

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 146
2007, č. 12, s. 893–968
CLC EAL 146 (12)
893–968 (2007)

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

ROČNÍK 146/2007, č. 12

VEDOUcí REDAKTOR

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

REDAKČNÍ RADA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KONZULTANTI

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

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

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

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

OBSAH

Úvodník	895	<i>Tachezy R., Rob L.</i> : Skrínink pro prevenci karcinomu děložního hrdla v České republice	939
Přehledové články		<i>Svobodník A., Daneš J., Skovajsová M., Bartoňková H., Májek O., Klimeš D.</i> : Akutní stav národního programu skríninku rakoviny prsu v České republice	945
<i>Žák A., Slabý A.</i> : Interakce některých genetických a nutričních faktorů v patogenezi aterogenních dyslipidemií – 1. část	896	<i>Zavoral M.</i> : Skrínink sporadického kolorektálního karcinomu v České republice	950
<i>Žák A., Slabý A.</i> : Interakce některých genetických a nutričních faktorů v patogenezi aterogenních dyslipidemií – 2. část	902	Speciální sdělení	
<i>Kuneš P., Lonský V., Mandák J., Koláčková M., Kudlová M., Krejsek J.</i> : Transkripční faktor KLF2 (Krüppel-like factor 2) a přirozená ochrana cévního endotelu	909	<i>Brdička R., Černý V.</i> : O genetické vzdálenosti	955
<i>Krejčich F., Homolka J., Svobodová L.</i> : Tuberkulóza v České republice a ve světě	916	Sjezdy	
<i>Bortlová, A.</i> : Současné postupy v léčbě stabilizované chronické obstrukční nemoci plicní	919	<i>Králiková E., Sochor O., Světlák M.</i> : „Pomoci kuřákům přestat“ – 9. konference Society for Research on Nicotine and Tobacco Europe	958
<i>Slováková A., Votava V., Homolka J.</i> : Současné možnosti léčby sarkoidózy	922	<i>Barták P.</i> : Drobnosti ze 68. výroční schůze Společnosti pro investigativní dermatologii (SID)	960
<i>Svobodová L., Homolka J.</i> : Kryptogenní fibrotizující alveolitida	925	Vybrané souhrny	961
<i>Marel M., Měříčka O., Krejčich F., Stránská P., Skácel Z., Homolka J., Zemanová M.</i> : Péče o nemocné s plicním karcinomem na I. klinice tuberkulózy a respiračních nemocí	928	Osobní zprávy	963
Původní práce		Knihy	908, 915, 924, 957
<i>Gürlich R., Oliverius M., Ryska M., Sixta B., Pirk J., Skalský I., Hosková L., Špičák J.</i> : Chirurgické výkony na gastrointestinálním traktu po transplantaci srdce	934	Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých	965
Onkologické skríninkové programy		Laureáti Nobelovy ceny	
<i>Žaloudík J.</i> : Skríninkové onkologické programy v České republice	938	<i>Másová H.</i> : Sherrington, Sir Charles Scott a Edgar Douglas Adrian	967

CONTENTS

(No. 12, 3rd December 2007) Journal of Czech Physicians

Editorial	895	<i>Tachezy R., Rob L.</i> : Screening for Prevention of Cervical Cancer in the Czech Republic	939
Review Articles		<i>Svobodník A., Daneš J., Skovajsová M., Bartoňková H., Májek O., Klimeš D.</i> : Acute Situation in the National Program of Breast Cancer Screening in the Czech Republic	945
<i>Žák A., Slabý A.</i> : Gene-Diet Interactions in Atherogenic Dyslipidemias (Part 1)	896	<i>Zavoral M.</i> : Screening of the Sporadic Colorectal Cancer in the Czech Republic	950
<i>Žák A., Slabý A.</i> : Gene-diet Interactions in Atherogenic Dyslipidemias (Part 2)	902	Special Article	
<i>Kuneš P., Lonský V., Mandák J., Koláčková M., Kudlová M., Krejsek J.</i> : Transcription Factor KLF2 (Krüppel-like factor 2) and Natural Defence of Vascular Endothelium	909	<i>Brdička R., Černý V.</i> : Genetic Distance	955
<i>Krejčich F., Homolka J., Svobodová L.</i> : Tuberculosis in the Czech Republic	916	Congresses	
<i>Bortlová, A.</i> : Contemporary Therapeutic Methods for Chronic Obstructive Pulmonary Disease	919	<i>Králiková E., Sochor O., Světlák M.</i> : How to help smokers to quit smoking – 9th Conference of the Society for Research on Nicotine and Tobacco Europe	958
<i>Slováková A., Votava V., Homolka J.</i> : Treatment Options in Sarkoidosis	922	<i>Barták P.</i> : Mosaic of bits from the 68 th annual meeting of the Society for investigative dermatology (SID)	960
<i>Svobodová L., Homolka J.</i> : Cryptogenic Fibrotizing Alveolitis	925	Selected Abstracts	961
<i>Marel M., Měříčka O., Krejčich F., Stránská P., Skácel Z., Homolka J., Zemanová M.</i> : Treatment of Lung Carcinoma Patients at the First Department of Tuberculosis and Respiratory Diseases	928	Personal News	963
Original Articles		Books	908, 915, 924, 957
<i>Gürlich R., Oliverius M., Ryska M., Sixta B., Pirk J., Skalský I., Hosková L., Špičák J.</i> : Surgical Treatment of Gastrointestinal Complications After the Heart Transplantation	934	Instruction to the Authors	965
Oncology Programs of Screening		Nobel Prize Laureates	
<i>Žaloudík J.</i> : Oncology Programs of Screening in the Czech Republic	938	<i>Másová H.</i> : Sherrington, Sir Charles Scott a Edgar Douglas Adrian	967

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2007

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Vydává Česká lékařská společnost J: Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.
Vedoucí redaktor prof. MUDr. Jiří Horák, CSc. Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Glezgová.

Příspěvky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.

Articles published in the Journal of the Czech Physicians subject to double review.

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

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

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 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 inzercí poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz

Registrační značka MK ČR E 77.

Rukopisy zasílejte na adresu prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: horak@fnkv.cz
Rukopis předán do výroby dne 5. 10. 2007. 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 upozorní, že za obsah a jazykově zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Zadavatel nese plnou odpovědnost za kvalitu a formální i obsahovou stránku inzercí. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoli 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

ÚVODNÍK

Faktor impaktu a Časopis lékařů českých

Čas nezadržitelně spěje vpřed a s ním se mění i okolnosti, za nichž vychází a svou informační úlohu plní Časopis lékařů českých. Redakční rada i prezidium České lékařské společnosti dlouhodobě řeší dilema, před něžž byly vývojem v oblasti odborných publikací postaveny. V současnosti, kdy stále vzrůstá tlak na autory vědeckých prací, aby publikovali v časopisech s faktorem impaktu (IF), se musíme pokusit získat IF i pro Časopis lékařů českých. Přitom redakční rada ani prezidium ČLS nechtějí, aby se časopis stal čistě anglickou publikací, což by samozřejmě k získání IF byla cesta nejschůdnější. V této situaci mnoho možností nezbývá. Úctyhodný pokus o získání IF při publikaci původních článků v angličtině na webu neuspěl, protože náklady na anglické překlady tehdy zjišťované Nakladatelským a tiskovým střediskem ČLS byly enormní a přitom výsledek svou kvalitou často neodpovídal představám autorů. Po zvážení situace a se souhlasem prezidia ČLS se redakční rada časopisu rozhodla, že od počátku roku 2008 bude časopis přijímat články typu původní práce a vyšetřovací metody pouze s anglickým překladem, dodaným přímo autorem. Jsme si plně vědomi náročnosti takového požadavku pro autory, dospěli jsme však k závěru, že uvedený krok je nezbytný pro zachování odpovídající úrovně časopisu. Věříme, že nutnost a správnost tohoto opatření pochopí i naši autoři a že v zájmu udržení kvality a fakticky samé existence našeho nejstaršího lékařského časopisu budou s redakcí ve snaze získat pro Časopis lékařů českých faktor impaktu úzce spolupracovat. Žádáme proto všechny autory, aby respektovali upravené pokyny pro autory, které již jsou nebo brzy budou vystaveny na domácí stránce časopisu a budou uveřejňovány i v časopisu samém.

*prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.
vedoucí redaktor Časopisu lékařů českých*

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Interakce některých genetických a nutričních faktorů v patogenezi aterogenních dyslipidemií – 1. část

Žák A., Slabý A.

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

SOUHRN

Díky pokrokům v molekulární genetice jsou dnes známy funkční polymorfismy různých genů, které řídí lipidový metabolismus, a studují se jejich účinky v interakci s nutričními faktory. Vznikly nové interdisciplinární obory; zatímco nutrigenetika zkoumá genetickou variabilitu ve vztahu k příslušné metabolické odpovědi na složení stravy s cílem vypracovat individuální dietní doporučení, nutrigenomika se zabývá vlivem nutričních faktorů na regulační funkce genů a jejich produktů. V přehledovém článku jsou shrnuty poznatky o běžných polymorfismech genů pro některé apolipoproteiny, transferové proteiny, buněčné receptory a enzymy, se zřetelem na jejich předpokládanou úlohu v patogenezi aterogenních dyslipidemií. Většina referovaných výzkumných prací se týká metabolických důsledků izolovaně studovaných jednonukleotidových polymorfismů, kdežto jen malý počet se pokouší osvětlit složité vzájemné vztahy současně se vyskytujícími genovými varianty.

Klíčová slova: aterogenní dyslipidémie, genové polymorfismy, nutriční faktory, kardiovaskulární riziko.

SUMMARY

Žák A., Slabý A.: *Gene-Diet Interactions in Atherogenic Dyslipidemias (Part 1)*

With advances in molecular genetics, functional polymorphisms of various lipid-related genes have been investigated, to discern their metabolic effects and role in gene-diet interactions. New interdisciplinary concepts have emerged; while nutrigenetics examines genetic variation and associated responses to nutrients, in order to generate individual dietary recommendations, nutrigenomics focuses on the effects of nutrients on regulatory functions of genes and their products. This review summarizes recent knowledge concerning common polymorphisms of candidate genes for some apolipoproteins, transfer proteins, cell receptors, and enzymes, which presumably modulate cardiovascular risk. Most studies investigate isolated single nucleotide polymorphisms and nutrients, while only few try to elucidate complex interrelationships between coexistent multiple gene variants.

Key words: atherogenic dyslipidemias, gene polymorphisms, dietary factors, cardiovascular risk. *Žá.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 896–901.

Na vzniku a progresi aterosklerózy se významně podílí individuální, geneticky podmíněná vnímavost k negativním vlivům zevního prostředí a životního způsobu. V současné době se v experimentálním i klinickém výzkumu aterogenních dyslipidemií věnuje velká pozornost nutričním faktorům ve vztahu k variabilitě genů, které řídí lipidový metabolismus (1–3).

Charakter stravy v rozvinutých zemích se během několika staletí podstatně změnil. Zvýšila se zejména celková spotřeba tuků a rafinovaných sacharidů. Z kvalitativního hlediska převažují nasycené tuky živočišného původu nad nenasycenými rostlinnými tuky a mastné kyseliny řady n-6 nad řadou n-3. Ve stravě se navíc značně zmenšil obsah rozpustné i nerozpustné vlákniny a neustále roste abúzus alkoholu. Epidemiologické studie uskutečněné ve druhé polovině minulého století prokázaly významný podíl pozitivní rodinné anamnézy na celkovém riziku kardiovaskulárních (KV)

manifestací aterosklerózy, chybělo však kauzální vysvětlení. Teprve v posledních dvaceti letech se díky pokrokům v molekulární genetice otevřela možnost poznávat individuální odchylky ve struktuře a funkci kandidátních genů a studovat jejich metabolické důsledky. V rámci výzkumu interakcí nutričních a genetických faktorů v patogenezi aterosklerózy vznikly nové interdisciplinární obory. K nim patří nutrigenetika (molekulární nutriologie), která se zabývá vlivem genových polymorfismů na metabolické účinky jednotlivých složek stravy, s cílem vypracovat individuální dietní doporučení pro prevenci a léčbu metabolických poruch. Naproti tomu nutrigenomika zkoumá mechanismy, jimiž nutriční faktory modifikují expresi genů a regulační funkce genových produktů (4).

V popředí zájmu jsou jednonukleotidové polymorfismy (single nucleotide polymorphism – SNP) genů regulujících lipidový metabolismus, z nichž některé podmiňují odchylky

ve struktuře kódovaných proteinů, jiné (lokalizované v promotorové oblasti) modifikují genovou expresi. Funkční SNP vznikly v průběhu mnoha tisíciletí evolučního procesu jako důsledek interakcí lidského genomu s různými faktory zevního prostředí. Přestože moderní laboratorní metody umožňují simultánní vyšetření polymorfismů velkého počtu genů, objasnění jejich vzájemných funkčních vztahů představuje vzdálený cíl výzkumné práce. Dosud nebyla provedena komplexní analýza haplotypových bloků a jen malý počet publikovaných prací obsahuje informace o výsledném metabolickém účinku současně přítomných změn v několika genech.

Jednonukleotidové polymorfismy kandidátních genů byly studovány ve vztahu k různým parametrům lipidového a glycidového metabolismu, jakož i k účinnosti dietních intervencí. V shora citovaných systematických přehledech intervenčních a observačních nutrigenetických studií se upozorňuje na možné zdroje zkreslení a zdůrazňuje se potřeba velkých, metodicky pečlivě připravených projektů (1–3).

Lipidová homeostáza se udržuje koordinovaným působením celé řady nukleárních faktorů, vazebných proteinů, apolipoproteinů, receptorů a enzymů, jejichž aktivitu genové polymorfismy modifikují. Některé polymorfismy se jeví jako zvláště významné z hlediska výzkumu aterosklerózy. Jako příklad lze uvést poznatky o vlivu polymorfismů na velikost částic v jednotlivých lipoproteinových (LP) třídách, zejména na relativní četnost malých denzních částic LDL (small dense LDL, sd-LDL) (5). Velká pozornost se v současné době věnuje též postprandiálním změnám lipidového spektra, které se liší v závislosti na variabilitě několika kandidátních genů (6).

V současné době přibývá epidemiologických prací, které prokazují význam některých genových polymorfismů pro predikci rizika ischemické choroby srdeční (ICHS). V prospektivní studii Northwick Park Heart Study II bylo zjištěno, že prediktivní sílu zvyšuje kombinace klasických rizikových faktorů s genotypem apolipoproteinů A-IV a E, lipoproteinové lipázy a mitochondriálního odpřahujícího proteinu UCP2 (7). Mezinárodní pracovní skupina pro prevenci ICHS navrhla zpřesnit posuzování koronárního rizika vyšetřením deseti genových polymorfismů (8). Dosud však nelze doporučit, aby se vyšetřování genových polymorfismů zavádělo do širší lékařské praxe.

V tomto přehledovém článku (1. část) se budeme zabývat nejčastěji se vyskytujícími funkčními polymorfismy genů pro apolipoproteiny (apo) A-I, C-III, A-IV, A-V, B a E, pro transferový protein esterů cholesterolu a pro mikrosomální triglyceridový transferový protein, se zvláštním zřetelem k ověřeným výsledkům nutrigenetického výzkumu. Do 2. části jsme zařadili genové polymorfismy, které modifikují funkce proteinu vázajícího mastné kyseliny, cholesterolu 7 α -hydroxylázy, lipoproteinové lipázy, jaterní lipázy, receptoru LDL a transkripčních faktorů PPAR α , PPAR γ 2, PPAR δ , proteinu vázajícího sterolový regulační element, jaterního receptoru X a nukleárního faktoru HNF 4 α .

APOLIPOPROTEINY A-I, C-III A A-IV

Skupina apolipoproteinů A-I, C-III a A-IV má důležitou úlohu ve zpětném transportu cholesterolu a v metabolismu triglyceridů (TG). Apo A-I, hlavní proteinová komponenta částic HDL a obligatorní kofaktor enzymu lecitin-choleste-

rol-acyltransferázy (LCAT), je syntézován převážně v játrech, v menší míře též v enterocytech. Nízká plazmatická koncentrace apo A-I, spolu s vysokou koncentrací apo C-III, je považována za rizikový faktor pro ICHS. Apo C-III představuje směnitelnou složku v LP částicích bohatých na TG (TRL); k jeho účinkům patří inhibice lipoproteinové lipázy.

Apo A-IV participuje na vstřebávání mastných kyselin (FA) ve střevě, kde je včleňován do nově tvořených částic TRL a HDL.

Geny APOAI, APOCIII a APOAIV (spolu s APOAV) tvoří cluster lokalizovaný na dlouhém raménku chromozómu 11, v oblasti q23–q24. Výzkum zaměřený na variabilitu těchto genů prokázal velký počet funkčních polymorfismů, které modifikují změny lipidového spektra vyvolané nutričními faktory (9).

Z variant genu APOAI byl nejvíce studován polymorfismus G-75A v promotorové oblasti. Podle některých autorů mají nositelé méně časté alely A vyšší plazmatickou koncentraci HDL-C a odpovídají na nízkotučnou dietu s vysokým obsahem vícenenasycených mastných kyselin (PUFA) větším poklesem celkového cholesterolu (TC) a LDL-C; tuková zátěž u nich vyvolá větší vzestup koncentrace velkých částic TRL v plazmě (10).

Účinnost nízkotučné diety závisí též na polymorfismech genu APOCIII, zejména SstI, který navíc zlepšuje odpověď na středomořskou dietu s vysokým obsahem mononenasycených mastných kyselin (MUFA) (pokles poměru LDL-C/HDL-C je větší). Vzácná alela S2 je asociována s vyšší plazmatickou koncentrací triglyceridů (TG) a TC, se sníženou inzulínovou senzitivitou a s vyšším rizikem ICHS. Polymorfismus T-455C ovlivňuje změny plazmatické koncentrace apo C-III a TG, k nimž dochází při vyšším příjmu PUFA řady n-3 (11).

Gen APOAIV vykazuje dva časté funkční polymorfismy, Gln360His a Thr347Ser. Při běžné stravě alela 360His snižuje, alela 347Ser zvyšuje plazmatické koncentrace TC, LDL-C, apo B a TG (12). Naproti tomu oba polymorfismy příznivě ovlivňují změny lipidového spektra při nízkotučné dietě. Po perorální tukové zátěži je s alelou 360His spojen významně větší vzestup obsahu TG v malých i velkých částicích VLDL. Čeští autoři zjistili v reprezentativním populačním vzorku, že nositelé dvou běžných haplotypů APOAIV (bez alely 360His) odpověděli větším poklesem TC na příznivé změny ve složení stravy, k nimž došlo v období let 1988–1996 (13). Mezi všemi SNP v clusteru genů APOAI/CIII/AIV/AV existují významné funkční interakce, které se podílejí na celkovém KV riziku (14).

APOLIPOPROTEIN A-V

V roce 2001 byl po prvé popsán nově objevený apo A-V, který je funkčně i vývojově příbuzný se skupinou apo A-I/C-III/A-IV a uplatňuje se především při řízení metabolismu TG (15). Koncentrace TG v plazmě jsou nepřímo úměrné expresi apo A-V a jeho koncentracím v HDL. Méně běžné varianty genu APOAV jsou spojovány se zvýšenou koncentrací TG a byly častěji zjištěny ve skupinách osob s hypertriglyceridemií (HTG). Mechanismus účinku regulace TG působením apo A-V předpokládá inhibici sestavení („assembly“) VLDL v hepatocytu, nebo urychlení katabolizmu TRL zvýšením aktivity LPL či „vytěsněním“ apo C-III (inhibitoru LPL) z povrchu VLDL. Usuzuje se, že gen pro apo A-V je regulován prostřednictvím

aktivátorů PPAR α . Tudíž snížená exprese PPAR α u stavů IR (jako je MS či DM 2. typu) je spojena s nižšími koncentracemi apo A-V a s HTG. Gen pro apo A-V je lokalizován v 11q23. V experimentech na transgenních myších se zjistilo, že zvýšená exprese genu APOAV má za následek vzestup aktivity lipoproteinové lipázy, jež se podílí na poklesu plazmatické koncentrace TG a obsahu TG ve VLDL (16).

U lidí bylo identifikováno několik variant genu APOAV, které průkazně ovlivňují TG a jiné parametry lipidového metabolismu; k nim patří SNP *T-1131C* a *Ser19Trp*. Signál sekvence *19Trp* snižuje tvorbu apo A-V v hepatocytech. Nositelé alely *-1131C* mají vyšší plazmatickou koncentraci TG, velkých částic VLDL a malých denzních částic LDL (sd-LDL). Nedávno bylo zjištěno, že účinky této alely závisí na přívodu PUFA řady n-6 (17).

Při běžné smíšené stravě dochází u jedinců s alelou *-1131C* k významně většímu postprandiálnímu vzestupu koncentrace TG v chylomikronech a ve VLDL, kromě toho stoupá podíl sd-LDL a spolu se vzestupem CRP jsou přítomny známky poškození lymfocytů (18). V jiné nutrigenetické studii byl potvrzen vliv alel *-1131C* a *19Trp* na bazální hodnoty TG, procentní vzestup TG po tukové zátěži se však neliší (19). V již zmíněném vzorku české populace došlo u nositelů méně časté alely polymorfismu *Ser19Trp* během osmi let k významně většímu poklesu TC v plazmě, ve srovnání s homozygoty *Ser19Ser* (13). Vztah polymorfismů genu APOAV k riziku ICHS byl předmětem několika epidemiologických prací, jejich závěry však nejsou jednotné. U souboru osob s familiární kombinovanou hyperlipidemií se podařilo identifikovat haplotypy APOAV, které významně zvyšují koncentraci TG a sd-LDL v plazmě (20).

APOLIPOPROTEIN B

Apolipoprotein B (apo B) představuje hlavní protein v částicích LDL, IDL a VLDL (apo B-100), jakož i v chylomikronech (apo B-48); podílí se na sestavování těchto částic a funguje jako ligand LDL receptorů. Gen pro apo B je lokalizován v oblasti 2p24–p23. Vysoké plazmatické koncentrace apo B, popřípadě pokles poměru apo A-I/apo B, se považují za indikátor KV rizika, a to zvláště u aterogenních dyslipidemií s normální nebo nepříliš zvýšenou koncentrací LDL-C, kdy existuje významná korelace mezi koncentrací apo B a podílem malých denzních částic v třídě LDL.

