď hlavní prioritou je získávat nové poznatky výzkumem dílčích problémů. Záběr Heřmanského zájmů v hematologii byl mimořádně široký. Podrobně a přínosným způsobem se věnoval problematice hemokoagulace, hemoblastózám a také hematologické morfologii. Byl u nás průkopníkem cytochemických metod pro potřeby klinické diagnostiky. V oblasti hemostázy zkoumal roli trombocytů a koagulačních faktorů. Řada objevů, zejména práce věnované krvácivým stavům z destičkových příčin a cytochemické studie (o sudanofilii, myeloperoxidáze a nespecifické esteráze), byla prioritní i ve světovém písemnictví. Mistrně využíval svoji rozsáhlou laboratorní praktickou zkušenost a znalost laboratorních technik, jejichž základy získal jako autodidakt již za války. Vyvinutý smysl pro laboratorně klinickou syntézu mu umožnil, že spolu se svým žákem P. Pudlákem popsal v roce 1959 vzácný krvácivý stav sdružený s albinismem a přítomností pigmentofágů v kostní dřevě. Tento nový syndrom je ve světové literatuře znám jako syndrom Heřmanského – Pudlákův.

V roce 1976 byl Heřmanský s přihlídnutím k tomto objevu oceněn Státní cenou. Vypracoval klasifikaci akutních leukémií, jako první u nás zavedl imunohistochemické vyšetřování ke sledování povrchových antigenů lymfocytů. Společně s B. Bednářem vypracovali klasifikaci maligních lymfomů založenou na moderních hlediscích. Značné zásluhy Heřmanského jsou i v oblasti terapie zejména hematologických maligních onemocnění.

František Heřmanský byl hematologem světového významu, jeho práce byly respektovány v zahraničí, byl váženou osobností na mezinárodních kongresech. Laboratoř vedená Františkem Heřmanským byla v roce 1978 pro vynikající metodickou úroveň vybrána do „European Thrombosis Research Organisation“. Heřmanskému se dostalo četných mezinárodních ocenění a uznání, např. jako jednomu z mála světových hematologů mu byla udělena v roce 1978 Světovou hematologickou společností prestižní Strattonova medaile.

Heřmanského podíl na rozvoji české a slovenské hematologie byl i organizátorský. Od založení samostatné hematologické společnosti zastával různé funkce ve výboru, byl členem prezidia Čs. lékařské společnosti J. Ev. Purkyně. Působil v řadě oborových komisí a poradních sborů ministerstva zdravotnictví a na fakultě, v nichž fundovaně hájil zájmy svého oboru.

Před svou smrtí byl též krajským internistou Středočeského kraje.

V polovině minulého století již vlastně skončila éra kliniků všestranně činných v celé šíři vnitřního lékařství, nastala doba úzké odborné specializace. František Heřmanský však zůstal internistou s přehledem a s osobní zkušeností v celé šíři vnitřního lékařství. Při profesorských vizitách dovedl tyto své znalosti a zkušenosti vždy taktně uplatnit. Byl mírný, skoro lze říci laskavý šéf, měl přirozenou autoritu, která vyplývala z lidských kvalit a z mimořádně vysoké odborné úrovně.

Vychoval celou řadu svých spolupracovníků, vytvořil vlastní hematologickou školu, která úspěšně pokračuje v jeho díle a rozvíjí dále tematiku, která byla Heřmanskému blízká.

*doc. MUDr. Václav Jirásek, CSc.  
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN  
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2  
e-mail: jiraseks@quick.cz*



*Historie je svědectvím času, světlo pravdy,  
život paměti, učitelka života,  
zvěstovatelka dávných dob.*

MARCUS TULLIUS CICERO

(976)