Gen pro apo B (APOB) je vysoce variabilní. Byl popsán velký počet funkčních polymorfismů APOB a kromě toho se vyskytují patologické mutace, jejichž důsledkem je nízká sekrece apo B (u familiární hypobetalipoproteinémie) nebo tvorba strukturně odlišných molekul apo B s defektní vazbou na LDL receptory a hypercholesterolémií (familiární defektní apo B-100).

Některé polymorfismy genu APOB ovlivňují převážně metabolismus lipidů, jiné inzulínovou senzitivitu, pravděpodobně v interakci s dalšími geny (21). V prospektivní populační studii bylo zjištěno, že účinky běžného polymorfismu *C7673T* (tj. vzestup koncentrace TC, LDL-C a apo B v plazmě) mají konstantní charakter během dlouhodobého sledování (22). Nutrigenetické studie prokázaly změny lipidového spektra vyvolané interakcí polymorfismů APOB s obsahem tuků a mastných kyselin ve stravě (23). Podle některých pra-

cí odpovídají nositelé vzácných alel polymorfismu *C2488T* (*XbaI*) a *E4154K* (*EcoRI*) větším poklesem LDL-C na nízkotučnou dietu s přidávkou PUFA nebo MUFA a naopak větším vzestupem LDL-C při experimentální dietě s vysokým obsahem tuku a cholesterolu (24). Jiní autoři zjistili, že genotyp *T2488T* má spojitost se vzestupem HDL-C po omezení příjmu nasycených tuků a s poklesem TG vyvolaným středomořskou dietou s vysokým obsahem MUFA. Při perorálním tukovém tolerančním testu mají jedinci s tímto genotypem významně větší vzestup plazmatické koncentrace apo B-48. Polymorfismus *C-516T* v promotorové oblasti modifikuje inzulínovou senzitivitu v závislosti na typu diety (25).

V popředí zájmu je možná souvislost polymorfismů APOB s rizikem KV komplikací aterosklerózy. U pacientů s DM 2. typu byl během pětiletého sledování zjištěn vyšší výskyt ICHS u nositelů vzácné alely polymorfismu *C2488T* (*XbaI*), přestože měli o něco nižší hodnoty glykovaného hemoglobinu (26). V prospektivní studii u mladých Finů byl polymorfismus *C2488T* (*XbaI*) trvale asociován s vyšší koncentrací LDL v plazmě, nepodařilo se však prokázat asociaci s tloušťkou intimy a medie (IMT) karotických tepen (27). Naproti tomu nositelé vzácné alely *C-516T* mají významně větší hodnoty IMT, takže identifikace tohoto polymorfismu může přispět k odhadu celkového KV rizika (28).

APOLIPOPROTEIN E

Genetická variabilita apo E a její vztah k metabolismu lipidů je předmětem velkého počtu výzkumných prací. Apo E představuje hlavní proteinovou složku LP částic transportujících cholesterol a jako ligand zprostředkuje vazbu k různým receptorům včetně receptorů LDL. Významně se podílí na metabolické přeměně LRT. Další funkce apo E se týkají redistribuce cholesterolu v tkáních, enterohepatálního cyklu žlučových kyselin, regulačních mechanismů růstu a diferenciace buněk, imunitních reakcí aj. (29).

Gen pro apo E (APOE) je lokalizován na 19. chromozómu v oblasti 19q13.2. Syntéza apo E probíhá v játrech i v jiných orgánech, např. v mozku, v ledvinách a ve slezině.

Nejdéle známé varianty genu APOE, alely *epsilon* (ϵ) 2, 3 a 4, se liší pouze dvěma SNP ve 4. exonu (*T2059C*, *C2197T*). Frekvence těchto alel v různých populačních souborech kolísá, ale vesměs převažuje $\epsilon 3$ a z minoritních alel je častější $\epsilon 4$ než $\epsilon 2$ (tento rozdíl je zvláště velký ve skandinávských zemích). Alela $\epsilon 4$ je považována za fylogeneticky původní. V souboru probandů z České republiky byla zjištěna frekvence alely $\epsilon 3$ 82,0 %, $\epsilon 4$ 10,9 % a $\epsilon 2$ 7,1 % (30).

Kombinací alel $\epsilon 2/3/4$ vznikají tři homozygotní a tři heterozygotní genotypy. Příslušné izoformy apo E se liší preferencí k LP částicím (apo E3 a apo E2 k HDL, apo E4 k VLDL) a afinitou k buněčným receptorům. Alela $\epsilon 4$ je asociována s vyššími hodnotami plazmatické koncentrace TC, LDL-C a apo B a s nižší koncentrací HDL-C a apo A-I; pro alelu $\epsilon 2$ byly prokázány opačné účinky, které se zvětšují během dospívání (31). Vyšší TC a LDL-C u nositelů alely $\epsilon 4$ lze vysvětlit jednak intenzivnější absorpcí cholesterolu ve střevě bez kompenzační redukce jeho jaterní syntézy, jednak hromaděním LDL-C v plazmě v důsledku sníženého počtu LDL receptorů (32). Alela $\epsilon 4$ je dále zodpovědná za vyšší obsah sd-LDL ve frakci LDL a za zpomalené post-

prandiální štěpení chylomikronů (CM) a jejich zbytkových částic (33).

Podle některých nutrigenetických studií se nositelé alely $\epsilon 4$ vyznačují větším vzestupem TC/LDL-C a větším poklesem HDL-C při zvýšeném příjmu cholesterolu a nasycených mastných kyselin (SFA) ve stravě, přičemž lépe odpovídají na různé diety s omezením tuků a cholesterolu, popřípadě se zvýšeným obsahem PUFA nebo MUFA (34, 35). Naproti tomu přítomnost alely $\epsilon 2$ je spojena s vyšší postprandiální sekrecí LP ve střevě a s větším vzestupem koncentrace TG a VLDL při zvýšeném dietním příjmu SFA anebo sacharózy, jakož i s větším poklesem LDL-C spojeným s konzumpcí etylalkoholu (36). Z farmakogenetického hlediska je významná skutečnost, že u nositelů alely $\epsilon 2$ lze počítat s velmi dobrou odpovědí na léčbu fibráty; naopak účinky statinů na genotypu APOE nezávisí (37).

Četné epidemiologické studie prokázaly souvislost alely $\epsilon 4$ se zvýšeným KV rizikem; podle metaanalýzy 48 publikací je toto riziko ve srovnání s genotypem $\epsilon 3/3$ vyšší o 42 % (38). Alela $\epsilon 4$ je asociována s IMT karotických tepen a s rozsahem aterosklerotických změn v koronárním řečišti (39). V souboru respondentů Framingham Heart Study zvyšovala riziko ICHS jak přítomnost alely $\epsilon 4$, tak i alely $\epsilon 2$ (40). Tematický rámec tohoto článku přesahuje vztah alely $\epsilon 4$ k Alzheimerově demenci a k cholesterolové cholelitiáze, jakož i alely $\epsilon 2$ k hyperlipoproteinemii III. typu.

V poslední době se intenzivně studují také další funkční polymorfismy genu APOE, např. *G-219T*, *G-491T*, *C-1019T*, jejichž účinky jsou do značné míry nezávislé na alelách $\epsilon 2/3/4$ (41). Přítomnost alely *-219T* je spojena s rizikem časné manifestace ICHS (42, 43).

TRANSFEROVÝ PROTEIN ESTERŮ CHOLESTEROLU

Transferové proteiny plazmatických lipidů mají důležitou úlohu v metabolické přeměně různých LP částic (44). Největší pozornost se věnuje transferovému proteinu esterů cholesterolu (CETP), který přenáší estery cholesterolu z HDL do LP obsahujících apo B a řídí jejich transport k jaterním buňkám; CETP je produkován v játrech a v tukové tkáni. Gen pro CETP je lokalizován v oblasti 16q13. V experimentu na zvířatech bylo zjištěno, že zvýšená exprese CETP v tukové tkáni má za následek pokles plazmatické koncentrace HDL a zmenšení velikosti adipocytů. Vzhledem k nepřímé úměrnosti mezi koncentrací CETP a HDL v plazmě se intenzivně studují možnosti terapeutického využití inhibitorů CETP, je však třeba vzít v úvahu, že deficit CETP by mohl vyvolat poruchu zpětného transportu cholesterolu.

Několik funkčních polymorfismů genu pro CETP, např. *TaqIB*, *I405V*, *C-629A* a *G-971A*, je spojováno se sníženou aktivitou CETP a zvýšenou plazmatickou koncentrací HDL-C (45). Nositelé genotypů *TaqI B1/B2* a *B2/B2* se vyznačují nižším zastoupením sd-LDL a vyšší inzulínovou senzitivitou (46). Nutrigenetické studie prokázaly, že velikost poklesu plazmatické koncentrace TC a LDL-C při dietě se zvýšeným obsahem PUFA závisí na genotypu *TaqIB*, při dietě s přísadkou rostlinných sterolů na polymorfismu *I405V*. V několika populačních souborech byla zjištěna významná interakce mezi polymorfismy CETP, příjmem cholesterolu v potravě a plazmatickou koncentrací HDL-C (47).

Podle většiny epidemiologických studií existuje souvislost polymorfismů genu pro CETP s KV rizikem, a to v tom smyslu, že nositelé vzácných alel mají vyšší hodnoty HDL-C v plazmě a nižší riziko ICHS (48, 49). Ve studii Framingham Offspring Study byla alela *B2 (TaqIB)* asociována s nižšími hodnotami IMT v karotických tepnách (50). Naproti tomu ve studii PREVENTD měli nositelé vzácné alely *-629A* vyšší HDL-C a současně i vyšší koronární riziko (51). Na podkladě analýzy haplotypů genu CETP byla vyslovena hypotéza, že jiné SNP ovlivňují HDL a jiné modifikují riziko (52). Četné otázky tedy zůstávají otevřené, ale význam polymorfismů genu CETP v aterogenezi se jeví jako nezpochybnitelný.

MIKROZOMÁLNÍ TRIGLYCERIDOVÝ TRANSFEROVÝ PROTEIN

Intracelulárně lokalizovaný mikrozomální triglyceridový transferový protein byl dříve označován zkratkou MTP; dnes se užívá též zkratka MTTP. Protein má nezastupitelnou úlohu při sestavování LP částic obsahujících apo B (zvláště VLDL a CM). Gen pro MTP je lokalizován na 4. chromozómu v pozici q24. MTP je navázán na endoplazmatické retikulum a vyskytuje se nejen v hepatocytech a enterocytech, ale též v buňkách jiných tkání, např. v myokardu, kde pravděpodobně usnadňuje export TG. Vrozený deficit MTP má za následek hypobetalipoproteinemii či abetalipoproteinemii.

V současné době je známo 11 SNP genu pro MTP, z nichž tři (*G-493T*, *T-164C* a *Ile128Thr*) vykazují téměř úplnou vazebnou nerovnováhu a významně ovlivňují interakce mezi MTP a apo B (53). Méně obvyklé alely těchto funkčních polymorfismů jsou asociovány s charakteristickými změnami lipidového spektra. Zdraví nositelé alely *-493T* se vyznačují nižší koncentrací apo B v LDL a nižším zastoupením objemných částic LDL-I (54). Naproti tomu genotyp *-493GG* představuje zvýšené riziko nealkoholické steatózy jater. Po standardní tukové zátěži dochází u homozygotů *-493GG* k většímu vzestupu plazmatické koncentrace malých LP částic obsahujících apo B-48. Vliv genotypu *-493TT* na zastoupení frakce sd-LDL v plazmě byl prokázán u pacientů s DM 2. typu (55). V dlouhodobě sledovaném souboru mladých mužů měli homozygoti *-493TT* trvale vyšší plazmatické koncentrace TG a apo B (56).

Podle některých autorů je alela *-493T* asociována s vyšším rizikem ICHS. Ve studii WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) měli homozygoti *-493TT* téměř trojnásobné riziko ICHS ve srovnání s genotypem *-493GG*; tento rozdíl byl eliminován ve skupině dlouhodobě léčené pravastatinem (57). Závislost mezi polymorfismem *G-493T* a výskytem ICHS se nepodařilo prokázat u respondentů sledovaných ve Framingham Offspring Study (58).

Zkratky

Apo	– apolipoprotein
CM	– chylomikrony
CETP	– transferový protein esterů cholesterolu (cholesterol ester transfer protein)
CRP	– C-reaktivní protein
DM	– diabetes mellitus
FA	– mastné kyseliny (fatty acids)

HDL – lipoprotein o vysoké hustotě
 HDL-C – cholesterol v lipoproteinu o vysoké hustotě
 ICHS – ischemická choroba srdeční
 IMT – tloušťka intima-media (intima-media thickness)
 KV – kardiovaskulární
 LDL – lipoprotein o nízké hustotě
 LP – lipoprotein
 MTTP – mikrozomální triglyceridový transferový protein
 MUFA – mononenasyčené mastné kyseliny
 PUFA – vícenenasyčené mastné kyseliny
 sd-LDL – malé denzní LDL
 SNP – jednonukleotidový polymorfismus (single nucleotide polymorphism)
 TC – celkový cholesterol (total cholesterol)
 TG – triglyceridy
 TRL – lipoproteiny bohaté TG
 VLDL – lipoprotein o velmi vysoké hustotě

LITERATURA

- Loktionov, A.:** Common gene polymorphisms and nutrition: Emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases (Review). *J. Nutr. Biochem.*, 2003, 14, s. 426-451.
- Masson, L. F., McNeill, G., Avenell, A.:** Genetic variation and the lipid response to dietary intervention: A systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003, 77, s. 1098-1111.
- Corella, D., Ordovas, J. M.:** Single nucleotide polymorphisms that influence lipid metabolism: Interaction with dietary factors. *Annu. Rev. Nutr.*, 2005, 25, s. 341-390.
- Ordovas, J. M.:** Nutrigenetics, plasma lipids, and cardiovascular risk. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2006, 106, s. 1074-1081.
- Bossé, Y., Perusse, L., Vohl, M. C.:** Genetics of LDL particle heterogeneity: From genetic epidemiology to DNA-based variations. *J. Lipid Res.*, 2004, 45, s. 1008-1026.
- Lopez-Miranda, J., Perez-Martinez, P., Marin, C. et al.:** Postprandial lipoprotein metabolism, genes and risk of cardiovascular disease. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2006, 17, s. 132-138.
- Humphries, S. E., Cooper, J. A., Talmud, P. J. et al.:** Candidate gene genotypes, along with conventional risk factor assessment, improve estimation of coronary heart disease risk in healthy UK men. *Clin. Chem.*, 2007, 53, s. 8-16.
- Cullen, P., Schulte, H., Assmann, G.:** Lipidstoffwechsel und Herzinfarktrisiko: Neue Erkenntnisse und therapeutische Implikationen. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2005, 130, s. 2220-2225.
- Groenendijk, M., Cantor, R. M., de Bruin, T. W. A. et al.:** The apoA1-CIII-AIV gene cluster. *Atherosclerosis*, 2001, 157, s. 1-11.
- Marin, C., Lopez-Miranda, J., Gomez, P. et al.:** Effects of the human apolipoprotein A-I promoter G-A mutation on postprandial lipoprotein metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, 76, s. 319-325.
- Olivieri, O., Martinelli, N., Sandri, M. et al.:** Apolipoprotein C-III, n-3 polyunsaturated fatty acids, and "insulin-resistant" T-455C APOC3 gene polymorphism in heart disease patients: example of gene-diet interaction. *Clin. Chem.*, 2005, 51, s. 360-367.
- Cendoroglo, M. S., Lahoz, C., Martinez, T. L. et al.:** Association of apo A-IV 360 (Gln→His) polymorphism with plasma lipids and lipoproteins: the Framingham Offspring Study. *Atherosclerosis*, 2005, 179, s. 169-175.
- Hubacek, J. A., Bohuslavova, R., Skodova, Z. et al.:** Polymorphisms in the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and cholesterol responsiveness to dietary change. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2007, 45, s. 316-320.
- Hamon, S. C., Kardina, S. L., Boerwinkle, E. et al.:** Evidence for consistent intragenic and intergenic interactions between SNP effects in the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster. *Hum. Hered.*, 2006, 61, s. 87-96.
- Pennacchio, L. A., Olivier, M., Hubacek, J. A. et al.:** An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science*, 2001, 294, s. 169-173.
- Fruchart-Najib, J., Bauge, E., Niculescu, L. S. et al.:** Mechanism of triglyceride lowering in mice expressing human apolipoprotein A5. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, 319, s. 397-404.
- Lai, C. Q., Corella, D., Demissie, S. et al.:** Dietary intake of n-6 fatty acids modulates effect of apolipoprotein A5 gene on plasma fasting triglycerides, remnant lipoprotein concentrations, and lipoprotein particle size: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 2006, 113, s. 2062-2070.
- Jang, Y., Kim, J. Y., Kim, O. Y. et al.:** The -1131TC polymorphism in the apolipoprotein A5 gene is associated with postprandial hypertriglycerolemia; elevated small, dense LDL concentrations; and oxidative stress in nonobese Korean men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, 80, s. 832-840.
- Martin, S., Nicaud, V., Humphries, S. E. et al.:** Contribution of APOA5 gene variants to plasma triglyceride determination and to the response to both fat and glucose tolerance challenges. *Biochim. Biophys. Acta*, 2003, 1637, s. 217-225.
- Mar, R., Pajukanta, P., Allayee, H. et al.:** Association of the apolipoprotein A1/C3/A4/A5 gene cluster with triglyceride levels and LDL particle size in familial combined hyperlipidemia. *Circ. Res.*, 2004, 94, s. 993-999.
- Bentzen, J., Poulsen, P., Vaag, A. et al.:** Further studies on the influence of apolipoprotein B alleles on glucose and lipid metabolism. *Hum. Biol.*, 2003, 75, s. 687-703.
- Benn, M., Nordestgaard, B. G., Jensen, J. S. et al.:** Polymorphism in APOB associated with increased low-density lipoprotein levels in both genders in the general population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, s. 5797-5803.
- Rantala, M., Rantala, T. T., Savolainen, M. J. et al.:** Apolipoprotein B gene polymorphisms and serum lipids: meta-analysis of the role of genetic variation in responsiveness to diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 71, s. 713-724.
- Lopez-Miranda, J., Marin, C., Castro, P. et al.:** The effect of apolipoprotein B xbaI polymorphism on plasma lipid response to dietary fat. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2000, 30, s. 678-684.
- Perez-Martinez, P., Perez-Jimenez, F., Ordovas, J. M. et al.:** The APOB -516C/T polymorphism is associated with differences in insulin sensitivity in healthy males during the consumption of diets with different fat content. *Br. J. Nutr.*, 2007, 97, s. 622-627.
- Bernard, S., Charriere, S., Charcosset, M. et al.:** Relation between XbaI apolipoprotein B gene polymorphism and cardiovascular risk in a type 2 diabetic cohort. *Atherosclerosis*, 2004, 175, s. 177-181.
- Islam, M. S., Raitakari, O. T., Juonala, M. et al.:** Apolipoprotein A-I/C-III/A-IV SstI and apolipoprotein B XbaI polymorphisms and their association with carotid artery intima-media thickness in the Finnish population. *The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Atherosclerosis*, 2005, 180, s. 79-86.
- Sposito, A. C., Gonbert, S., Turpin, G. et al.:** Common promoter C516T polymorphism in the ApoB gene is an independent predictor of carotid atherosclerotic disease in subjects presenting a broad range of plasma cholesterol levels. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, s. 2192-2195.
- Mahley, R. W., Rall, S. C.:** Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, 2000, 1, s. 507-537.

30. **Hubáček, J. A., Pířha, J., Adámková, V. et al.:** Apolipoprotein E and apolipoprotein CI polymorphisms in the Czech population: almost complete linkage disequilibrium of the less frequent alleles of both polymorphisms. *Physiol. Res.*, 2003, 52, s. 195-200.
31. **Gronroos, P., Raitakari, O. T., Kahonen, M. et al.:** Influence of apolipoprotein E polymorphism on serum lipid and lipoprotein changes: A 21-year follow-up study from childhood to adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2007, 45, s. 592-598.
32. **Tammi, A., Ronnema, T., Rask-Nissila, L. et al.:** Apolipoprotein E phenotype regulates cholesterol absorption in healthy 13-month-old children. The STRIP Study. *Pediatr. Res.*, 2001, 50, s. 688-691.
33. **Bergeron, N., Havel, R. J.:** Prolonged postprandial responses of lipids and apolipoproteins in triglyceride-rich lipoproteins of individuals expressing an apolipoprotein epsilon 4 allele. *J. Clin. Invest.*, 1996, 97, s. 65-72.
34. **Manttari, M., Koskinen, P., Ehnholm, C. et al.:** Apolipoprotein E polymorphism influences the serum cholesterol response to dietary intervention. *Metabolism*, 1991, 40, s. 217-221.
35. **Loktionov, A., Scollen, S., McKeown, N. et al.:** Gene-nutrient interactions: dietary behaviour associated with high coronary heart disease risk particularly affects serum LDL cholesterol in apolipoprotein E $\epsilon 4$ -carrying free-living individuals. *Br. J. Nutr.*, 2000, 84, s. 885-890.
36. **Corella, D., Tucker, K., Lahoz, C. et al.:** Alcohol drinking determines the effect of the APOE locus on LDL-cholesterol concentrations in men: the Framingham Offspring Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2001, 73, s. 736-745.
37. **Christidis, D. S., Liberopoulos, E. N., Kakafika, A. I. et al.:** The effect of apolipoprotein E polymorphism on the response to lipid-lowering treatment with atorvastatin or fenofibrate. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 2006, 11, s. 211-221.
38. **Song, Y., Stampfer, M. J., Liu, S.:** Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *Ann. Intern. Med.*, 2004, 141, s. 137-147.
39. **Graner, M., Kahri, J., Varpula, M. et al.:** Apolipoprotein E polymorphism is associated with both carotid and coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2007 (Epub ahead of print).
40. **Lahoz, C., Schaefer, E. J., Cupples, L. A. et al.:** Apolipoprotein E genotype and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*, 2001, 154, s. 529-537.
41. **Viiri, L. E., Loimaala, A., Nenonen, A. et al.:** The association of the apolipoprotein E gene promoter polymorphisms and haplotypes with serum lipid and lipoprotein concentrations. *Atherosclerosis*, 2005, 179, s. 161-167.
42. **Viitanen, L., Pihlajamaki, J., Miettinen, R. et al.:** Apolipoprotein E gene promoter (-219G/T) polymorphism is associated with premature coronary heart disease. *J. Mol. Med.*, 2001, 79, s. 732-737.
43. **Ye, S., Dunleavy, L., Bannister, W. et al.:** Independent effects of the -219 G>T and epsilon 2/epsilon 3/epsilon 4 polymorphisms in the apolipoprotein E gene on coronary artery disease: the Southampton Atherosclerosis Study. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2003, 11, s. 437-443.
44. **Jiang, X. C., Zhou, H. W.:** Plasma lipid transfer proteins. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2006, 17, s. 302-308.
45. **Le Goff, W., Guerin, M., Nicaud, V. et al.:** A novel cholesteryl ester transfer protein promoter polymorphism (-971G/A) associated with plasma high-density lipoprotein cholesterol levels. Interaction with the TaqIB and -629C/A polymorphisms. *Atherosclerosis*, 2002, 161, s. 269-279.
46. **Weitgasser, R., Galvan, G., Malaimare, L. et al.:** Cholesteryl ester transfer protein TaqIB polymorphism and its relation to parameters of the insulin resistance syndrome in an Austrian cohort. *Biomed. Pharmacother.*, 2004, 58, s. 619-627.
47. **Ordovas, J. M.:** HDL genetics: candidate genes, genome wide scans and gene-environment interactions. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2002, 16, s. 273-281.
48. **Boekholdt, S. M., Sacks, F. M., Jukema, J. W. et al.:** Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficiency of pravastatin treatment: Individual patient meta-analysis of 13,677 subjects. *Circulation*, 2005, 111, s. 278-287.
49. **Isaacs, A., Sayed-Tabatabaei, F. A., Hofman, A. et al.:** The cholesteryl ester transfer protein I405V polymorphism is associated with increased high-density lipoprotein levels and decreased risk of myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 2007, 14, s. 419-421.
50. **Elosua, R., Cupplex, L. A., Fox, C. S. et al.:** Association between well-characterized lipoprotein-related genetic variants and carotid intimal medial thickness and stenosis: The Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*, 2006, 189, s. 222-228.
51. **Borggreve, S. E., Hillege, H. L., Wolffenbuttel, B. H. et al.:** An increased coronary risk is paradoxically associated with common cholesteryl ester transfer protein gene variants that relate to higher high-density lipoprotein cholesterol: A population-based study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, 91, s. 3382-3388.
52. **Thompson, J. F., Durham, L. K., Lira, M. E. et al.:** CETP polymorphisms associated with HDL cholesterol may differ from those associated with cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 2005, 181, s. 45-53.
53. **Ledmyr, H., Ottosson, L., Sunnerhagen, M. et al.:** The Ile128Thr polymorphism influences stability and ligand binding properties of the microsomal triglyceride transfer protein. *J. Lipid. Res.*, 2006, 47, s. 1378-1385.
54. **Lundahl, B., Skoglund-Andersson, C., Caslake, M. et al.:** Microsomal triglyceride transfer protein -493 variant reduces IDL plus LDL apoB production and the plasma concentration of large LDL particles. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2006, 290, s. E739-E745.
55. **Chen, S. P., Tan, K. C., Lam, K. S.:** Effect of the microsomal triglyceride transfer protein -493 G/T polymorphism and type 2 diabetes mellitus on LDL subfractions. *Atherosclerosis*, 2003, 167, s. 287-292.
56. **Juo, S. H., Han, Z., Smith, J. D. et al.:** Common polymorphism in promoter of microsomal triglyceride transfer protein gene influences cholesterol, ApoB, and triglyceride levels in young african american men: results from the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000, 20, s. 1316-1322.
57. **Ledmyr, H., McMahon, A. D., Ehrenborg, E. et al.:** The microsomal triglyceride transfer protein gene -493T variant lowers cholesterol but increases the risk of coronary heart disease. *Circulation*, 2004, 109, s. 2279-2284.
58. **Couture, P., Otvos, J. D., Cupples, L. A. et al.:** Absence of association between genetic variation in the promoter of the microsomal triglyceride transfer protein gene and plasma lipoproteins in the Framingham Offspring Study. *Atherosclerosis*, 2000, 148, s. 337-343.

Podporováno výzkumným záměrem MSM 0021620820.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Interakce některých genetických a nutričních faktorů v patogenezi aterogenních dyslipidemií – 2. část

Žák A., Slabý A.

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

SOUHRN

Ve druhé části přehledového článku jsou uvedeny funkční polymorfismy některých dalších genů, jejichž produkty mají významnou úlohu v lipidovém metabolismu. Z hlediska genetické variability se věnuje zvláštní pozornost proteinu vázajícímu mastné kyseliny, lipoproteinové lipáze, jaterní lipáze a nukleárním receptorům PPAR. Genové polymorfismy ovlivňují metabolické odpovědi na různé nutriční faktory, např. účinek speciálních diet, na druhé straně může složení stravy modulovat expresi individuálního genotypu. Při vývoji aterosklerózy a jejích kardiovaskulárních komplikací se rovněž uplatňují negativní nutriční vlivy spolu s genetickou predispozicí. Lepší porozumění komplexním interakcím mezi geny navzájem a mezi geny a nutričními rizikovými faktory by mohlo v budoucnu přinést nové preventivní a terapeutické přístupy.

Klíčová slova: aterogenní dyslipidémie, genové polymorfismy, nutriční faktory, kardiovaskulární riziko.

SUMMARY

Žák A., Slabý A.: *Gene-Diet Interactions in Atherogenic Dyslipidemias (Part 2)*

In the second part of the review, functional polymorphisms of some other lipid-related genes are considered, with a special emphasis on genetic variability of the fatty acid binding protein, lipoprotein lipase, hepatic lipase, and PPARs. Gene polymorphisms can profoundly influence metabolic responses to various dietary factors, e.g. effects of a special diet; on the other hand, dietary habits have modulatory effects on the expression of specific genotypes. Atherosclerosis and cardiovascular disease develop as a result of negative nutritional factors and individual genetic predisposition. A better comprehension of complex gene-gene and gene-environment interactions involved in cardiovascular risk could contribute to new preventive and therapeutic methods.

Key words: atherogenic dyslipidemias, gene polymorphisms, dietary factors, cardiovascular risk. *Ža.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 902–908.

PROTEIN VÁZAJÍCÍ MASTNÉ KYSELINY

Střevní izoforma proteinu vázajícího mastné kyseliny (intestinal fatty acid binding protein, I-FABP, FABP-2) patří do rodiny malých cytoplazmatických bílkovin. FABP-2 má významné postavení v metabolismu mastných kyselin (FA) s dlouhým řetězcem; váže neesterifikované FA (NEFA) a přenáší je k plazmatické membráně. Gen pro FABP-2 je lokalizován na 4. chromozómu v oblasti q28–q31. FABP-2 je exprimován v tenkém střevě a významně se uplatňuje při řízení metabolismu FA a sekrece TG v enterocytech. Z variant genu pro FABP-2 se běžně vyskytuje SNP na 2. exonu v pozici 54. Substitucí guaninu (kóduje alanin) za adenin (kóduje threonin) vzniká bodová mutace *Ala54Thr*. Minoritní alela *A* (*54Thr*) se vyskytuje u indiánů kmene Pima až ve 29 %; v evropských populacích dosahuje její frekvence 27 % (1). Buněčné linie kolorektálního karcinomu (Caco-2) obsahující rekombinantní FABP-2 s threoninem vykazovaly 2×

až 3× vyšší afinitu k FA s dlouhým řetězcem. V experimentech na explantovaném lidském střevu bylo prokázáno, že alela *54Thr* zvyšuje intestinální absorpci tuků (2).

V klinických studiích byla alela *54Thr* asociována s vyšší plazmatickou koncentrací NEFA nalačno a po tukové zátěži, se zvýšeným obsahem triglyceridů (TG) v chylomikronech (CM), LDL i HDL, se zvýšenou oxidací tuků, s hyperinzulinémií a s inzulínovou rezistencí (1). Podle některých autorů mají nositelé alely *54Thr* vyšší riziko metabolického syndromu (MS) a byla u nich zjištěna větší akumulace intraabdominálního tuku (3). Naopak v jiných populačních studiích se významné asociace polymorfismu *Ala54Thr* FABP-2 s parametry MS nepodařilo prokázat (4, 5). Předpokládá se, že se na postprandiálním vzestupu NEFA podílí též snížená sekrece gastrického inhibičního peptidu, který ovlivňuje ukládání TG v adipocytech (6).

V jedné nutrigenetické studii bylo zjištěno, že u osob s alelou *54Thr* dochází k významně většímu poklesu plaz-

prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2
fax: +420 224 923 524, e-mail: azak@vfn.cz

matické koncentrace LDL-C a apo B po dietě s vysokým obsahem rozpustné vlákniny (7). Podle některých autorů mají zdraví nositelé této minoritní alely vyšší riziko nejen MS, ale též tranzitorních ischemických atak a mozkového infarktu (8, 9).

7 α -HYDROXYLÁZA CHOLESTEROLU

Na enzymatické aktivitě 7 α -hydroxylázy cholesterolu závisí rychlost katabolické přeměny cholesterolu na primární žlučové kyseliny. Gen pro 7 α -hydroxylázu cholesterolu (CYP7A1) je lokalizován na 8. chromozómu v oblasti q11–q12. V několika klinických studiích bylo prokázáno, že některé funkční polymorfismy tohoto genu mají komplexní vliv na metabolismus lipidů. Substituce A-204C v promotoru je spojena s vyšším vzestupem TC, LDL-C a apo B při dietě s vysokým obsahem tuků a cholesterolu. Tento polymorfismus ovlivňuje též odpověď LDL-C na léčbu statiny (10). Dále bylo zjištěno, že zdraví nositelé alely -278 C (všichni s izoformou apo E3) mají ve srovnání s genotypem AA nižší plazmatickou koncentraci TG; naproti tomu u pacientů s hypertriglyceridemií (HTG) nebyl uvedený rozdíl statisticky významný, ale genotyp AA byl spojen s významně vyššími hodnotami celkového cholesterolu (TC) (11, 12). V souboru pacientů s ICHS měli homozygoti pro alelu -278C během dvouletého sledování větší progresi aterosklerotických změn v koronárních tepnách a téměř dvojnásobné riziko akutní koronární příhody (13).

LIPOPROTEINOVÁ LIPÁZA

Již více než padesát let je známo, že enzym lipoproteinová lipáza (LPL) katalyzuje hydrolytické štěpení lipoproteinových (LP) částic bohatých na TG (TRL). Gen pro LPL je umístěn na krátkém raménku 8. chromozómu v pozici 22. LPL je secernována v různých tkáních, zvláště v metabolicky aktivní tukové tkáni a ve svalstvu. Na lumenální povrchu endotelových buněk je LPL fixována vazbou k proteoglykanům obsahujícím heparan sulfát; po nitrožilním podání heparinu se uvolní do cirkulace. Nízká enzymatická aktivita LPL má za následek vzestup plazmatické koncentrace TG spojený s poklesem HDL-C. Nově byly prokázány další, neenzymatické účinky LPL na lipidový metabolismus a aterogenezi (14). Z velkého počtu dosud identifikovaných polymorfismů genu pro LPL se běžně vyskytují *HindIII* (H1/H2), *S447X*, *Asn291Ser*, *Pvu-II* a *D9N*. Méně časté alely uvedených jednonukleotidových polymorfismů (SNP) jsou vesměs asociovány s vyšší plazmatickou koncentrací TG nalačno a s větším postprandiálním vzestupem TRL (15), spolu se zvýšením obsahu apo B-48 v těchto částicích (16). Příznivý vliv polymorfismů *HindIII* a *S447X* na HDL-C se nejvýrazněji projevuje v přítomnosti alely $\epsilon 4$ genu APOE, zatímco kouření tyto účinky ruší (17). Japonští autoři zjistili souvislost polymorfismu *S447X* s rizikem karcinomu prostaty (18). V nutrigenetických studiích bylo prokázáno, že nositelé alely H- (*HindIII*) anebo alely X (*S447X*) odpovídají na dietu s vysokým obsahem vícenenasycených mastných

kyselin (PUFA) významně větším poklesem plazmatické koncentrace TC, LDL-C a TG (19).

JATERNÍ LIPÁZA

Jaterní lipáza (hepatic lipase – HL, gen LIPC), enzym syntetizovaný v játrech, má významnou úlohu při lipolýze remnantních LP, dále při lipolýze a remodelaci HDL a konečně v katabolismu LP obsahujících apo B mechanismem nezávislým na její lipolytické aktivitě (20). HL štěpí TG a fosfolipidy obsažené v remnantních LP a HDL. Zhruba 50 % aktivit HL je určeno geneticky. Gen pro HL je umístěn na 15. chromozómu v pozici 15q21–23.

Aktivita HL pozitivně koreluje s koncentrací sd-LDL a negativně s koncentrací HDL2-C u zdravých osob i u pacientů s ICHS. Aktivitu HL zvyšuje nitrobřišní akumulace tukové tkáně, mužské pohlaví (testosteron), zvýšená plazmatická koncentrace NEFA, IR a dietní přísun nasycených tuků. Genetická variabilita HL se jeví jako zvláště důležitý faktor v aterogenezi (20, 21).

Polymorfismy v promotoru genu LIPC (*C-514T* a *C-480T*) ovlivňují metabolismus TG a mají modulační účinek na HDL-C. Podle některých autorů je alela *-514T* asociována s vyšší plazmatickou koncentrací TG a inzulínu nalačno, s inzulínovou rezistencí a s větším vzestupem HDL-C při léčbě statinem (22, 23). Z uvedených polymorfismů, které jsou ve vazebné nerovnováze, je zvláště významný SNP *C-514T*, jehož frekvence se u Indoevropanů pohybuje v rozmezí 15–21 %. Méně obvyklá alela *-514T* spojena s poklesem transkripce HL a 30–40% poklesem aktivity, což se projeví příznivějším LP spektrem (převaha subfrakcí LDL-I a LDL-II, zvýšení subfrakce HDL2). Přítomnost alely *-514T* u osob s viscerální obezitou může otupovat nepříznivý LP profil (převahu sd-LDL a pokles HDL2), který je typický pro MS (20).

Nutrigenetická studie u respondentů Framingham Off-spring Study objasnila, že modulační vliv alely *-514T* na HDL-C závisí na obsahu živočišných tuků v potravě. Významně vyšší p-koncentraci HDL-C mají nositelé této alely, pokud konzumují méně než 30 % energie ve formě tuku, naproti tomu při vyšším příjmu tuku mají homozygoti *TT* nejnižší hodnoty HDL-C (24). Genotyp *CC* uvedeného polymorfismu byl spojen s větším poklesem aktivity HL po kombináční hypolipidemické léčbě, vyšším vzestupem subfrakce LDL-I a LDL-II a větší angiografickou regresí aterosklerózy epikardiálních tepen (20). Interakce mezi alelou *-514T* a příjmem tuků vzhledem k TG a HDL-C byla potvrzena též v multi-etnické asijské populaci (25). Polymorfismus *V73M* (*NlaIII*) ovlivňuje velikost poklesu LDL-C při dietě s vysokým obsahem vlákniny (26).

Shora zmíněný vztah variability LIPC k aterogenezi dokládají mimo jiné nedávno publikované výsledky dvou epidemiologických studií. V rodinách se zvýšeným výskytem ICHS v Severním Irsku byla zjištěna statisticky významně vyšší transmise alely *-514T* postiženým pacientům (27). Finská studie Helsinki Sudden Death Study prokázala u mužů středního věku s genotypem *-480TT* významně vyšší riziko infarktu myokardu a náhlé srdeční smrti, v důsledku závažných stenóz koronárních tepen (28).

Na základě výše uvedených skutečností se ukazuje, že HL

má nejen duální roli při rozvoji aterogenní DLP, homeostáze cholesterolu a rozvoji aterosklerózy, ale významně také ovlivní účinnost terapeutické intervence. V kombinaci s viscerální akumulací tuku převažuje její proaterogenní působení, které je důsledkem vyšší koncentrace sd-LDL a poklesu HDL₂. U inzulín senzitivních jedinců naopak převažuje prospěšný vliv HL, který vyplývá z její funkce při reverzním transportu cholesterolu a katabolizmu intermediárních LP (s apo B) v játrech mechanismem nezávislým na apo E (20).

RECEPTOR PRO LDL

Receptor pro LDL (LDLR), označovaný též jako receptor apoB/E, je transmembránový glykoprotein, jehož funkcí je zprostředkovat LP částicím obsahujícím apo B a apo E vstup do hepatocytů. Gen pro LDLR je mapován do oblasti krátkého raménka 19. chromozómu (19p13.3). U zdravých osob bylo popsáno několik funkčních polymorfismů genu pro LDLR, které mají vliv na p-koncentraci některých lipidů v závislosti na složení stravy (29). Tak například se zjistilo, že polymorfismus *PvuII* moduluje vzestup HDL-C při nízkotukové dietě (30), *HincII* je spojen s větším poklesem TC a LDL-C během podávání speciální diety s přidávkem pšeničných nebo ovesných otrub (31) a *AvaII* významně ovlivňuje hypolipidemický efekt pravastatinu (32). Patologické mutace genu pro LDLR zodpovědné za většinu případů familiární hypercholesterolemie nejsou předmětem tohoto článku; nutriční faktory však mohou také u této vrozené poruchy lipidového metabolismu významně ovlivnit expresi genetického defektu.

PPAR α

Nukleární receptor PPAR α (receptor aktivovaný peroxizomovým proliferátorem- α) patří do skupiny transkripčních faktorů, které se váží na promotorovou oblast různých genů lipidového metabolismu a po aktivaci příslušnými ligandy urychlují nebo naopak blokují jejich transkripci. Název PPAR α má původ ve skutečnosti, že jedním z prvních rozpoznávaných účinků tohoto receptoru byla proliferace peroxizomů, buněčných organel, v nichž probíhá beta-oxidace mastných kyselin. Dnes je známo, že PPAR α představuje hlavní regulační mechanismus utilizace mastných kyselin a kromě toho zasahuje do dalších klíčových procesů v metabolismu lipidů a sacharidů, v hemostáze a v patogenezi zánětu. Jako ligandy PPAR α se uplatňují FA s dlouhým řetězcem, zejména konjugovaná kyselina linolová, a fibráty. Největší množství PPAR α obsahují játra, myokard, kosterní svaly a ledviny. Gen pro transkripční faktor PPAR α je lokalizován na dlouhém raménku 22. chromozómu 22q12–13.

Při výzkumu variability genu pro PPAR α bylo identifikováno několik funkčních polymorfismů, jejichž účinky závisí na různých faktorech, mj. na poměru PUFA a SFA ve stravě. Například ve Framinghamské studii byl běžný SNP *L162V* asociován s významně nižšími plazmatickými koncentracemi TG a apo C-III u těch respondentů, jejichž příjem PUFA přesahoval 8 % denního energetického obsahu, kdežto při příjmu pod 4 % tomu bylo naopak (33). Nutriční intervence dietou s vysokým poměrem PUFA:SFA vyvolala

u nositelů alely *162V* též větší změny plazmatické koncentrace TC a apo A-I, jakož i koncentrace sd-LDL-C (34). V kanadské populaci byla přítomnost alely *162V* spojena s vyššími hodnotami apo B a LDL-C v plasmě nezávisle na přítomnosti DM, zatímco v britské studii ovlivňovala TC, HDL-C a apo A-I pouze u diabetiků (35). Významně vyšší frekvence alely *162V* byla zjištěna u obézních jedinců s HTG a s nízkou plazmatickou koncentrací HDL-C (36).

Komplikovanými interakcemi různých faktorů lze pravděpodobně vysvětlit též některé kontroverzní nálezy týkající se polymorfismů genu pro PPAR α ve vztahu k progresi koronární aterosklerózy a diabetu. Zatímco britští autoři popsali ochranný vliv alely *162V* proti aterogennímu působení polymorfismu *G/C* v 7. exonu, polský tým zjistil významně vyšší výskyt alely *162V* u pacientů s pozitivním koronarografickým nálezem, jakož i její spojitost s interleukinem-6 (37, 38). Ve studii Veterans Affairs HDL Intervention Trial snížila léčba gemfibrozilem riziko KV příhod pouze u těch nositelů alely *162V*, kteří měli DM nebo inzulínovou rezistenci (39). Různé kombinace tří polymorfismů, a to *A/C* v intronu 1, *G/C* v intronu 7 a *L162V*, jsou spojeny s časou manifestací DM 2. typu a s rychlejší progresí vyžadující léčbu inzulínem (40). Vzhledem ke změnám utilizace FA v myokardu při vývoji hypertofie levé komory je zajímavý nález, že zdraví jedinci s homozygotním genotypem *CC* v intronu 7 mají ve srovnání s genotypem *GG* třikrát větší přírůstek hmoty myokardu během intenzivního fyzického tréninku; rovněž v populaci tento polymorfismus předpovídá stupeň komorové hypertofie, zvláště u osob s arteriální hypertenzí (41).

PPAR γ -2

Dalším transkripčním faktorem, jehož polymorfismy prokazatelně ovlivňují lipidový metabolismus, je PPAR γ -2. Gen pro PPAR γ je lokalizován na 3. chromozómu v oblasti 3p25. Izoforma PPAR γ -2 je exprimována především v tukové tkáni, ale též v jiných buňkách (enterocyty, hepatocyty, beta-buňky pankreatu, makrofágy). PPAR γ -2 vytváří heterodimer s receptorem 9-cis retinové kyseliny (RXR) a indukuje transkripci četných genů, mj. pro transportní protein mastných kyselin, syntázu acyl-koenzymu A a lipoproteinovou lipázu. K vnitřním ligandům, které jsou nezbytné pro aktivaci komplexu PPAR γ /RXR, patří PUFA a některé prostaglandiny; jako zevní ligandy působí glitazony. PPAR γ -2 má přímý vliv na buněčnou diferenciaci adipocytů, která je zprostředkována geny pro proteiny regulující množství zásobního tuku a citlivost tukové tkáně na inzulín.

Z velkého počtu dnes známých variant genu pro PPAR γ -2 se v populaci nejčastěji vyskytuje SNP *Pro12Ala*. Jeho vliv na lipidové spektrum závisí na poměru PUFA/SFA ve stravě. Nositelé alely *12Ala* reagují na suplementaci n-3 PUFA významně větším poklesem TG v séru, pokud jejich strava neobsahuje příliš velké množství tuku (42). Ve velkém populačním souboru byla též prokázána spojitost vzácné alely s vyššími hodnotami HDL-C, a to zvláště v interakci s mírnou konzumací alkoholu (43).

Většina autorů se shoduje v tom, že polymorfismus *Pro12Ala* zlepšuje inzulínovou senzitivitu, a to jak u osob s normální hmotností, tak u obézních pacientů (44, 45). Výsledky klinických studií s euglykemickými a hyperglyke-

mickými clampy naznačují, že se na vyšší inzulínové senzitivitě podílí jednak efektivnější suprese lipolýzy v tukové tkáni, jednak snížený účinek NEFA na inzulínovou sekreci (46, 47). V souboru pacientů s ICHS měli nositelé alely *I2Ala* významně nižší aktivitu LPL v postheparinové plazmě (48). Mírné snížení transkripční aktivity PPAR γ v tukové tkáni má za následek nižší uvolňování NEFA, rezistinu a TNF α , kdežto produkce adiponektinu stoupá (49). Návnou bylo zjištěno, že plazmatickou koncentraci adiponektinu moduluje též polymorfismus genu pro substrát inzulínového receptoru 1 (50).

Klinický výzkum prokázal, že přítomnost alely *I2Ala* je asociována s nižším rizikem manifestace DM 2. typu, přičemž přechod ze stadia porušené glukózové tolerance současně závisí na polymorfismu koaktivátoru PGC-1 α (51). Polymorfismus *ProI2Ala* se rovněž uplatňuje v patogenezi obezity, a to rozdílně podle poměru P:S ve stravě (52). Vzhledem k riziku KV komplikací aterosklerózy je významný poznatek, že alela *I2Ala* je asociována s nižšími hodnotami tloušťky intimy a medie (IMT) karotických tepen (53). Ve velké prospektivní studii byla během 13 let sledování u nositelů alely *I2Ala* významně nižší incidence infarktu myokardu (54). Naproti tomu jiný polymorfismus genu pro PPAR γ , *C161T*, odpovídá za předčasnou manifestaci infarktu myokardu u silných kuřáků (55).

DALŠÍ TRANSKRIPČNÍ FAKTORY

Z nutrigenetického hlediska byla dosud věnována poměrně malá pozornost funkčním polymorfismům některých dalších transkripčních faktorů, přestože významně modifikují výsledné účinky na lipidový a glycidový metabolismus. V první řadě je třeba se zmínit o izotypu PPAR β/δ , který je exprimován v četných tkáních a jehož aktivace zvyšuje využití NEFA ve svalch, příznivě ovlivňuje plazmatické koncentrace HDL-C a zlepšuje inzulínovou senzitivitu. Gen pro PPAR β/δ je lokalizován do oblasti 6p21.2. Dosud bylo popsáno 15 variant PPAR β/δ , z nichž SNP *T-87C* snižuje riziko vzniku metabolického syndromu (homozygotní nositelé alely *-87C* měli toto riziko nižší o jednu třetinu), zvláště při snížením dietním příjmu tuků (méně než 34,4 % celkového En příjmu) (56). Dále byla zjištěna významná asociace polymorfismu *T294C* s nízkou koncentrací HDL-C a se zvýšeným rizikem ICHS u žen. Nositelky vzácné alely *C* měly nižší koncentrace HDL-C a trend k vyšším koncentracím VLDL-C a LDL-C; tato významnost byla patrná pouze u žen s nižším BMI (s hodnotami menšími než medián) (57). Jiné polymorfismy PPAR β/δ modifikují účinky tělesného tréninku na vrcholovou spotřebu kyslíku a urychlují, nebo naopak zpomalují vznik DM 2. typu u jedinců s porušenou glukózovou tolerancí (58).

Inzulínovou rezistenci, riziko DM 2. typu, plazmatické koncentrace TC a LDL-C a aterogenní index, vyjádřený jejich poměrem, ovlivňují též polymorfismy genu pro protein vázající sterolový regulační element (sterol regulating element binding protein – SREBP), zejména jeho izoforma 1c. Gen pro SREBP-1c je kódován 17. chromozómem v oblasti 15p11.2. U jedinců s těžkou inzulínovou rezistencí byl identifikován běžný SNP (*C/T*) umístěný v intronu mezi exony

18c a 19c. Přítomnost *T* alely zvyšuje riziko rozvoje DM 2. typu pouze u mužů a současně významně zvyšuje koncentrace TC a LDL-C (59). Naproti tomu nositelé alely *-585A* genu pro SREBP-2 (kódován v oblasti 22q13.2) mají zvýšené riziko polygenní hypercholesterolemie (60). V souvislosti s regulačními funkcemi jaterního receptoru X (liver X receptor, LXR, geny *LXRA* a *LXRB*; oblast 13q13.3) byla prokázána významná asociace tří SNP a jednoho běžného haplotypu s BMI a s množstvím abdominální tukové tkáně (61). Nukleární faktor HNF4 α (hepatic nuclear factor 4 α ; 20q12–20q13.1) je nezbytný pro normální funkci hepatocytů a β -buněk pankreatických ostrůvků. V prospektivní intervenční studii STOP-NIDM nositelky méně běžné *C* alely SNP rs4810424 vykazovaly zvýšené riziko rozvoje DM 2. typu (62).

ZÁVĚR

Interakce mezi dietními faktory a polymorfismy některých genů, které se podílejí na regulaci lipidového metabolismu, významně ovlivňují fenotypickou expresi jednotlivých komponent aterogenní dyslipidémie, manifestaci kardiovaskulárních chorob, diabetes mellitus a některých nádorů. Dosavadní poznatky o genové variabilitě svědčí o mimořádné závažnosti nutrigenetického a nutrigenomického výzkumu pro klinickou praxi. Lze očekávat, že v blízké budoucnosti tento výzkum umožní vypracovat směrnice pro individuální dietní prevenci a léčbu závažných metabolických a kardiovaskulárních onemocnění (dyslipidémie, obezity, diabetu, ICHS) a ovlivní též jejich farmakoterapii. Vzhledem k tomu, že nové metodické postupy dovolují současně vyhodnotit varianty velkého počtu genů, bude možno komplexně studovat jejich interakce a metabolické důsledky. Světová zdravotnická organizace, spolu s prominentními vědeckými institucemi, považuje nutrigenetický výzkum za prioritu 21. století.

Zkratky

Apo	– apolipoprotein
CM	– chylomikrony
CYP7A1	– gen pro 7 α -hydroxylázu cholesterolu
DLP	– dyslipoproteinémie
DM	– diabetes mellitus
FA	– mastné kyseliny
FABP-2	– střevní izoforma proteinu vázajícího mastné kyseliny
HDL	– lipoprotein o vysoké hustotě
HDL-C	– cholesterol lipoproteinů o vysoké hustotě
HL	– jaterní lipáza (hepatic lipase)
ICHS	– ischemická choroba srdeční
IMT	– tloušťka intima-medie (intima-media thickness)
KV	– kardiovaskulární
LCAT	– lecitin-cholesterol-acyltransferáza
LDL	– lipoprotein o nízké hustotě
LDLR	– receptor LDL (apoB/E receptor)
LIPC	– gen pro jaterní lipázu
LP	– lipoproteiny
LPL	– lipoproteinová lipáza
MS	– metabolický syndrom
NEFA	– neesterifikované (volné) mastné kyseliny
PPAR	– receptor aktivovaný peroxisomálními proliferátory

PUFA – vícenenasycené mastné kyseliny
 RXR – receptor 9-cis retinové kyseliny
 sd-LDL – malé denzní LDL
 SFA – nasycené mastné kyseliny
 SNP – jednonukleotidový polymorfismus
 SREBP – sterol regulating element binding protein
 TC – celkový cholesterol
 TG – triglyceridy
 TRL – lipoproteiny bohaté na TG
 VLDL – lipoprotein o velmi nízké hustotě

LITERATURA

- Baier, L. J., Sacchettini, J. C., Knowler, W. C. et al.:** An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein is associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation, and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 1995, 95, s. 1281-1287.
- Levy, E., Menard, D., Delvin, E. et al.:** The polymorphism at codon 54 of the FABP2 gene increases fat absorption in human intestinal explants. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, s. 39679-39684.
- Yamada, K., Yuan, X., Ischiyama, S. et al.:** Association between Ala54Thr substitution of the fatty acid-binding protein 2 gene with insulin resistance and intra-abdominal fat thickness in Japanese men. *Diabetologia*, 1997, 40, s. 706-710.
- Renner, W., Pressl, H., Wascher, T. C. et al.:** The role of the A54T polymorphism of the intestinal fatty acid binding protein for lipid levels, insulin sensitivity and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2004, 173, s. 137-139.
- Ishii, T., Hirose, H., Kawai, T. et al.:** Effects of intestinal fatty acid-binding protein gene Ala54Thr polymorphism and beta3-adrenergic receptor gene Trp64Arg polymorphism on insulin resistance and fasting plasma glucose in young to older Japanese men. *Metabolism*, 2001, 50, s. 1301-1307.
- McCarty, M. F.:** The A54T polymorphism of fatty acid-binding protein 2 may entail a reduction in fat-stimulated secretion of GIP that potentiates the adverse impact of fatty diets on insulin sensitivity. *Med. Hypotheses*, 2003, 61, s. 458-462.
- Hegele, R. A., Wolever, T. M., Story, J. A. et al.:** Intestinal fatty acid-binding protein variation associated with variation in the response of plasma lipoproteins to dietary fibre. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1997, 27, s. 857-862.
- Guettier, J. M., Georgopoulos, A., Tsai, M. Y. et al.:** Polymorphisms in the fatty acid-binding protein 2 and apolipoprotein C-III genes are associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in a South Indian population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, s. 1705-1711.
- Wanby, P., Palmquist, P., Ryden, I. et al.:** The FABP2 gene polymorphism in cerebrovascular disease. *Acta Neurol. Scand.*, 2004, 110, s. 355-360.
- Kajinami, K., Brousseau, M. E., Ordovas, J. M. et al.:** Interactions between common genetic polymorphisms in ABCG5/G8 and CYP7A1 on LDL cholesterol-lowering response to atorvastatin. *Atherosclerosis*, 2004, 175, s. 287-293.
- Kovář, J., Suchánek, F., Hubáček, J. A. et al.:** The A-294C polymorphism in the cholesterol 7alpha-hydroxylase (CYP7A1) gene determines the cholesterolemia responsiveness to a high-fat diet. *Physiol. Res.*, 2004, 53, s. 565-568.
- Hofman, M. K., Groenendijk, M., Verkuijden, P. J. et al.:** Modulating effect of the A-278C promoter polymorphism in the cholesterol 7alpha-hydroxylase gene on serum lipid levels in normolipidaemic and hypertriglyceridaemic individuals. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2004, 12, s. 935-941.
- Hofman, M. K., Princen, H. M., Zwinderman, A. H. et al.:** Genetic variation in the rate-limiting enzyme in cholesterol catabolism (cholesterol 7alpha-hydroxylase) influences the progression of atherosclerosis and risk of new clinical events. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2005, 108, s. 539-545.
- Otarod, J. K., Goldberg, I. J.:** Lipoprotein lipase and its role in regulation of plasma lipoproteins and cardiac risk. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2004, 6, s. 335-342.
- Lopez-Miranda, J., Cruz, G., Gomez, P. et al.:** The influence of lipoprotein lipase gene variation on postprandial lipoprotein metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, s. 4721-4728.
- Gerdes, C., Fisher, R. M., Nicaud, V. et al.:** Lipoprotein lipase variants D9N and 291S are associated with increased plasma triglyceride and lower high-density lipoprotein cholesterol concentrations. Study in the fasting and postprandial states; the European atherosclerosis research studies. *Circulation*, 1997, 96, s. 733-740.
- Corella, D., Guillen, M., Saiz, C. et al.:** Associations of LPL and APOC3 gene polymorphisms on plasma lipids in a Mediterranean population: interaction with tobacco smoking and the APOE locus. *J. Lipid. Res.*, 2002, 43, s. 416-427.
- Narita, S., Tsuchiya, N., Wang, L. et al.:** Association of lipoprotein lipase gene polymorphism with risk of prostate cancer in a Japanese population. *Int. J. Cancer*, 2004, 112, s. 872-876.
- Humphries, S. E., Talmud, P. J., Cox, C. et al.:** Genetic factors affecting the consistency and magnitude of changes in plasma cholesterol in response to dietary challenge. *Quart. J. Med.*, 1996, 89, s. 671-680.
- Deeb, S. S., Zambon, A., Carr, M. C. et al.:** Hepatic lipase and dyslipidemia: Interaction among genetic variants, obesity, gender, and diet. *J. Lipid Res.*, 2003, 44, s. 1279-1286.
- Gotto, A. M., Jr., Pownall, H. J.:** Manual of lipid disorders. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams et Wilkins, 2003, 482 s.
- Yabu, Y., Noma, K., Nakatani, K. et al.:** C-514T polymorphism in hepatic lipase gene promoter is associated with elevated triglyceride levels and decreasing insulin sensitivity in nondiabetic Japanese subjects. *Int. J. Mol. Med.*, 2005, 16, s. 421-425.
- Lahoz, C., Pena, R., Mostaza, J. M. et al.:** The -514C/T polymorphism of the hepatic lipase gene significantly modulates the HDL-cholesterol response to statin treatment. *Atherosclerosis*, 2005, 182, s. 129-134.
- Ordovas, J. M., Corella, D., Demissie, S. et al.:** Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high-density lipoprotein metabolism: evidence of a strong dose effect in this gene-nutrient interaction in the Framingham Study. *Circulation*, 2002, 106, s. 2315-2321.
- Tai, E. S., Corella, D., Deurenberg-Yap, M. et al.:** Dietary fat interacts with the -514C>T polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on plasma lipid profiles in a multiethnic Asian population: the 1998 Singapore National Health Survey. *J. Nutr.*, 2003, 133, s. 3399-3408.
- Lee, E., Tu, L., Abdolell, M. et al.:** Evidence for gene-diet interaction in the response of plasma lipoproteins to dietary fibre. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 1995, 5, s. 261-268.
- Allen, A., Belton, C., Patterson, C. et al.:** Family-based association studies of lipid gene polymorphisms in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 2005, 96, s. 52-55.
- Fan, Y. M., Lehtimaki, T., Rontu, R. et al.:** Age-dependent association between hepatic lipase gene C-480T

- polymorphism and the risk of pre-hospital sudden cardiac death: The Helsinki Sudden Death Study. *Atherosclerosis*, 2007, 192, s. 421-427.
29. **Knoblauch, H., Bauerfeind, A., Krähenbühl, C. et al.:** Common haplotypes in five genes influence genetic variance of LDL and HDL cholesterol in the general population. *Hum. Mol. Genet.*, 2002, 11, s. 1477-1485.
 30. **Clifton, P. M., Abbey, M.:** Genetic control of response to dietary fat and cholesterol. *World Rev. Nutr. Diet.*, 1997, 80, s. 1-14.
 31. **Hegele, R. A., Zahariadis, G., Jenkins, A. L. et al.:** Genetic variation associated with differences in the response of plasma apolipoprotein B levels to dietary fibre. *Clin. Sci.*, 1993, 85, s. 269-275.
 32. **Lahoz, C., Pena, R., Mostaza, J. M. et al.:** Baseline levels of low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein (a) and the AvaII polymorphism of the low-density lipoprotein receptor gene influence the response of low-density lipoprotein cholesterol to pravastatin treatment. *Metabolism*, 2005, 54, s. 741-747.
 33. **Tai, E. S., Corella, D., Demissie, S. et al.:** Polyunsaturated fatty acids interact with the PPARA-L162V polymorphism to affect plasma triglyceride and apolipoprotein C-III concentrations in the Framingham Heart Study. *J. Nutr.*, 2005, 135, s. 397-403.
 34. **Paradis, A. M., Fontaine-Bisson, B., Bosse, Y. et al.:** The peroxisome proliferator-activated receptor alpha Leu162Val polymorphism influences the metabolic response to a dietary intervention altering fatty acid proportions in healthy men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, 81, s. 523-530.
 35. **Vohl, M. C., Lepage, P., Gaudet, D. et al.:** Molecular scanning of the human PPAR α gene: association of the L162V mutation with hyperapobetalipoproteinemia. *J. Lipid. Res.*, 2000, 41, s. 945-952.
 36. **Robitaille, J., Brouillette, C., Houde, A. et al.:** Association between the PPAR α -L162V polymorphism and components of the metabolic syndrome. *J. Hum. Genet.*, 2004, 49, s. 482-489.
 37. **Flavell, D. M., Jamshidi, Y., Hawe, E. et al.:** Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease. *Circulation*, 2002, 105, s. 1440-1445.
 38. **Skoczynska, A., Dobosz, T., Poreba, R. et al.:** The dependence of serum interleukin-6 level on PPAR- α polymorphism in men with coronary atherosclerosis. *Eur. J. Intern. Med.*, 2005, 16, s. 501-506.
 39. **Tai, E. S., Collins, D., Robins, S. J. et al.:** The L162V polymorphism at the peroxisome proliferator activated receptor alpha locus modulates the risk of cardiovascular events associated with insulin resistance and diabetes mellitus: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Atherosclerosis*, 2006, 187, s. 153-160.
 40. **Flavell, D. M., Ireland, H., Stephens, J. W. et al.:** Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene variation influences age of onset and progression of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2005, 54, s. 582-586.
 41. **Jamshidi, Y., Montgomery, H. E., Hense, H. W. et al.:** Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension. *Circulation*, 2002, 105, s. 950-955.
 42. **Lindi, V., Schwab, U., Louheranta, A. et al.:** Impact of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ 2 gene on serum triacylglycerol response to n-3 fatty acid supplementation. *Mol. Genet. Metab.*, 2003, 79, s. 52-60.
 43. **Brand-Herrmann, S. M., Kuznetsova, T., Wiechert, A. et al.:** Alcohol intake modulates the genetic association between HDL cholesterol and the PPAR γ 2 Pro12Ala polymorphism. *J. Lipid. Res.*, 2005, 46, s. 913-919.
 44. **Buzzetti, R., Petrone, A., Ribaldo, M. C. et al.:** The common PPAR- γ 2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2004, 12, s. 1050-1054.
 45. **Li, S., Chen, W., Srinivasan, S. R. et al.:** The peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene polymorphism (Pro12Ala) beneficially influences insulin resistance and its tracking from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes*, 2003, 52, s. 1265-1269.
 46. **Thamer, C., Haap, M., Volk, A. et al.:** Evidence for greater oxidative substrate flexibility in male carriers of the Pro12Ala polymorphism in PPAR γ 2. *Horm. Metab. Res.*, 2002, 34, s. 132-136.
 47. **Stefan, N., Fritsche, A., Häring, H. et al.:** Effect of experimental elevation of free fatty acids on insulin secretion and insulin sensitivity in healthy carriers of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene. *Diabetes*, 2001, 50, s. 1143-1148.
 48. **Schneider, J., Kreuzer, J., Hamann, A. et al.:** The proline 12 alanine substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene is associated with lower lipoprotein lipase activity in vivo. *Diabetes*, 2002, 51, s. 867-870.
 49. **Stumvoll, M., Häring, H.:** The peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes*, 2002, 51, s. 2341-2347.
 50. **Mousavinasab, F., Tahtinen, T., Jokelainen, J. et al.:** Common polymorphisms in the PPAR γ 2 and IRS-1 genes and their interaction influence serum adiponectin concentration in young Finnish men. *Mol. Genet. Metab.*, 2005, 84, s. 344-348.
 51. **Andrulionyte, L., Zacharova, J., Chiasson, J. L. et al.:** Common polymorphisms of the PPAR- γ 2 (Pro12Ala) and PGC-1 α (Gly482Ser) genes are associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes in the STOP-NIDDM trial. *Diabetologia*, 2004, 47, s. 2176-2184.
 52. **Luan, J., Browne, P. O., Harding, A. H. et al.:** Evidence for gene-nutrient interaction at the PPAR γ locus. *Diabetes*, 2001, 50, s. 686-689.
 53. **Iwata, E., Yamamoto, I., Motomura, T. et al.:** The association of Pro12Ala polymorphism in PPAR γ 2 with lower carotid artery IMT in Japanese. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2003, 62, s. 55-59.
 54. **Ridker, P. M., Cook, N. R., Cheng, S. et al.:** Alanine for proline substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor γ -2 (PPARG2) gene and the risk of incident myocardial infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003, 23, s. 859-863.
 55. **Chao, T. H., Li, Y. H., Chen, J. H. et al.:** The 161TT genotype in the exon 6 of the peroxisome-proliferator-activated receptor γ gene is associated with premature acute myocardial infarction and increased lipid peroxidation in habitual heavy smokers. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2004, 107, s. 461-466.
 56. **Robitaille, J., Gaudet, D., Perusse, L. et al.:** Features of the metabolic syndrome are modulated by an interaction between the peroxisome proliferator-activated receptor- δ -87T>C polymorphism and dietary fat in French-Canadians. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 2007, 31, s. 411-417.
 57. **Aberle, J., Hopfer, I., Beil, F. U. et al.:** Association of the T+294C polymorphism in PPAR delta with low HDL cholesterol and coronary heart disease risk in women. *Int. J. Med. Sci.*, 2006, 13, s. 108-111.

58. **Stefan N., Thamer C., Staiger H. et al.:** Genetic variation in PPAR α and PARGCA1 determine mitochondrial function and change in aerobic physical fitness and insulin sensitivity during lifestyle intervention. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92, s. 1827-1833.
59. **Laudes, M., Barroso, I., Luan, J. et al.:** Genetic variants in human sterol regulatory element binding protein-1c in syndromes of severe insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes*, 2004, 53, s. 842-846.
60. **Miserez A. R., Muller P. Y., Barella L. et al.:** Sterol-regulatory element-binding protein (SREBP)-2 contributes to polygenic hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002, 164, s. 15-26.
61. **Dahlman I., Nilsson, M., Jiao, H. et al.:** Liver X receptor gene polymorphisms and adipose tissue expression levels in obesity. *Pharmacogenet. Genomics*, 2006, 16, s. 881-889.
62. **Andrulionyte, L., Laukkanen, O., Chiasson, J. L. et al.:** Single nucleotide polymorphisms of the HNF4 α gene are associated with the conversion to type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM trial. *J. Mol. Med.*, 2006, 84, s. 701-708.

Podporováno výzkumným záměrem MSM 0021620820.

KNIHY

Říčan, P.: PSYCHOLOGIE OSOBNOSTI (OBOR V POHYBU)

Praha, Grada Publishing, 2007, 5. vydání, s. 196, cena neuvedena. ISBN 978-80-247-1174-4.

Psychologie osobnosti se zařazuje mezi hlavní teoretické psychologické obory. Zabývá se strukturou, dynamikou, psychologickými interindividuálními rozdíly (i jejich nejlépe exaktním zjišťováním) a jedinečností člověka.

Po třiceti pěti letech, jež uplynuly od prvního vydání knihy (Orbis, 1972), má čtenář k dispozici páté, rozšířené a aktualizované vydání této doporučeníhodné knihy.

Profesor psychologie Pavel Říčan se tématem lidské osobnosti zabývá po celý svůj profesionální život možná i proto, že jedním z jeho učitelů psychologie byl nestor české teoretické psychologie profesor Vladimír Tardy (1906–1987). Tardyovská tradice spočívá v přesném, kritickém a srovnávacím myšlení, jemuž je blízká kvantifikace. Náš autor však jde dále a své stanovisko vyjadřuje hned v úvodu větou: „Nejhlubší poznání je založeno na bytostném setkání poznávaného s poznávaným.“ Přes „vystřízlivění vědy“ a nebývalou pluralitou dnešních názorů na člověka a svět se hlásí k „tradiční racionalitě Západu“. Recenzovaná kniha je pak dokladem shody mezi tím, co Pavel Říčan ohlašuje, a tím, čím se při myšlení a psaní skutečně řídí. A zároveň jsme svědky vývoje oboru psychologie osobnosti – i samotného autora.

Publikace je členěna do deseti kapitol, závěrem pak nalezneme literaturu základní, literaturu speciální, věcný a jmenný rejstřík. Pro přiblížení této knihy, která velmi

dobře může sloužit i jako učebnice, neboť je znamenitým úvodem do studia psychologie osobnosti, kapitoly a některé podkapitoly alespoň vyjmenuji: 1. Předmět a přístup psychologie osobnosti (Definice osobnosti. Sousední obory psychologie osobnosti. Historický pohled na psychologii osobnosti). 2. Metody psychologie osobnosti (Výzkumné a diagnostické techniky. Pojem vlastnosti a problém koherence v popisu osobnosti. Výzkumné strategie v psychologii osobnosti). 3. Biologický základ osobnosti. Temperament a konstituce (Biologie jako klíč k psychologii osobnosti. Současné výzkumy temperamentu). 4. Schopnosti (Základní pojmy. Techniky diagnostiky schopností. Klasifikace schopností. Inteligence a speciální schopnosti. Vliv dědičnosti a prostředí na rozvoj schopností. Schopnosti a postavení člověka ve společnosti). 5. Motivace (Vybrané problémy teorie motivace. Přehled motivačních vlastností). 6. Empiricky odvozené rysy osobnosti (Poruchy osobnosti. Cattellův šestnáctifaktorový dotazník. Velká Pětka). 7. Teoreticky odvozené rysy osobnosti (Jungova typologie. Kuhlova teorie interakcí osobnostních systémů. Cloningerovy dimenze charakteru, atd.). 8. Funkční architektura osobnosti (Introspektivní východisko. Vědomí, nevědomí a funkce psychického aparátu. Ego – psychologie. Transpersonální dimenze osobnosti atd.). 9. Vývojová psychologie osobnosti (Vývoj a osobnost. Psychosexuální vývoj podle Freuda. Eriksonova teorie „osmi věků člověka“. Objektívni vztahy v raném dětství a jejich význam v dospělosti. Jung o vývoji osobnosti). 10. Já a svět (Co je „Já“? Rogersovo Self. Sebevědomí a jeho struktura. Self v sociálně – kognitivní teorii).

Domnívám se, že lékaře nejvíce zaujme kapitola týkající se lidských schopností a motivace.

Páté vydání Říčanovy knihy je přínosné, neboť nás seznamuje skutečně fundovaným (a názorným) způsobem se základními pojmy a metodami současné psychologie osobnosti. Autor je zkušený pedagog a znamenitý teoretik. O kvalitách recenzované publikace svědčí i to, že vychází po páté. Čtenáři poskytují seriózní orientaci v oboru psychologie osobnosti a co považují za zvláště cenné – učí kritickému psychologickému myšlení. Nepředpokládá psychologické vzdělání, základnímu textu mohou velmi dobře porozumět i zajímaví se laici. Pro odborníky jsou pak určité poznámky za každou kapitolou upozorňující na otevřené problémy, mnohé jsou i polemicky laděné.

Nepochybuji o tom, že kniha se dočká i dalšího vydání. Jistě by bylo zajímavé příští publikaci obohatit (konkrétně kapitolu o vývojové psychologii) o důležitý mechanismus vývoje a formování osobnosti, kterým je sebetvorba – sebeřízení, jehož předpokladem je sebereflexe. Projevuje se v něm svobodná vůle člověka – nejsme tedy pouze výslednicí biologických a psychosociálních determinant.

Kniha by podle mého názoru neměla chybět v knihovně žádného lékaře zajímajícího se o psychologii. Studentům pomáhajících profesí (tedy i medicíny) ji lze doporučit jako základní psychologickou literaturu ke studiu. Je to publikace opravdu pěkná, obohacující naše vzdělání a přispívající k porozumění sobě i druhým lidem.

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

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Transkripční faktor KLF2 (Krüppel-like factor 2) a přirozená ochrana cévního endotelu

^{1,2}Kuneš P., ¹Lonský V., ¹Mandák J., ²Koláčková M., ²Kudlová M., ²Krejsek J.

¹Kardiologická klinika FN a LF UK, Hradec Králové

²Ústav klinické imunologie a alergologie FN a LF UK, Hradec Králové

SOUHRN

Cévní endotel, monocyty a T-lymfocyty patří mezi stěžejní buněčné populace, které se aktivně podílejí na obranných reakcích organismu. Průběh těchto reakcí vyžaduje důslednou kontrolu na všech úrovních, od prvního obranného kroku až po zhojení raných ploch. Selhání kontrolních mechanismů může vést k rozvoji chronických zánětlivých onemocnění s autoimunitní složkou, jako je revmatoidní artritida nebo ateroskleróza. Už probíhající zánětlivá reakce je pod kontrolou protizánětlivých cytokinů. Neméně důležité je ale také udržení uvedených buněčných populací v klidovém stavu za nepřítomnosti aktivačních podnětů. Mezi nejdůležitějšími působky, které brání samovolné aktivaci endotelových buněk, monocytů a lymfocytů, patří prepisový faktor KLF2. Jeho působení na uvedené buňky se téměř plně překrývá s tzv. pleiotropními účinky inhibitorů enzymu HMG CoA-reduktázy neboli statinů. Přehledový článek nabízí pohled na základní mechanismy přirozených ochranných účinků KLF2 zejména ve vztahu k ateroskleróze.

Klíčová slova: transkripční faktor KLF2, smykové napětí, cévní endotel, monocyty, T-lymfocyty, statiny, ateroskleróza.

SUMMARY

Kuneš P., Lonský V., Mandák J. et al.: Transcription Factor KLF2 (Krüppel-like factor 2) and Natural Defence of Vascular Endothelium

Vascular endothelium, monocytes and T-lymphocytes belong to the key cellular populations, which take an active part in the host's defence reactions. A successful course of these reactions is determined by a meticulous control of all phases since the very first steps until final healing of all incurred wounds. Any failure of the control mechanisms may lead to the development of chronic inflammatory diseases with an autoimmune component, such as the rheumatoid arthritis or atherosclerosis. An inflammatory reaction which is already under way is regulated by anti-inflammatory cytokines. However, of equal importance is the maintenance of cellular participants of inflammatory reactions in a quiescent state while no pro-inflammatory stimuli are present. One of the most important endogenous mediators, which prevent a self-initiated activation of endothelial cells, monocytes and T-lymphocytes, is represented by the transcription factor Krüppel-like factor 2. Its impact on the mentioned cells is almost identical with the so-called pleiotropic effects of inhibitors of the enzyme HMG CoA reductase or statins. This review article offers an insight into basic preventive mechanisms exerted by KLF2, notably those related to atherosclerosis.

Key words: transcription factor KLF2, shear stress, vascular endothelium, monocytes, T-lymphocytes, statins, atherosclerosis.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 909–915.

KLIDOVÝ STAV BUNĚK ZÁNĚTLIVÉ ODPOVĚDI JAKO AKTIVNÍ DĚJ

Endotelová výstelka na rozhraní mezi proudící krví a ostatními tkáněmi organismu se aktivně podílí na rozvoji a průběhu zánětlivé odpovědi mechanismy, které jsou ve své podstatě shodné bez ohledu na skutečnost, zda se jedná o zánět vyvolaný patogenními mikroorganismy nebo neinfekčními činiteli. Při infekčním i sterilním zánětu vede kas-

káda aktivačních podnětů k přeměně klidového, nesmáčivého fenotypu endotelových buněk ve fenotyp aktivovaný a protrombotický. Z hlediska okamžitých potřeb organismu se jedná o prospěšnou reakci, která je nezbytná k zajištění obranyschopnosti a k hojení ran. Při selhávání regulačních mechanismů přechází akutní zánět do chronické podoby. V postižených tkáních dochází k nežádoucím funkčním i morfoloickým změnám. Prvním projevem těchto změn je stav známý jako endotelová dysfunkce. Tato funkční porucha

endotelu je přítomna na počátku chronických zánětlivých procesů s autoimunitní složkou, jako je revmatoidní artritida nebo ateroskleróza.

Mezi stěžejní děje v reakci endotelu na zánětlivé podněty patří exprese adhezních molekul, jako je VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) a E-selektin. Adhezní molekuly zajišťují přichycení neboli *adhezi* leukocytů nesených krevním proudem k endotelovému povrchu a jejich následný přestup neboli *transendoteliální migraci* do intersticiální tkáně postižených orgánů. Tvorba adhezních molekul je řízena převážně na úrovni transkripce, tedy přepisu genetické informace, která je uložena v informační databázi buněčného jádra. Přepis probíhá z jaderné DNA na mRNA. Druhá z obou nukleových kyselin – m jako *messenger* neboli poslíček – přenáší genetickou informaci z buněčného jádra do endoplazmatického retikula, které představuje jakousi nitrobuněčnou manufakturu, v níž probíhá vlastní proteosyntéza. Konečná podoba novotvořeného proteinu je podmíněna vlastnostmi genetické informace, jejíž přepis byl odeslán z „mozkového trustu“ producentské buňky, tedy buněčného jádra, do „výrobní haly“ endoplazmatického retikula. Genetická informace vycházející z jaderného chromatinu nemusí být nutně totožná s informací, která řídí proces novotvorby konkrétního proteinu. Jaderná DNA může být při přepisu genetické informace do mRNA modifikována zásahem transkripčních (přepisových) faktorů. Výsledkem jejich činnosti, která se označuje pojmem *transaktivace*, je přednostní novotvorba určitého spektra proteinů za současného útlumu novotvorby jiných, většinou protichůdně působících proteinů.

Leukocyty, druhá výchozí buněčná populace obranného zánětu a imunitních reakcí, podléhají podobně jako endotelové buňky působení aktivačních mediátorů, které mění jejich fenotyp z klidového v aktivovaný. Na první pohled by se mohlo zdát, že působení prozánětlivých či aktivačních mediátorů je aktivním dějem, který uvedené buňky probouzí z dosavadního pasivního stavu, jakési klidové buněčné letargie. Skutečně pasivní stav je ale v biologických systémech nepřírodným jevem. Za určitou výjimku můžeme snad považovat zimní spánek neboli hibernaci některých živočichů, kdy jsou jejich biologické pochody omezeny na minimum. Na druhé straně víme, že ve tkáních a orgánech donedávna považovaných za inertní, podpůrnou a pasivní součást organismu – příkladem může být kostní nebo zubní tkáň – probíhá ve skutečnosti čilý metabolický a buněčný ruch. Podobně ani běžný spánek není trpně pasivním, ale naopak výrazně aktivním dějem. Změněno je především subjektivní vnímání fyziologických pochodů, které ve spánku probíhají. Některé z těchto pochodů jsou utlumeny, intenzita jiných je zvýšena. Mnozí jedinci mívají akční sny jako podle hollywoodského scénáře, z nichž se probouzejí zbrocení potem a s významnou tachykardií. Totéž paradigma platí i pro účastníky zánětlivých a imunitních reakcí, tedy leukocyty a endotelové buňky. V případě zánětlivých a imunitních reakcí je ovšem nutno rozlišovat mezi aktivitami protizánětlivých působků, které tlumí odpověď už aktivovaných buněk, jako je *interleukin-10* nebo *transforming growth factor-β*, a mezi mechanismy, které svým vlivem udržují buňky v klidovém stavu za nepřítomnosti aktivačních působků, čímž brání jejich spontánní aktivaci a/nebo aktivaci vyvolané podpra-

hovými podněty. Klidový stav v biologických systémech je tedy ve své podstatě aktivním dějem. V opačném případě by došlo k nevyhnutelnému zániku organismu. V případě leukocytů a endotelových buněk patří do skupiny mechanismů, které svou aktivitou střeží jejich klidový stav, transkripční faktor označovaný jako *Krüppel-like factor 2* (KLF2). Některé aktivity KLF2 se uplatňují i u zánětlivě aktivovaných buněk. V zásadě však platí, že prvotním posláním KLF2 je udržení bazálního klidového stavu leukocytů a endotelových buněk (1).

TRANSKRIPČNÍ FAKTORY ZE SKUPINY „KRÜPPEL-LIKE“

Transkripčních faktorů ze skupiny „Krüppel-like“ je v současné době známo nejméně šestnáct. Všechny působí prostřednictvím tří zinkových prstů, podobně jako transkripční faktor Egr-1, s nímž je poji mnoho dalších společných vlastností. Společně tvoří v živých organismech nejrozšířenější skupinu přepisových faktorů. Původně dostávaly transkripční faktory ze skupiny „Krüppel-like“ své označení podle tkání, v nichž byly poprvé objeveny nebo v nichž vykazovaly zdánlivě nejvýznamnější aktivitu, například: E(erythroid)KLF, L(lung)KLF, G(gut)KLF, I(intestinal)KLF, K(kidney)KLF, F(fetal)KLF, B(basic)KLF, U(ubiquitous)KLF. Záhy se však ukázalo, že rozšíření KLF faktorů v organismu není omezeno na tkáň, jejichž počáteční písmeno definovalo jejich identitu. Mezinárodní dohodou byla tato původní klasifikace změněna v tom smyslu, že namísto písmenných indexů před zkratkou KLF se jednotlivé transkripční faktory této rozsáhlé skupiny označují číslicí za jejich zkratkou. Tato číslice vyjadřuje pořadí, v jakém byly jednotlivé faktory objeveny. KLF2 byl tedy objeven jako druhý v pořadí. Jeho rozšíření není v žádném případě omezeno na plíce (LKLF). Stará terminologie však nebyla zcela opuštěna, takže se stále ještě můžeme setkat s původním, dnes už víceméně neoficiálním označením, například LKLF/KLF2. Jako první v pořadí byl objeven erytroidní KLF, tedy EKLF/KLF1. Z pohledu referovaného tématu stojí za zmínku také KLF4, který je vytvářen aktivovanými makrofágy pod vlivem prozánětlivých cytokinů, zatímco protizánětlivé cytokiny jeho tvorbu snižují. KLF4 se tak řadí mezi důležité regulační faktory, které řídí zánětlivou aktivaci makrofágů (2). Podle zcela nových poznatků vykazuje KLF4 navíc téměř identické aktivity v cévním endotelu jako KLF2 (3). Dále zde může být uveden KLF5, jehož význam spočívá v roli působku řídicího odpověď kardiovaskulárního systému na stresové podněty (4), a konečně KLF6, který se podílí na diferenciaci preadipocytů ve zralé adipocyty, a tím i na obsahu tukové tkáně v organismu (5). Už z tohoto úvodního výčtu je patrné, že biologické aktivity uvedené skupiny transkripčních faktorů jsou neobyčejně pestré. Případný zájemce o další podrobnosti má k dispozici několik velmi zdařilých přehledných článků, které jsou běžně dostupné v lékařských knihovnách nebo na internetu (6–8). Následující text bude pojednávat výhradně o působení KLF2 na úrovni leukocytů a endotelových buněk v zánětlivé a imunitní odpovědi s přesahem do aterosklerózy.

PROTIZÁNĚTLIVÉ ÚČINKY KLF2: LAMINÁRNÍ SMYKOVÉ NAPĚTÍ A TVORBA OXIDU DUSNATÉHO CÉVNÍM ENDOTELEM

Funkce cévního endotelu podléhá řídicímu vlivu biologických působků a hydrodynamických sil, z nichž mezi nejvýznamnější patří *smyskové napětí* (shear stress). Jedná se o třetí sílu, kterou viskozita proudící krve působí tangenciálně na povrch endotelových buněk. Smykové napětí tedy působí rovnoběžně s krevním proudem. V endotelových buňkách vyvolává expresi genů, které kódují tvorbu působků s anti-oxidačními, antiproliferačními, antiapoptotickými a antiaterosklerotickými účinky. Smykové napětí vede k acetylaci histonů (H3 a H4), které umožňují rozvinutí jaderné DNA, a tak uvolňují přístup transkripčních faktorů k jadernému chromatinu (9). Rovné tepenné segmenty jsou charakterizovány laminárním prouděním krve, které na přilehlé endotelové buňky působí setrvalým laminárním či tangenciálním smyskovým napětím. Tyto endotelové buňky vytvářejí velká množství transkripčního faktoru KLF2. V místech odstupu postranních tepenných větví dochází ke změně krevního proudu z laminárního v turbulentní. V krajních případech může nastat přechodné obrácení toku krve zpětným směrem. Tvorba KLF2 endotelovými buňkami těchto tepenných úseků je velmi nízká, popřípadě není vůbec prokazatelná (10). Nejvýznamnějším působkem, jehož tvorba je vyvolána transkripčním faktorem KLF2 v tepenných segmentech s dostatečně vysokým smyskovým napětím, je endotelová forma syntázy oxidu dusnatého (eNOS). Naopak místa odstupu postranních větví, pro něž je typické turbulentní, nebo i zpětné proudění krve, vytvářejí namísto eNOS na svém endotelovém povrchu adhezni molekuly. Zde také dochází k prvním morfologickým projevům aterosklerózy. Pokud se v organizmu vyskytuje zvýšené množství prozánětlivých cytokinů TNF α a/nebo IL-1 β , dochází k útlumu tvorby, a tím i působení KLF2 s následnou prozánětlivou aktivací endotelových buněk. Toto pravidlo však platí i obráceně: Setrvalá aktivita KLF2 může na povrchu endotelových buněk omezit tvorbu adhezni molekul VCAM-1 a E-selektinu, která je řízena prozánětlivými cytokiny. V této souvislosti stojí za zmínku, že adhezni molekula ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), jeden ze stěžejních účastníků zánětlivých dějů na endotelovém povrchu, řídicímu vlivu KLF2 poněkud paradoxně nepodléhá (11). Protizánětlivé a antiaterogenní působení transkripčního faktoru KLF2 není výhradně důsledkem tvorby cytoprotektivních koncentrací oxidu dusnatého, která je řízena enzymem eNOS. Transkripční faktor KLF2 současně omezuje aktivaci jiného transkripčního faktoru známého jako NF- κ B, jehož působení stojí v centru většiny zánětlivých reakcí (12).

ŘÍZENÍ TVORBY KLF2 V CÉVNÍ STĚNĚ HYDRODYNAMICKÝMI SILAMI

Tvorbu KLF2 endotelovými buňkami ovlivňuje rovněž rozpínání (distenze) tepenné stěny vyvolané střídáním srdeční systoly a diastoly. Tato pulzní distenze, označovaná též jako *cyclic strain*, představuje další biomechanickou sílu, která působí na cévní endotel. Její směr je kolmý na smysko-

vé napětí (*shear stress*). Na endotelové buňky velkých tepen, především aorty, tedy působí apikobazálním směrem jakoby napříč endotelovou buňkou. Fyziologické smyskové napětí okolo 5 dyn/cm² vyvolává setrvalou tvorbu KLF2 s ochrannými účinky na endotel kterékoli tepny, v níž je dosaženo uvedené hodnoty. Vzestup obou biomechanických sil (*shear stress* a *cyclic strain*) k hodnotám okolo 15 dyn/cm² je provázen úměrným lineárním vzestupem tvorby KLF2. Při dosažení hodnot smyskového napětí (*shear stress*) kolem 15 dyn/cm² se tvorba KLF2 stabilizuje na patnáctinásobném zvýšení oproti bazálním hodnotám a dál se už nezvyšuje ani v případě dalšího pokračujícího růstu smyskového napětí. Pulzní distenze (*cyclic strain*) zvyšuje tvorbu KLF2 lineárním způsobem až k hodnotám okolo 30 dyn/cm². Teprve na těchto vysokých hodnotách se tvorba KLF2 stabilizuje v podobě plateau, které představuje více než třicetinásobné zvýšení oproti bazální tvorbě. Uvedené hodnoty byly získány v laboratorních podmínkách a jejich významem spočívá především v poznání rezervní kapacity zdravého endotelu pro tvorbu KLF2 (13). Výraznější efekt distenzních sil na tvorbu KLF2 ozřejmuje například rozvoj systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) u kardiochirurgických nemocných operovaných s použitím mimotělního oběhu za nepulzního průtoku krve, který je vytvářen systémem rotačních pump, namísto pulzního průtoku, který generuje střídání srdeční systoly a diastoly. Bez ohledu na rozvoj či rozsah pooperační zánětlivé odpovědi, která je sama typickým příkladem sterilního zánětu, mají tyto nemocní přechodně sníženou až vymizelou tvorbu KLF2 endotelovými buňkami (14).

KLF2 A ADAPTAČNÍ ZMĚNY TEPENNÉ STĚNY

Rychlá (*immediate-early*) odpověď endotelových buněk na změny smyskového napětí je dokladem skutečnosti, že transkripční faktor KLF2 působí jako vysoce účinný aktivátor ochranného genetického programu v cévní stěně. K tvorbě aterosklerotických plátů dochází přednostně v tepenných oblastech, které se za normálních okolností vyznačují nízkým smyskovým napětím, jako jsou vnitřní ohyby koronárních tepen a aortálního oblouku, nebo v místech turbulentního proudění krve, jako jsou tepenné bifurkace nebo odstupy postranních větví. Nedostatečné smyskové napětí vede k tvorbě vulnerabilních aterosklerotických plátů, zatímco turbulentní proudění krve podporuje spíše růst stabilních aterosklerotických plátů. Vulnerabilní pláty jsou bohaté na aterogenní lipidy a na buňky zánětlivého infiltrátu. Fibrózní čepička, která překrývá vlastní aterosklerotické jádro, je tenkostěnná a chudá na kolagenní vlákna, která jsou vytvářena nedostatečným počtem hladkých svalových buněk. Důsledkem nízkého smyskového napětí je nejen tvorba adhezni molekul (VCAM-1, E-selektin) endotelovými buňkami, ale i tvorba C-reaktivního proteinu (CRP) a zejména interleukinu-6. IL-6 působí chemotakticky na buňky zánětlivého infiltrátu, monocyty/makrofágy a T-lymfocyty. Současně zvyšuje tvorbu proteolytických enzymů ze skupiny tkáňových metaloproteáz (matrix metalloproteinases – MMPs), zejména pak MMP9. Interferon- γ pocházející z buněk zánětlivého infiltrátu snižuje proliferaci beztak už nedostatečného množství

hladkých svalových buněk, a tím dále omezuje tvorbu kolagenních vláken. Součtem těchto aktivit je tenkostěnná fibrózní čepička náchylná k ruptuře za vzniku náhlých kardiovaskulárních či cerebrovaskulárních příhod (15).

Pokles smykového napětí je zodpovědný i za změny příčné geometrie tepenné stěny, které se označují termínem „outward remodeling“, kdy se část relativně nepostiženého tepenného segmentu aneuryzmaticky vyklenuje proti aterosklerotickému plátu. Tímto mechanismem zůstává zachován poměrně stálý tepenný průsvit, a tím i krevní průtok. Výhoda této adaptační změny je jen zdánlivá, neboť „outward remodeling“ je důsledkem vystupňované aktivity proteolytických enzymů a nedostatečného počtu hladkých svalových buněk a kolagenních vláken. Protipólem uvedené morfologické adaptace tepenné stěny je změna tepenného průsvitu typu „constrictive remodeling“. Z názvu vyplývá, že průsvit tepenné stěny se zužuje hromaděním aterosklerotického materiálu na úkor původního lumina. Průtok krve takto postiženými tepennými segmenty je snížen a nemocní trpí chronickou námahovou anginou pectoris. Současně jsou takto postižené tepny poměrně odolné vůči ruptuře fibrózní čepičky, která je bohatá na kolagenní vlákna. Oba typy cévní adaptace jsou vyvolány nízkým smykovým napětím a v jeho důsledku nedostatečnou tvorbou KLF2 (16).

KLF2 A IL-1 β : VĚTŠINOU VZÁJEMNÝ ANTAGONIZMUS, NĚKDY I SPOLUPRÁCE

V zajímavé a metodologicky velmi dobře postavené práci, která byla publikována přibližně před rokem, prokázali Parmar se spolupracovníky, že působením transkripčního faktoru KLF2 v tepnách přirozeně odolných k ateroskleróze v kombinaci s prozánětlivým cytokinem IL-1 β lze vyvolat transkripci čtyř širších genových skupin:

1. Geny, jejichž exprese je působením KLF2 potlačena, zatímco IL-1 β je bez podstatnějšího vlivu (angiotenzin-2, angiopoietin-2, endotelová lipáza, caveolin-1, endothelin-1, inhibitor aktivátoru plazminogenu-1 (PAI-1)), tedy geny kódující převážně vazokonstrikční působky;

2. Geny, jejichž exprese je působením KLF2 výrazně zvyšována, přičemž IL-1 β zůstává nadále bez vlivu (na prvním místě už zmiňovaný enzym eNOS a dále proteiny, které regulují jeho aktivitu v tepenném systému: a) enzym argininsukcinát syntáza, který určuje biologickou dostupnost eNOS, b) enzym dimetylgarginin dimetylaminohydroláza, který rozkládá asymetrický dimetylgarginin, což je významný endogenní inhibitor eNOS; z ostatních působků tvořených vystupňovanou měrou má zásadní význam natriuretický peptid typu C (CNP), jehož účinky jsou vazodilatační, endoteloprotektivní a antiproliferační ve vztahu k hladké svalovině cévní stěny, a antikoagulační působek trombomodulin (TM));

3. Geny, jejichž expresi zvyšuje IL-1 β , zatímco KLF2 má schopnost toto působení IL-1 β antagonizovat (na prvním místě už zmiňovaný IL-6 a dále řada chemokinů, které se podílejí na rozvoji aterosklerózy: IL-8, RANTES, protein 10 indukovaný interferonem- γ (IP-10), macrophage chemoattractant protein-1 (MCP-1), granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF), a v neposlední řadě koagulační faktor III);

4. Geny, jejichž exprese je zvyšována společným působením KLF2 a IL-1 β (prostaglandin E syntáza-1, inhibitor elastázy ELAFIN, do určité míry také interleukin-11).

KLF2 tedy koordinovaně zvyšuje tvorbu endogenních vazodilatačních mediátorů závislých na endotelu, které působí prostřednictvím L-argininu/NO, a současně snižuje tvorbu endogenních vazokonstrikčních působků endotelového původu. KLF2 rovněž koordinovaným způsobem řídí tvorbu pro- a antikoagulačních proteinů, čímž zajišťuje nesmáčivý povrch cévního endotelu. KLF2 má schopnost snižovat tvorbu většiny cytokinů a chemokinů, která je vyvolána působením IL-1 β . Na druhé straně v součinnosti s IL-1 β zvyšuje KLF2 expresi genů, jejichž produkty jsou nutné pro včasné ukončení zánětlivé odpovědi a reparaci poškozených tkání (17).

ZÁKLADNÍ POSLÁNÍ TRANSKRIPČNÍHO FAKTORU KLF2: UDRŽENÍ KLIDOVÉHO STAVU TEPENNÉ STĚNY

Působení KLF2 na expresi genů endotelovými buňkami zatím nejpodrobněji rozpracovali Dekker se spolupracovníky. V endotelových buňkách z lidské pupeční žíly (human umbilical vein endothelial cells – HUVEC), na něž působil stabilní smykové napětí po dobu sedmi dní, stanovili pravděpodobně kompletní repertoár genů, jejichž exprese je řízena smykovým napětím. Zmínění autoři našli celkem 1039 genů, které jsou pod kontrolou smykového napětí a transkripčního faktoru KLF2. Z tohoto počtu genů bylo 600 smykovým napětím indukováno, zatímco 439 genů bylo smykovým napětím inhibováno. Jejich kompletní výčet není uveden ani v originální práci (18), případný zájemce ho však nalezne na webových stránkách Americké hematologické společnosti (<http://bloodjournal.hematology/library.org/cgi/content/full/2005-08-3465/DCI>). Analýza tohoto genového repertoáru prokázala, že stěžejní úlohou KLF2 je řízení biologických procesů v diferencovaném endotelu zdravé cévní stěny. Vedle už zmíněných dějů (řízení cévního tonu, hemostázy, zánětlivé odpovědi a angiogeneze) se KLF2 podílí i na složení bazální membrány endotelu a mimobuněčné hmoty cévní stěny. Endogenní tvorba KLF2 endotelovými buňkami je citlivá k antagonistickému působení prozánětlivých cytokinů, zejména TNF α (19). Přesto však bazální endogenní tvorba KLF2 převyšuje a do značné míry také antagonizuje bazální endogenní tvorbu TNF α (20). Exogenní KLF2 potom udrží tvorbu eNOS a trombomodulinu i v přítomnosti zvýšené tvorby TNF- α jen s minimálním poklesem těchto vaskuloprotektivních působků, takže vazodilatační odpověď a nesmáčivý povrch cévní stěny zůstávají zachovány. Exogenní KLF2 má v přítomnosti TNF α podobný vliv i na tvorbu jiného ochranného mediátoru endotelovými buňkami, totiž proteinu C, která sama je pod kontrolou trombomodulinu. Aktivovaný protein C se vyznačuje mohutným ochranným potenciálem nejen na endotelové buňky, ale příznivě působí také při závažných systémových zánětech, například sepsi (21). V klinické medicíně se už osvědčilo podání rekombinantního proteinu C septickým nemocným (22). V cévním endotelu vede KLF2 také k pravidelnému, homogennímu rozložení Weibel-Paladeho tělísek, v nichž je uložena preformovaná podoba von Willebrandova faktoru

a adhezních molekul E-selektinu a P-selektinu (23). KLF2 navíc působí proti vystupňované sekreci von Willebrandova faktoru, která je vyvolána trombinem. Bazální sekrece von Willebrandova faktoru na setrvale nízké úrovni charakterizuje endotel zdravých tepen. Nepřítomnost von Willebrandova faktoru u myši, jimž současně chybí receptor pro LDL (VWF^{-/-} LDLR^{-/-} double knock-out), významně snižuje rozvoj aterosklerózy u těchto zvířat. Nepřítomnost KLF2 v tepenných segmentech s turbulentním prouděním krve u lidí vede k chaotickému, heterogennímu rozložení Weibel-Paladeho tělísek v endotelových buňkách. Bazální uvolňování von Willebrandova faktoru je v těchto lokalitách zvýšeno a trombin jeho uvolňování dále nekontrolovaně zvyšuje. Tímto způsobem je podporován rozvoj aterosklerózy v bifurkacích velkých tepen a v karotických bulbech (24).

KLF2 V T-LYMFOCYTECH A BUŇKÁCH MONOCYTO-MAKROFÁGOVÉ ŘADY

Vedle endotelových buněk je KLF2 vytvářen také druhou buněčnou populací, která se účastní zánětlivých procesů včetně aterosklerózy, a to monocyty/makrofágy a T-lymfocyty.

V T-lymfocytech je KLF2 tvořen v průběhu vyzrání CD4⁺ nebo CD8⁺ T-lymfocytů. V krevním oběhu pak udržuje zralé T-lymfocyty v klidovém stavu. Tím je chrání před apoptotickou smrtí, kterou by vyvolala jejich aktivace (*activation-induced cell death*). Pokud v průběhu imunitní odpovědi dojde k aktivaci T-lymfocytů, množství KLF2 se v těchto buňkách přechodně a krátkodobě zvyšuje. Toto zvýšení stimuluje tvorbu interleukinu-2, hlavního aktivačního působku T-lymfocytů. Jakmile dostatečné množství IL-2 nastartuje aktivaci vlastních T-lymfocytů, obsah KLF2 se v těchto buňkách rychle snižuje. Na původní vysokou úroveň se KLF2 vrací zase až v paměťových T-lymfocytech, jimž pomáhá zajišťovat dlouhodobé přežívání v organizmu. KLF2 tak plní v T-lymfocytech dvojí úlohu: Jednak slouží jako časný transkripční faktor, který řídí tvorbu IL-2, a tím i maximální aktivaci T-lymfocytů v průběhu adaptační imunitní odpovědi. Na druhé straně pak udržuje vyzrálé T-lymfocyty v klidovém stavu a chrání je před apoptotickou smrtí (25).

Transkripční faktor KLF2 inhibuje rovněž zánětlivou aktivaci monocytů, zřejmě negativním působením na stěžejní prozánětlivé transkripční faktory NF- κ B a AP1 (activator protein 1). Za fyziologických okolností cirkulují krevní monocyty v klidovém, inaktivním stavu, za který vděčí právě přítomnosti dostatečného množství přepisového faktoru KLF2. Po vycestování z krevního řečiště se monocyty mění v tkáňové makrofágy. Tento proces je provázen snižováním buněčného obsahu KLF2, jehož pokles je dále potencován působením prozánětlivých mediátorů, zejména lipopolysacharidu. U nemocných s aterosklerózou je obsah KLF2 výrazně snížen jak v cirkulujících monocytech, tak i v tkáňových makrofázích. Tím je do značné míry uvolněn prozánětlivý potenciál těchto buněk, neboť vynucené zvýšení tvorby KLF2 v buňkách monocyto-makrofágové řady *in vitro* vede k poklesu tvorby některých prozánětlivých působků s aktivní účastí v rozvoji aterosklerózy, jako například:

- i. CD40L (L jako ligand)
- ii. macrophage inflammatory protein 1 α (MIP 1 α)
- iii. macrophage inflammatory protein 1 β (MIP 1 β)

- iv. interleukin-1 β (IL-1 β)
- v. interleukin-8 (IL-8)
- vi. tumor necrosis factor- α (TNF- α)
- vii. macrophage chemoattractant protein-1 (MCP-1)
- viii. tkáňový faktor (koagulační faktor III).

Řada jiných působků s prokazatelnou účastí v procesu aterogeneze však poněkud překvapivě vzestupem obsahu KLF2 v buňkách monocyto-makrofágové řady ovlivněna není. Jedná se například o některé růstové faktory:

- i. transforming growth factor- β 1 (TGF β -1)
- ii. platelet-derived growth factor (PDGF)
- iii. granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF),

cytokiny a chemokiny:

- iv. interleukin-4 (IL-4)
 - v. interleukin-10 (IL-10)
 - vi. podjednotka 40 interleukinu-12 (IL-12p40)
 - vii. podjednotka 70 interleukinu 12 (IL-12p70)
 - viii. interleukin-1 α (IL-1 α)
 - ix. interferon- γ (IFN- γ),
- nebo enzymy ovlivňující mezibuněčnou hmotu:
- x. tkáňové metaloproteinázy typu 1, 2, 3, a 9.

Jedná se tedy o značně nesourodou skupinu působků aktivních v patogenezi aterosklerózy, přičemž uvedený IL-10 má výrazný protizánětlivý a antiaterogenní účinek. Přesto však vynucená tvorba KLF2 v buňkách monocyto-makrofágové řady snižuje jejich schopnost fagocytózy a snižuje i tkáňový otok, který je průvodním jevem akutních zánětlivých reakcí. Vstup monocytů do zánětlivého ložiska je působením KLF2 naopak zvýšen, avšak na místě samém, kde právě probíhá zánětlivá reakce, KLF2 v úhrnném součtu snižuje příspěvek uvedených buněk k zánětlivým dějům (26).

KLF2 A STATINY

Ochranné působení transkripčního faktoru KLF2 na cévní endotel připomíná v mnoha ohledech ochranné působení inhibitorů enzymu HMG-CoA reduktázy neboli statinů, které se přičítá jejich takzvaným „pleiotropním“ účinkům, tedy účinkům, které přímo nesouvisí se snižováním koncentrací plazmatických lipoproteinů. Snad nejnámějším příkladem společného působení transkripčního faktoru KLF2 a statinů je zvyšování tvorby enzymu eNOS a trombomodulinu endotelovými buňkami. Obě takto vytvářené látky, tedy eNOS a trombomodulin, mají výrazné vazorelaxační, protizánětlivé a protitrombotické působení bez ohledu na to, zda jejich tvorba byla vyvolána endogenní cestou, tedy vlivem přepisového faktoru KLF2, nebo cestou exogenní, farmakologickou, tedy působením statinů. Faktor KLF2 a statiny spojuje také blízký, možná dokonce i identický mechanismus účinku spočívající v omezení aktivit prozánětlivých transkripčních faktorů NF- κ B a AP-1. Snižené působení transkripčních faktorů NF- κ B a/nebo AP-1 vede k snížené tvorbě stěžejních prozánětlivých a prokoagulačních působků, konkrétně adhezních molekul (VCAM-1 a E-selektinu) a tkáňového faktoru (koagulačního faktoru III) endotelovými buňkami. Opět je lhostejné, zda k tomuto procesu došlo působením transkripčního faktoru KLF2 nebo statinů. Logicky se tedy lze domnívat, a tato domněnka už byla opakovaně potvrzena důmyslnými laboratorními testy, že za „pleiotropní“ účinky statinů je přinejmenším částečně odpovědný

jejich aktivační vliv na transkripční faktor KLF2 (27). Vzájemný vztah mezi faktorem KLF2 a statiny bude ale přece jenom méně jednoznačný než prostá farmakologicky zvýšená nitrobuňková koncentrace přirozeného ochranného faktoru endotelových buněk. Statiny jsou po chemické stránce poněkud heterogenní skupinou léčiv, kterou lze například rozdělit do dvou základních skupin podle jejich rozpustnosti ve vodě nebo v tukových rozpouštědlech. A právě pravastatin, lék s nesporně vynikajícím farmakologickým profilem, nemá prakticky žádný vliv na zvyšování obsahu KLF2 v endotelových buňkách. Příčinou může být právě skutečnost, že v dnes už poměrně rozsáhlé skupině statinů představuje hydrofilní pravastatin určitou výjimku, zatímco téměř všechny ostatní klinicky užívané statiny jsou lipofilní. Tato vlastnost zřejmě znemožňuje vstup pravastatinu do endotelových buněk a jeho přímý zásah do zvyšování tvorby transkripčního faktoru KLF2 (28).

Podle nejnovějších výsledků vede smykové napětí a podání statinů ke srovnatelnému zvýšení tvorby transkripčního faktoru KLF2 v endotelových buňkách. Dostatečně vysoké smykové napětí však při stejné úrovni vzestupu KLF2 vede k vyšší tvorbě tímto transkripčním faktorem řízených ateroprotektivních působků, zejména eNOS a trombomodulinu než podání statinů, konkrétně lovastatinu, který měl ze všech dosud testovaných přípravků nejvýraznější efekt na vzestup tvorby KLF2 v endotelových buňkách. Příčinou tohoto rozdílného finálního efektu dalšího působení prakticky identických koncentrací KLF2 byla spolehlivější stabilizace mRNA pro novotvorbu KLF2 vlivem smykového napětí než podáním lovastatinu (29). Jak je uvedeno v úvodníku k této práci, vědecký výzkum v tomto případě zpětně potvrzuje dávno známá fakta, že nejspolehlivějším ateroprotektivním prostředkem je dostatek tělesného pohybu (30).

Zkratky

CNP	– natriuretický peptid typu C
CRP	– C-reaktivní protein
G-CSF	– granulocyte-colony stimulating factor
GM-CSF	– granulocyte macrophage-colony stimulating factor
eNOS	– endotelová forma syntázy oxidu dusnatého
HUVEC	– endotelové buňky z lidské pupeční žíly (human umbilical vein endothelial cells)
ICAM-1	– intercelulární adhezní molekula-1 (intercellular adhesion molecule-1)
IP-10	– protein 10 indukovaný interferonem- γ
KLF2	– Krüppel-like factor 2
MCP-1	– macrophage chemoattractant protein-1
MMPs	– skupina tkáňových metaloproteáz (matrix metalloproteinases)
SIRS	– systémová zánětlivá odpověď (systemic inflammatory response syndrome)
TM	– trombomodulin
VCAM-1	– vaskulární adhezní molekula 1 (vascular cell adhesion molecule-1)

LITERATURA

1. **Yusuf, I., Furman, D. A.:** Regulation of quiescence in lymphocytes. *Trends Immunol.*, 2003, 24, s. 380-386.
2. **Finberg, M. W., Cao, Z., Wara, A. K. et al.:** Krüppel-like factor 4 is a mediator of proinflammatory signaling in macrophages. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, s. 38247-38258.
3. **Hamik, A., Lin, Z., Kumar, A. et al.:** Krüppel-like factor 4 regulates endothelial inflammation. *J. Biol. Chem.*, 2007, 282, s. 13769-13779.
4. **Shindo, T., Manabe, I., Fukushima, Y. et al.:** Krüppel-like zinc-finger transcription factor KLF5/BTEB2 is a target for angiotensin II signaling and an essential regulator of cardiovascular remodeling. *Nat. Med.*, 2002, 8, s. 856-863.
5. **Li, D., Yea, S., Li, S. et al.:** Krüppel-like factor-6 promotes preadipocyte differentiation through histone deacetylase 3-dependent repression of DLK1. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, s. 26941-26952.
6. **Philipsen, S., Suske, G.:** A tale of three fingers: the family of mammalian Sp/XKLF transcription factors. *Nucl. Acid Res.*, 1999, 27, s. 2991-3000.
7. **Bieker, J. J.:** Krüppel-like factors: three fingers in many pies. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, s. 34355-34358.
8. **Lomberk, G., Urrutia, R.:** The family feud: turning off Sp1 by Sp1-like KLF proteins. *Biochem. J.*, 2005, 392, s. 1-11.
9. **Huddleson, J. P., Ahmed, N., Srinivasan, S., Lingrel, J. B.:** Induction of KLF2 by fluid shear stress requires a novel promoter element activated by a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent chromatin-remodeling pathway. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, s. 23371-23379.
10. **Wang, N., Miao, H., Li, Y.-S. et al.:** Shear stress regulation of Krüppel-like factor 2 expression is flow pattern-specific. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2006, 341, s. 1244-1251.
11. **Chiu, J.-J., Lee, P.-L., Chen, C.-N. et al.:** Shear stress increases ICAM-1 and decreases VCAM-1 and E-selectin expression induced by tumor necrosis factor- α in endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, s. 73-79.
12. **SenBanerjee, S., Lin, Z., Atkins, B. et al.:** KLF2 is a novel transcriptional regulator of endothelial proinflammatory activation. *J. Exp. Med.*, 2004, 199, s. 1305-1315.
13. **Dekker, R. J., van Thienen, J. V., Rohlena, J. et al.:** Endothelial KLF2 links local arterial shear stress levels to the expression of vascular tone-regulating genes. *Am. J. Pathol.*, 2005, 167, s. 609-618.
14. **Larmann, J., Theilmeier, G.:** Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, 2004, 18, s. 425-438.
15. **Cheng, C., Tempel, D., van Haperen, R. et al.:** Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation*, 2006, 113, s. 2744-2753.
16. **Stone, P. H., Coskun, A. U., Kinlay, S. et al.:** Regions of low endothelial shear stress are the sites where coronary plaque progresses and vascular remodeling occurs in humans: an in vivo serial study. *Eur. Heart J.*, 2007, 28, s. 705-710.
17. **Parmar, K. M., Larman, H. B., Dai, G. et al.:** Integration of flow-dependent endothelial phenotypes by Krüppel-like factor 2. *J. Clin. Invest.*, 2006, 116, s. 49-58.
18. **Dekker, R. J., Boon, R. A., Rondaij, M. G. et al.:** KLF2 provokes a gene expression pattern that establishes functional quiescent differentiation of the endothelium. *Blood*, 2006, 107, s. 4354-4363.
19. **Kumar, A., Lin, Z., SenBanerjee, S., Jain, M. K.:** Tumor necrosis factor alpha-mediated reduction of KLF2 is due to inhibition of MEF2 by NF- κ B and histone deacetylases. *Mol. Cell. Biol.*, 2005, 25, s. 5893-5903.
20. **Fledderus, J. O., van Thienen, J. V., Boon, R. A. et al.:** Prolonged shear stress and KLF2 suppress constitutive proinflammatory transcription through inhibition of ATF2. *Blood*, prepublished online January 23, 2007.

21. **Feistritzer, C., Schuepbach, R. A., Mosnier, L. O. et al.:** Protective signaling by activated protein C is mechanistically linked to protein C activation on endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, 2006, 281, s. 20077-20084.
22. **Bernard, G. R., Vincent, J. L., Laterre, P. F. et al.:** Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *New Engl. J. Med.*, 2001, 344, s. 699-709.
23. **de Wit, T. R., Rondaij, M. G., Hordijk, P. L. et al.:** Real-time imaging of the dynamics and secretory behavior of Weibel-Palade bodies. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003, 23, s. 755-761.
24. **Methia, N., Andre, P., Denis, C. V. et al.:** Localized reduction of atherosclerosis in von Willebrand factor-deficient mice. *Blood*, 2001, 98, s. 1424-1428.
25. **Wu, J., Lingrel, J. B.:** Krüppel-like factor 2, a novel immediate-early transcriptional factor, regulates IL-2 expression in T lymphocyte activation. *J. Immunol.*, 2005, 175, s. 3060-3066.
26. **Das, H., Kumar, A., Lin, Z. et al.:** Krüppel-like factor 2 (KLF2) regulates proinflammatory activation of monocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103, s. 6653-6658.
27. **Sen-Banerjee, S., Mir, S., Lin, Z. et al.:** Krüppel-like factor 2 as a novel mediator of statin effects in endothelial cells. *Circulation*, 2005, 112, s. 720-726.
28. **Parmar, K. M., Nambudiri, V., Dai, G. et al.:** Statins exert endothelial atheroprotective effects via the KLF2 transcription factor. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, s. 26714-26719.
29. **van Thienen, J. V., Fledderus, J. O., Dekker, R. J. et al.:** Shear stress sustains atheroprotective endothelial KLF2 expression more potently than statins through mRNA stabilization. *Cardiovasc. Res.*, 2006, 72, s. 231-240.
30. **Thum T., Bauersachs J.:** Sports or statins for atheroprotection? New insights from Krüppel-like factor 2. *Cardiovasc. Res.*, 2006, 72, s. 193-195.

Práce byla realizována s podporou MŠMT ČR, VZ MSM 0021620812 a Iga MZd ČR č. NR/9090-4.

KNIHY

**Stone, L., Lurquin, P. F.,
Cavalli-Sforza L. L.:**
**GENES, CULTURE, AND HUMAN
EVOLUTION. A SYNTHESIS**

*MÍSTO, Blackwell Publishing, 2007,
POČET STRAN, CENA. ISBN 1-4051-
3166-7.*

Nedávno jsem si koupil v roce 2007 vydanou knížku, která mne zaujala již svým názvem (tak to má být), neboť posledního z autorů jsem poznal i osobně a xeroxovou kopii manuskriptu jeho „The Genetics of Human Populations“ vydanou společně s W. F. Bodmerem, si uchovávám jako historický dokument toho, jak rukopisy mohly kdysi vypadat. L. Luca Cavalli-Sforza se na nové knížce podílel především napsáním úvodu, neboť problematikou kulturní evoluce z pohledu genetiky se zabývá již dlouho a dá se považovat za tvůrce tohoto pohledu.

Záhy jsem zjistil, že knížka nemá jen přitažlivou obálku, ale i obsah je díky své-

mu pojetí a přístupnosti dobře srozumitelný až výukový, a dal by se snadno zařadit mezi učební texty. Otázkou zůstává, kterého oboru, obecné biologie pro lepší pochopení vývoje člověka, antropologie, archeologie, filozofie, sociologie, nebo snad všech.

Jisté je, že genetický pohled, zvláště díky vědeckému pokroku, zvláště v oblasti molekulární genetiky, posunul v posledních letech vpřed i řadu ostatních oborů, a to nejen medicínských. V některých oblastech se to neobešlo bez konfliktů, neboť genetiky svým determinizmem už historicky narážela na představu všemocnosti lidského rozumu (chtění) a biologická podstata naší jsočnosti, ale i jednání a chování, není mnohým z nás po chuti. Stejně, jako je nám nepříjemná otázka „kolektivní viny“, která je v přírodě projevem jen zcela nezbytné schopnosti generálizace; stydíme se za lidskou agresivitu, ač je nám vrozená, stejně jako chování některých nenechavců, kteří ustrnuli na vývoji „sběračů-lovců“, kteří pochopitelně použí-

vali vše, co jim příroda nabídla, ke svému užítku.

Uvedené knížce může dnes konkurovat spis „Před rozbřeskem – Before the Dawn“ Nicholase Wada, vydaného nakladatelstvím The Penguin Press, která pravděpodobně vznikla rovněž v důsledku myšlenkového skoku, který se podařil archeologii v poslední době. Opět tím, že absorbovala nálezy mnoha dalších oborů. Bylo by jistě možné obsah obou knížek podrobněji popsat a konfrontovat. Nicméně stejně jako u dobrých detektivek a dobrodružné literatury není dobře v kritickém komentáři prozradit pointu, nebylo by na místě ani zde obě knížky podrobněji rozebírat. Obě jsou totiž skutečně natolik zajímavým čtením, že se od dobrodružné literatury svou přitažlivostí, která nedovoluje usnout před jejich dočtením, příliš neliší.

Možná, že se dočkáme i českého překladu některé z nich.

*Radim Brdička
128 00 Praha 2, U Nemocnice 1*

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Tuberkulóza v České republice a ve světě

Krejbič F., Homolka J., Svobodová L.

I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Tuberkulóza je celkové infekční zánětlivé onemocnění způsobené tuberkulózními bacily. Toto onemocnění vzniklo přenosem bacilů původně postihující stáda skotu na člověka. Tuberkulóza byla prokázána genetickými metodami již u mumií ve starověkém Egyptě. Socioekonomické podmínky pro vznik pandemie tuberkulózy v 19. a 20. století. Základním článkem řetězce šíření tuberkulózy je tuberkulózní nemocný. U 10 % infikovaných se rozvíjí tuberkulózní onemocnění. Tuberkulózní onemocnění se projevuje dlouhotrvajícím kašlem, nočními poty, únavou, hubnutím, zvýšenou teplotou a nechutenstvím. Diagnóza je postavena na skiagramu hrudníku a potvrzena vyšetřením sputa mikroskopicky a kultivačně. V České republice je účinná kontrola a dohled nad tuberkulózou a následně příznivá epidemiologická situace.

Klíčová slova: tuberkulóza, tuberkulózní nemocný.

SUMMARY

Krejbič F., Homolka J., Svobodová L.: Tuberculosis in the Czech Republic

Tuberculosis is a general infectious inflammatory disease caused by the bacillus (mycobacterium) tuberculosis. The disease originated when the bacillus was transmitted from affected cattle herds to humans. Genetic methods proved the existence of tuberculosis in mummies of the ancient Egypt. In the 19th and 20th century socio-economic conditions enabled pandemics of tuberculosis. The essential element for spreading of tuberculosis is the tuberculous patient. The disease develops in 10% of those who were infected. Tuberculosis manifests by long-lasting coughing, night sweating, tiredness, growing slim, febriles and loss of appetite. Diagnosis can be established on the basis of thoracic sciagram, confirmed by microscopic and cultivation examination of sputum. In the Czech Republic, an effective surveillance of tuberculosis was established with resulting good epidemiological situation.

Key words: tuberculosis, tuberculous patient.

Po.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 916–918.

Tuberkulóza (TB) je celkové infekční zánětlivé onemocnění způsobené mykobaktériemi ze skupiny *Mycobacterium tuberculosis* – komplex. Do této skupiny patří *Mycobacterium tuberculosis humanum*, *Mycobacterium africanum* a *Mycobacterium bovis* (1, 2). TB trápí lidstvo od nepaměti, vznik TB u lidí je nepochybně spjat s domestikací skotu. *Mycobacterium bovis* původně postihující stáda sudokopytníků (tur, bývol) nakazilo jedince druhu *Homo sapiens*. Na podkladě dnešních znalostí v oblasti paleomedicíny, respektive paleomikrobiologie se zdá, že z *Mycobacteria bovis* nejprve vzniklo *Mycobacterium africanum* a z něj se teprve vyvinulo *Mycobacterium tuberculosis hominis* (3). V kostech staroegyptských mumií (cca 3500–3000 před naším letopočtem) byly genetickými metodami prokázány fragmenty DNA mykobaktérií tuberkulózy (4, 5). V poslední době ledové při zamrznutí Beringový úžiny přešli do Ameriky nejen první lidé a stáda zvířete, ale s nimi i tuberkulóza (6, 7). Proto mohla být nalezena DNA mykobaktérií v mumiích z oblasti And zemřelých před objevením Ameriky (8–10). Ve střední

Evropě jsou popsány známky aktivní TB na kosterních pozůstatcích již v ranném středověku (11). Vznik pandemie TB je spjat s průmyslovou revolucí v 19. století (12). Dokud převažující část populace pracovala v zemědělství, její imunita proti TB byla navozena časnou infekcí méně virulentní bovinní TB. Děti továrenských dělníků však neměly tolik příležitostí se setkat s bovinní TB, a proto byly nakaženy již daleko virulentnějšími bacily humánní TB (13). Následná socioekonomická situace (chudoba, kumulace většího počtu osob ve stísněných podmínkách, nezdravý životní způsob) vytvořila dobré podmínky pro šíření TB. Proto v 19. století a v první polovině 20. století patřila TB mezi nejčastější příčiny nejen nemocnosti, ale i úmrtnosti v Čechách. Příčinou téměř exponenciálního poklesu nemocnosti a úmrtnosti na TB bylo zavedení moderních metod kontroly TB, kam patří mimo účinnou léčbu i úspěšné vyhledávání nových onemocnění a další preventivní opatření, v neposlední řadě i očkování proti této chorobě (15). Zatímco ještě v roce 1954 zemřelo na TB v tehdejší Československu 6321 nemocných a preva-

lence tuberkulózy byla 25 464 onemocnění, již o 9 let později v roce 1963 zemřela na TB jen necelá polovina – 2654 nemocných a prevalence byla 11 497 onemocnění (14). Dnes je incidence TB v České republice menší než 1000 nemocných za rok a na TB umírá ročně okolo 50 pacientů (16).

ETIOPATOGENEZE TUBERKULÓZY

Základem etiopatogeneze TB je přenos tuberkulózních bacilů ze zdroje (člověka nemocného TB a vylučujícího tuberkulózní bacily) na příjemce. Přenos se děje převážně inhalační cestou (částičkami sputa obsahujícími tuberkulózní bacily). Bránou vstupu je proto hlavně dýchací ústrojí (17). Inhalované tuberkulózní bacily se usídlují v plicních sklípcích a mohou se pomnožovat intra- i extracelulárně až do rozvoje imunity (4–8 týdnů). Plicní tkáň reaguje na přítomnost tuberkulózních bacilů specifickým zánětem. K vývoji manifestního tuberkulózního onemocnění dochází pouze u 10 % infikovaných. Vznik TB jako choroby závisí na množství tuberkulózních bacilů a na stavu imunity hostitele. Při jejím oslabení dochází k sekundárnímu pomnožení bacilů, které vede k rozvoji onemocnění TB.

KLINICKÝ OBRAZ TUBERKULÓZY

U většiny nemocných jsou příznaky TB nespecifické. U TB plic je nejčastějším příznakem déletrvající kašel. Kašel může být s příměsí krve (hemoptýza). Proto u každého nemocného s déletrvajícím kašlem a zejména pak hemoptýzou je nutno provést skiagram hrudníku. Dalšími příznaky, které mohou provázet vznik a vývoj tuberkulózního onemocnění, jsou únava, nechutenství a hubnutí. První známkou TB může být i zvýšená teplota a noční pocení (17). Charakteristické přitom je, že rozvoj potíží je pozvolný a nemocný jimi trpí spíše řadu týdnů a měsíců, než jej donutí navštívit lékaře. Při odebrání anamnézy klademe důraz na výskyt TB v rodině a v okolí nemocného, na výskyt TB v dětství. Z hlediska sociálního je častější výskyt TB u tzv. rizikových skupin (bezdomovci, ilegální imigranti, imigranti ze zemí s vysokým výskytem tuberkulózy, drogově závislí, osoby v nápravných zařízeních). Dále jsou TB více ohroženy osoby přicházející do kontaktu s tuberkulózními nemocnými. Fyzikální vyšetření (poklep a poslech) není sice pro TB specifické, ale umožňuje zjistit rozsáhlejší formy onemocnění. Přesnější rozsah změn v plicním parenchymu lze zjistit zadopředním a bočním skiagramem hrudníku. Patologický náález se nachází většinou v horních lalocích, respektive v jejich dorzálních segmentech a typickým příznakem jsou infiltrativní stíny s projasněními (17).

Pro diagnostiku etiologického agens TB jsou nejdůležitější metody bakteriologické. Zjištění přítomnosti tuberkulózních bacilů (nejčastěji ve sputu) nám umožní přímo identifikovat původce. Proto je z hlediska etiologie nejdůležitější kultivace sputa (klasická kultivace trvá 3–9 týdnů, nebo urychlené kultivační techniky např. BACTEC). Důležité však je i zjišťování acidorezistentních tyčků ve

sputu přímou mikroskopií (buď podle Ziehl-Neelsena, nebo fluorescenční metodou), které jednak diagnostiku urychlí, jednak nám umožní zjistit nejsilnější zdroje infekce. Molekulárně–genetické techniky (např. PCR, LCR) detekují části ribonukleových kyselin MTB v biologickém materiálu, nezjistí však, jedná-li se o živá mykobakteria.

LÉČBA TUBERKULÓZY

V současné době je antituberkulotická léčba považována za základní a hlavní metodu kontroly TB, protože pouze účinné podávání antituberkulotik umožní zbavit TB nemocného (zdroj infekce) infekčnosti, a přerušit tak řetěz přenosu tuberkulózních bacilů. Základními principy antituberkulotické léčby jsou: Antituberkulotika se podávají v kombinacích. Kombinace antituberkulotik se podávají buď denně, nebo intermitentně (3× týdně) po dobu 6–9 měsíců. V první fázi (intenzivní, trvající 2–3 měsíce) se kombinací 3–4 antituberkulotik výrazně snižuje počet TB bacilů, ve druhé fázi (pokračovací, trvající 4–6 měsíců) se obvykle kombinací 2 antituberkulotik příznivé působení dokončuje. Základní antituberkulotika při léčbě TB se používají: v intenzivní fázi isoniazid, rifampicin, pyrazinamid a buď streptomycin, nebo ethambutol. V pokračovací fázi pak isoniazid a rifampicin. Vzhledem k riziku recidivy jsou po úspěšném skončení léčby nemocní sledováni po dobu 6 let (18).

DOHLED A KONTROLA NAD TUBERKULÓZOU

Dohled nad TB spočívá ve sledování, vyhodnocování epidemiologické situace a v monitoraci účinnosti metod kontroly tuberkulózy. Obě části se zakládají na zhodnocování údajů vkládaných do databáze při povinných a kontrolních hlášení. Kontrolu TB představují metody používané při prevenci, vyhledávání, diagnostice, léčbě a následném sledování. Jedním z pilířů kontroly tuberkulózy je očkování proti TB (BCG vakcinace). Účinek BCG vakcinace spočívá v poskytnutí 10 roků trvající relativní ochrany zejména před závažnými formami TB. V České republice je prováděna dle vyhlášky ministerstva zdravotnictví vakcinace všech novorozenců (s výjimkou stanovených kontraindikací) během prvních dvou týdnů po narození a jedna BCG revakcinace u 10–11letých dětí reagujících negativně na kožní tuberkulínovou zkoušku. Díky BCG vakcinaci došlo u nás téměř k vymizení tuberkulózy v dětské populaci.

Dalším preventivním opatřením je chemoprophylaxe. Jde o preventivní podávání antituberkulotik buď k zábraně vzniku tuberkulózní infekce (primární chemoprophylaxe – chemoprevence), nebo k potlačení populace tuberkulózních bacilů, které již způsobily infekci (sekundární chemoprophylaxe). Obvykle se k tomu používá monoterapie isoniazidem v denní dávce 300 mg na osobu po dobu 6 měsíců. V rizikových skupinách je kromě léčby (v tomto případě důsledně kontrolované) hlavní metodou aktivní vyhledávání tuberkulózních onemocnění. Spočívá v cíleném vyšetřování skupin obyvatel pomocí skiagramů hrudníku (19).

EPIDEMIOLOGIE TUBERKULÓZY

Zatímco ve světě je TB závažným problémem, bylo v České republice důsledným uplatňováním metod kontroly a dohledu nad tuberkulózou dosaženo významných úspěchů. Ve světě je nejhorší situace TB v subsaharské Africe (20), kde v některých zemích ročně onemocní TB více než 500 nemocných ze 100 000 obyvatel. V subsaharské Africe je tuberkulóza spjatá s výskytem HIV pozitivitu a AIDS. Ze zemí v okolí České republiky je situace nejhorší v Rumunsku, kde je incidence vyšší než 100 tuberkulózních onemocnění na 100 000 obyvatel a v zemích bývalého Sovětského svazu (21).

Česká republika patří mezi země s příznivou situací TB. V roce 2006 bylo hlášeno do tuberkulózního registru 973 TB všech forem a lokalizací, z nich bylo 799 TB plic, z toho bylo definitivních případů TB plic 556 a mikroskopicky pozitivních 267. Proti předchozímu roku poklesl počet všech notifikovaných případů TB, tak i TB plic včetně definitivních a mikroskopicky pozitivních (22). Celkový počet případů TB všech forem a lokalizací již podruhé v České republice poklesl pod 10 onemocnění na 100 000 obyvatel. Pokračoval tak příznivý trend nastoupený v roce 1998.

ZÁVĚR

TB nadále patří k celosvětové hrozbě, je to infekční choroba postihující člověka od neolitu, která je dosud první příčinou úmrtí z infekčních příčin. Její celosvětové vymizení je v dohledné době nereálné.

Zkratky

LCR – ligázová řetězová reakce (ligase chain reaction)

PCR – polymerázová řetězová reakce
(polymerase chain-reaction)

TB – tuberkulóza

LITERATURA

1. **Lari, N., Rindi, L., Sola, C. et al.:** Genetic diversity, determined on the basis of katG463 and gyrA95 polymorphisms, spoligotyping, and IS6110 typing of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates from Italy. *J. Clin. Microbiol.*, 2005, 43, s. 1617-1624.
2. **Hopewell, P. C., Pai, M., Maher, D. et al.:** International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect. Dis.*, 2006, 6, s. 710-725.
3. **Zink, A., Haas, C. J., Reischl, U. et al.:** Molecular analysis of skeletal tuberculosis in an ancient Egyptian population. *J. Med. Microbiol.*, 2001, 50, s. 355-366.
4. **Crubezy, E., Legal, L., Fabas, G. et al.:** Pathogeny of archaic mycobacteria at the emergence of urban life in Egypt (3400 BC). *Infect. Genet. Evol.*, 2006, 6, s. 13-21.
5. **Zink, A. R., Sola, C., Reischl, U. et al.:** Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNAs from Egyptian mummies by spoligotyping. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, 41, s. 359-367.
6. **Rothschild, B. M., Martin, L. D.:** Did ice-age bovids spread tuberculosis? *Naturwissenschaften*, 2006, 93, s. 565-569.
7. **Rothschild, B. M., Laub, R.:** Hyperdisease in the late Pleistocene: validation of an early 20th century hypothesis. *Naturwissenschaften*, 2006, 93, s. 557-564.
8. **Sotomayor, H., Burgos, J., Arango, M.:** Demonstration of tuberculosis by DNA ribotyping of *Mycobacterium tuberculosis* in a Colombian prehispanic mummy. *Biomedica*, 2004, 24 (Suppl. 1), s. 18-26.
9. **Konomi, N., Lebwohl, E., Mowbray, K. et al.:** Detection of mycobacterial DNA in Andean mummies. *J. Clin. Microbiol.*, 2002, 40, s. 4738-4740.
10. **Salo, W. L., Aufderheide, A. C., Buikstra, J., Holcomb, T. A.:** Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in a pre-Columbian Peruvian mummy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 15, s. 2091-2094.
11. **Weber, J., Czarnetzki, A., Pusch, C. M.:** Paleopathological examination of medieval spines with exceptional thoracic kyphosis most likely secondary to spinal tuberculosis. *Historical vignette. J. Neurosurg. Spine*, 2004, 1, s. 238-242.
12. **Kochi, A.:** Tuberculosis: distribution, risk factors, mortality. *Immunobiology*, 1994, 191, s. 325-336.
13. **Grange, J. M., Gandy, M., Farmer, P., Zumla, A.:** Historical declines in tuberculosis: nature, nurture and the biosocial model. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2001, 5, s. 208-212.
14. **Stýblo, K., Daňková, D., Drapela, J. et al.:** Epidemiological and Clinical Study of Tuberculosis in the District of Kolín, Czechoslovakia. *Bull. Wld. Hlt. Org.*, 1967, 37, 819-874.
15. **MacGregor, R. R., Kirt, A., Avent, C., Counts, G. W. et al.:** BCG vaccination. *Ann. Intern. Med.*, 1970, 73, s. 339-340.
16. **Homolka, J., Krejbich, F., Mazánková, V.:** Tuberkulóza v České republice v roce 2003. *Čas. Lék. čes.*, 2004, 143, s. 594-597.
17. **Homolka, J., Votava, V.:** Tuberkulóza. 3. vydání. Karolinum, Praha, 2003, 79 s.
18. Instrukce č. 1/1986 Ministerstva zdravotnictví ČSR, federálního ministerstva národní obrany. Federálního ministerstva vnitra ČSR a Ministerstva spravedlnosti ČSR o klasifikaci tuberkulózy a jiných mykobakterií a o poskytování dispensární péče v oboru tuberkulózy a respiračních nemocí. *Věstník vlády ČSR pro národní výbor v části 1 z roku 1986.*
19. **Krejbič, F.:** TB u asociálů, alkoholiků a v rizikových skupinách. *Lékařské listy*, 2000, 4, 13.
20. Global tuberculosis control: surveillance, planning, inancing. WHO report 2007. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2007.376)
21. EuroTB (INVS/KNCV) and national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis CASE notified in 2005. Institut de veille sanitaire, Sain-Maurice, France. March 2007
22. **Homolka, J., Krejbich, F., Holub, J.:** Tuberkulóza v České republice v roce 2006. *Čas. Lék. čes.*, 2007, 146, s. 681-685.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Současné postupy v léčbě stabilizované chronické obstrukční nemoci plicní

Bortlová A.

I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) jako onemocnění s celosvětově stoupající prevalencí a mortalitou představuje velký problém – nejen medicínský, ale i ekonomický. Se stoupajícím výskytem tohoto onemocnění stoupají nejen přímé ale i nepřímé finanční náklady. Světová iniciativa o CHOPN (GOLD) usiluje o zlepšení prevence a léčby CHOPN. Současná doporučení vycházejí z ověřených poznatků o patogenezi CHOPN a ze současných znalostí nevhodnějších způsobů léčby.
Klíčová slova: stabilizovaná CHOPN, strategie léčby.

SUMMARY

Bortlová A.: Contemporary Therapeutic Methods for Chronic Obstructive Pulmonary Disease
Chronic obstructive pulmonary disease (CHOPN) has worldwide increasing prevalence and mortality. It represents significant medicinal and also economical problem. With the rising incidence of CHOPN both the direct and indirect costs are increasing. World initiative (GOLD) struggles to improve prevention and treatment of CHOPN. Present recommendations rely on the proved findings on the pathogenesis of CHOPN and from the contemporary experience with the most effective therapy.

Key words: stabilised CHOPN, treatment strategy.

Po.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 919–921.

Chronická obstrukční nemoc plicní (CHOPN) je z řady důvodů zákeřné onemocnění.

Pomalý nástup příznaků – často nespecifických – je příčinou pozdního stanovení diagnózy. Onemocnění se manifestuje většinou ve vyšším věku, kdy jsou pacienti často polymorbidní a jejich obtíže se správně neinterpretují. Proto není vzácností, že se diagnóza CHOPN stanoví až v pokročilém stadiu, kdy jsou léčebné možnosti již velmi omezené. Nebezpečí onemocnění spočívá i v tom, že v důsledcích jde o onemocnění celého organismu se systémovými projevy (poruchy výživy, dysfunkce dýchacích svalů, anémie nebo sekundární polyglobulie) a se zvýšeným rizikem vzniku řady onemocnění (ischemická choroba srdeční – ICHS, bronchogenní karcinom, osteoporóza, poruchy dýchání ve spánku, deprese).

EPIDEMIOLOGIE

Prevalence onemocnění má trvale vzestupnou tendenci. V současné době se celosvětová prevalence odhaduje na 600 milionů osob, tzn. 5 až 7 % z celkové populace. Pokud v roce 2001 představovala CHOPN 4. až 5. nejčastější příčinu úmrtí, pak odhady pro rok 2020 předpokládají, že se CHOPN stane celosvětově 3. nejčastější příčinou úmrtí (1, 2).

CHOPN proto představuje vedle velkého zdravotnického problému též velkou sociálně–ekonomickou zátěž pro společnost.

DEFINICE

Podle GOLDu (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) z roku 2006 je CHOPN definováno jako chronické zánětlivé onemocnění charakterizované omezením průtoku vzduchu v průduškách (obstrukcí), který není plně reverzibilní. Bronchiální obstrukce obvykle progreduje a je spojená s abnormální zánětlivou odpovědí plic na škodliviny (3–5).

Ze známých příčin, které se podílejí na vzniku a progresi onemocnění, je nejlépe prostudován vliv kouření. Roli hraje nejen aktivní, ale i pasivní kuřáctví. Riziko CHOPN u kuřácků závisí na celkovém počtu vykouřených cigaret a na věku zahájení kouření. I když celková prevalence kouření v České republice klesá, je alarmujícím jevem stoupající kuřáctví u mladé generace (6).

Základem léčby tabákové závislosti je motivování a psychologická podpora. V České republice existuje síť protikuřáckých poraden. Farmakoterapie je jen podpůrná. Kromě již

dlouhodobě užívané nikotinové substituční léčby (ve formě žvýkaček, nosních sprejů či transdermálních náplastí) se v odvykání kouření využívá i vedlejšího účinku antidepresiva bupropionátu. Nově se objevila nadějná léčba spočívající v užití parciálního antagonisty nikotinových receptorů – varenicilinu.

DIAGNOSTIKA

Podmínkou úspěšnosti léčby CHOPN je včasná diagnostika. Kromě správného zhodnocení symptomů je základem vyšetření plicních funkcí. Funkční abnormalitou u CHOPN je porucha ventilace obstrukčního typu. Kritériem stupně obstrukce je pokles hodnoty FEV₁. Stárnutím dochází k fyziologickému poklesu hodnoty FEV₁ maximálně do 30 ml/rok. Pokles větší než 30 ml/rok je známkou akcelerace obstrukce. Z toho vyplývá nutnost dynamického monitorování plicních funkcí. Funkční vyšetření plic je rovněž základním indikátorem závažnosti CHOPN. Hodnotí se postbronchodilatační hodnoty FEV₁ a FEV₁%. Bronchodilatační testy se provádějí standardně doporučenou dávkou selektivního betamimetika či anticholinergika v inhalační formě (tab. 1).

CÍLE LÉČBY CHOPN

Tab. 1. Stadia CHOPN

Stadium I	lehké	FEV ₁ /FVC < 0,70 FEV ₁ ≥ 80 % n.h.
stadium II	středně těžké	FEV ₁ /FVC < 0,70 50% ≤ FEV ₁ < 80 % n.h.
stadium III	těžké	FEV ₁ /FVC < 0,70 30% ≤ FEV ₁ < 50 % n.h.
stadium IV	velmi těžké	FEV ₁ /FVC < 0,70 FEV ₁ ≤ 30 % n.h., nebo FEV ₁ < 50 % n.h. + chronické respirační selhání

Dle GOLD jsou cíle léčby definovány takto: zmírnění příznaků a zabránění progresi onemocnění, zvýšení tělesné zdatnosti, zlepšení celkové kvality života, zabránění a léčba komplikací, předcházení exacerbací a snížení úmrtnosti (6). K dosažení těchto cílů musí být léčba komplexní. Z nefarmakologických prostředků je nutno zmínit především dlouhodobou a pravidelnou dechovou rehabilitaci (7), dále nutriční poradenství (jak obezita, tak podvýživa jsou prognosticky nepříznivým faktorem). Při rozvoji respirační nedostatečnosti jsou nemocní indikováni k dlouhodobé domácí oxygenoterapii (DDOT) (8). U pokročilých forem onemocnění jsou dnes užívány i chirurgické intervence (volumredukční operace – LVRS) u heterogenního plicního emfyzému nebo bulektomie. U některých vybraných pacientů s pokročilou CHOPN s homogenním emfyzémem je indikována transplantace plic (9, 10).

K nefarmakologickým opatřením patří i možnost domácí neinvazivní podpurné ventilace.

Nemocní s CHOPN by měli být každoročně očkováni pro-

Tab. 2. Doporučená terapie dle stadia CHOPN

I. lehké	II. středně těžké	III. těžké	IV. velmi těžké
vakcinace, preventivní opatření	SABA, ipratropium		
	LABA, tiotropium, rehabilitace		
		IKS, příp. fixní komb., methylxantiny	
			DDOT, chir. léčba

tichřípkovou vakcínou. Pneumokoková vakcína je doporučovaná nemocným s CHOPN ve věku nad 65 let (11).

Ostatní dnes doporučovaná farmakologická léčba se řídí podle stadia CHOPN (tab. 2).

Základní farmakoterapie stabilizované CHOPN se opírá o preparáty s bronchodilatačním a protizánětlivým působením:

1. LABA (dlouhodobě – 12 hodin působící beta agonisté) – zástupcem této skupiny je salmeterol a formoterol;
2. MABA (antagonista muskarinových receptorů – 24 hodin působící anticholinergikum) – thiotropium bromid;
3. IKS (inhalační kortikosteroidy) – budesonid, flutikason, beklometazon, ciklesonid;
4. fixní kombinace IKS a LABA.

U všech těchto léků jsou důkazy o protizánětlivém působení, o vlivu na snížení frekvence a tíže exacerbací, o stabilizaci či snížení poklesu plicních funkcí a o zlepšení tolerance zátěže. Léky jsou dobře tolerovány, mají minimum vedlejších nepříznivých účinků, jejich kombinace mají synergické účinky. Tím jsou plněny cíle léčby definované v záhlaví této kapitoly (12–15). Krátkodobě působící bronchodilatacia jsou dnes doporučována především jako úlevové léky, tzn. beta-agonisté (salbutamol, fenoterol, terbutalin) a anticholinergikum (ipratropium bromid). Methylxantiny s protražovaným účinkem dosud patří k užívaným a doporučeným lékům u vyšších stadií CHOPN. Jejich poměrně slabý bronchodilatační účinek je vyvážen jinými efekty. K pozitivním účinkům patří role při snižování únavy dýchacích svalů, bylo prokázáno i jejich protizánětlivé působení. Nevýhodou zůstává poměrně úzká terapeutická šíře s rizikem předávkování (16). Z ostatních možností je často diskutována otázka užívání mukoregulačních. Na základě posledních doporučení jsou k dlouhodobému užívání doporučovány pouze preparáty s antioxidačním účinkem.

Předpokladem úspěšné léčby CHOPN je důsledná prevence, vhodná volba léku podle stadia (tab. 2) a účinná aplikační forma. Jednoznačně jsou preferovány dlouhodobě působící léky v inhalační formě. Nutností je opakovaná edukace nemocného. Dosud je častou příčinou neúspěchu léčby nezvládnutá inhalační technika. Zavedením dlouhodobě působících léků se výrazně zvyšuje compliance léčby. Nemocným s CHOPN je třeba zdůraznit, že se jedná sice o nevléčitelné – ale léčitelné onemocnění.

ZÁVĚR

Častý nihilistický přístup lékařů k efektu léčby CHOPN je v současné době přehodnocován. Důsledné dodržování preventivních opatření, nové poznatky o patogenezi a pato-

fyziologii CHOPN, zavádění nových účinných léků do široké praxe, užití vhodných kombinací léků s minimem vedlejších účinků – to vše dává pacientům s CHOPN naději na zmírnění progresu onemocnění, na zlepšení kvality i kvantity života.

Zkratky

DDOT – dlouhodobé domácí oxygenoterapii
 GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
 CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc
 ICHS – ischemická choroba srdeční
 LVRS – volumredukční operace

LITERATURA

1. WHO. The World Healthreport 2002. Reducing Risks, promoting Fealthy Life. <http://www.who.int/whr/2002/>, accessed May 12, 2005.
2. Murray, C. J. L., Poles, A. D.: Alternativve projections of mortality and disability by cause 1990–2020. Global burden of disease study. *Lancet*, 1997, 349, s. 1498-1504.
3. Global Initiative for COPD, NHL-BI/WHO, Publication No. 2710.2001:100.
4. ATS/ERS Task Force Report: Celli, B. R., Machre, W., Agusti, A. et al.: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.*, 2004, 23, s. 932-946.
5. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) 2006.
6. Anthonisen, N. R., Sekans, M. A., Wise, R. A. et al.: The effects of smoking cessation intervention on 5-year mortality: randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.*, 2005, 142, s. 233-239.
7. Máček, M., Smolíková, L.: Fyzioterapie u CHOPN. Praha, Vltavín, 2002.
8. Trapy, S. P., Celli, B. R.: Long-term oxygen therapy. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, s. 710-714.
9. Cooper, J. D., Trulock, E. P., Triantafillou, A. N. et al.: Bilateral pneumonectomy /volume reduction/ for COPD. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1995, 109, s. 106-119.
10. Trulock, E. P.: Lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 155, s. 789-818.
11. Simberkoff, M. S., Gross, A. P., Al-Ibrahim, M. et al.: Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 315, s. 1318-1327.
12. Calverley, P. M., Boonsawat, W., Czeke, Z. et al.: Maintenance therapy with budesonide and formoterol in COPD. *Eur. Resp. J.*, 2003, 22, s. 12-19.
13. Calverley, P. M., Pauwels, R., Vestbo, J. et al.: Combined salmeterol of fluticasone in the treatment of COPD: randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361, s. 449-456.
14. Rees, P. J.: Tiotropium in the management of COPD. *Eur. Respir. J.*, 2002, 19, s. 205-206.
15. Bergman, M. J., Botnick, W. C., Shin, J. W.: Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 153, s. 967-975.
16. Cazzola, M., Di Lorenzo, G., Di Perna, F. et al.: Additive effects of salmeterol and fluticasone or theophylline in COPD. *Chest*, 2000, 118, s. 1576-1581.

Již za několik korun lze spolehlivě získat kožní rakovinu

Solária se stala velice populárními zařízeními pro rychlé zhnědnutí, ale nedostatek dohledu nad jejich použitím při stálém zvyšování výkonů zářičů vedl autory k pohledu jak na ekonomii zařízení, tak na souvislosti s karcinogenezí. Pomocí spektrometrů, modelových situací a dotazníkových akcí dosáhli autoři zji-

stili: Od roku 1998 byl nalezen 30% nárůst solárií. Až 83 % solárií produkovalo UVB hladinu, která vysoko překračovala Evropský standard, tedy evropské limity jsou vesměs zanedbávány u 4 z 5 solárií. U 15 % dotazníků pro veřejnost nebyly v odpovědích uvedeny jakéhokoliv obavy z rizika.

Současné silné zářiče solárií jsou stejně riskantní, jako je slunce u Středozemního moře včetně rizika karcinogeneze. Je veli-

ce žádoucí, aby se objevila regulace operátorů současně se zlepšením obecné informovanosti veřejnosti.

Literatura:

Oliver, H. et al.: Quantitative risk assessment of sunbeds: impact of new high power lamps. *B. J. Dermatology*, 2007, 157 (2), s. 350–356.

P. Barták

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Současné možnosti léčby sarkoidózy

Slováková A., Votava V., Homolka J.

I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Kdy a čím léčit sarkoidózu? Lékem první volby jsou nadále glukokortikoidy používané v indikovaných případech buď celkově, nebo inhalačně, eventuálně lokálně u kožních forem onemocnění. Stále se také uplatňují imunosupresiva, cytostatika a antimalarika. Novějším trendem v léčbě tohoto multiorgánového granulomatózního onemocnění neznámého původu jsou inhibitory TNF – pentoxifyllin, infliximab, adalimumab, leflunomid, thalidomid.

Klíčová slova: léčba sarkoidózy, glukokortikoidy, inhibitory TNF α , pentoxifyllin, infliximab, adalimumab, leflunomid, thalidomid.

SUMMARY

Slováková A., Votava V., Homolka J.: Treatment Options in Sarcoidosis

When to start the treatment of sarcoidosis and what are the optimal treatment methods? The curative of the first choice are glucocorticoids used in indicated cases in general administration, as inhalation therapy or locally in the skin manifestations. Frequently used are also immunosuppressives, cytostatics and antimalarics. The newest trend in the treatment of this multi-organ granulomatose disease of unknown origin is the use of TNF inhibitors— pentoxifyllin, infliximab, adalimumab, leflunomid, thalidomid.

Key words: sarcoidosis, glucocorticoid, TNF α inhibitors, pentoxifyllin, infliximab, adalimumab, leflunomid, thalidomide. *Po.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 922–924.

Sarkoidóza je multisystémové granulomatózní zánětlivé onemocnění neznámé etiologie. Nejčastěji jsou postiženy nitrohruční lymfatické uzliny a plíce, proto jsou nemocní s touto nemocí nejčastěji vyšetřováni a dispenzarizováni u pneumologů.

Sarkoidóza může regredovat spontánně nebo přibližně u 1/3 nemocných může přejít do chronického stadia s exacerbacemi a remisemi. U některých nemocných progreduje do difúzní intersticiální plicní fibrózy se všemi důsledky. V iniciálním stadiu onemocnění, kterým bývá pouze nitrohruční uzlinový syndrom, je doporučováno vyčkat na spontánní remisi; všeobecně platí zásada „wait and see“. Indikací k zahájení terapie je sarkoidóza stadia II a III s poruchou plicních funkcí, kdy je naopak vhodné léčbu zahájit co nejdříve. Dále léčíme sarkoidózu se závažnými mimoplicními projevy (CNS, oční, myokard, porucha Ca metabolismu). Není efektivní léčit kortikoidy definitivní fibrózu u sarkoidózy stadia IV (1).

Prvním lékem volby nadále zůstávají glukokortikoidy (prednison, metylprednisolon v dávce 0,4–0,5 mg/kg/den s postupným klesáním). Vzácně se u velmi aktivních forem sarkoidózy podává „pulzní léčba“ – metylprednisolon 1000 mg/den i.v. 3 dny po sobě nebo 1x/týden po dobu 6 týdnů, s přechodem na perorální terapii. Lokální terapie korti-

koidy se užívá u kožních a očních forem onemocnění. U plicních forem lze podat inhalační kortikosteroidy (budesonid v dávce 800–1600 μ g/den), až po 3měsíční systémové kortikoterapii. Pro časté nežádoucí účinky dlouhodobě podávaných glukokortikoidů a faktu, že léčba trvá většinou 6–12 (eventuálně 15) měsíců, je vhodné nemocné během léčby pravidelně sledovat (monitorování body mass index, krevní tlak, kalémie a glykémie). Při kortikoterapii trvající déle než 3 měsíce je vhodná preventivní léčba osteoporózy. Nemocného poučíme o syndromu odnětí kortikoidů a vhodnosti zvýšení dávek „při zátěži“ (např. při interkurentním infektu, operačním výkonu). Po ukončení léčby nemocného dále monitorujeme pro riziko vzniku recidivy onemocnění.

Snaha omezit nežádoucí účinky kortikoidů vedla ke kombinaci s imunosupresivy nebo cytostatiky (azatioprin 100 mg/denně, methotrexat 5–10 mg/1x týdně, cyklofosfamid 50–150 mg/denně). Nutné je pravidelné monitorování léčených pacientů pro možné nežádoucí účinky těchto léků.

U chronických progredujících forem sarkoidózy se podávají antimalarika (chlorochin v dávce 250–500 mg/denně, hydroxychlorochin 200–400 mg/denně). Tato terapie je používána u neurosarkoidózy, hyperkalcémie a zvláště u chronické kožní formy sarkoidózy. Nežádoucí účinky (anémie, leukopenie, retinopatie, cefalea, tinnitus, myastenický syn-

drom, polyneuropatie, dyspeptické obtíže) nebývají příliš časté.

V současné době je tendence uplatnit v terapii sarkoidózy jiné, novější postupy, s cílem ovlivnit buněčné populace a cytokiny ve smyslu jejich stimulace nebo inhibice. Při perzistující aktivní nemoci přetrvává zvýšená produkce TNF α alveolárními makrofágy (2, 3), která vede v plicích ke vzniku granulomů a následné fibrotizaci. Cílem léčby sarkoidózy je v tomto případě potlačit produkci tohoto cytokinu. Jedná se o inhibitory TNF α – pentoxifyllin, infliximab, adalimumab, leflunomid a thalidomid.

PENTOXIFYLLIN (POF)

Po chemické stránce je řazen mezi metylxantinové preparáty, z farmakologického hlediska mezi periferní vazodilatancia a reologika. Ovlivňuje buňky T_{H1} a T_{H2} typu, jejichž dysregulaci se přisuzuje vznik granulomatózního procesu. Již nízké koncentrace POF tlumí tvorbu cytokinů (IL-2) působením na buňky T_{H1} typu. Vedle lymfocytů inhibuje adhezi a degranulaci neutrofilních leukocytů, a tím omezuje tkáňovou alteraci spojenou s uvolňováním kyslíkových radikálů a proteáz. POF inhibicí fosfodiesterázy tlumí produkci TNF α s následnou supresí produkce TNF α na úrovni mRNA. POF ovlivňuje i další prozánětlivé cytokiny (IL-6, 8, 10, 12). POF podobně jako glukokortikoidy inhibuje produkci těchto cytokinů, čehož lze terapeuticky využít ve steroidy–šetřících režimech, eventuálně může POF kortikoidy v některých případech zcela nahradit. Pentoxifyllin (preparáty Trental, Pentomer) podáváme buď v monoterapii, nebo v kombinaci s glukokortikoidy v dávce 3 \times 400 mg/denně.

INFLIXIMAB, ADALIMUMAB

Tyto preparáty patří do skupiny tzv. biologických léků, které jsou zaměřeny na inhibici nejdůležitějších prozánětlivých mediátorů – TNF α a IL-1. Terapie těmito preparáty je velmi nákladná, a proto je vyhrazena jen pro závažné, nejčastěji steroidrezistentní formy sarkoidózy. Chimerická monoklonální protilátka infliximab (preparát Remicade) je slibným lékem u nemocných s multiorganovou sarkoidózou, kteří nereagují na konvenční léčbu kortikoidy nebo imunosupresivy (4). Nemocní, kteří užívali infliximab, prokazovali objektivní zlepšení ventilačních parametrů, resp. zlepšení FVC o 2,5 % ve 24. týdnu léčby (5). Plně humánní monoklonální protilátka proti TNF α adalimumab (preparát Humira) se jeví u sarkoidózy jako méně účinná. Může být podáván tam, kde nelze aplikovat infliximab. Tyto preparáty výrazně modifikují klinický obraz řady autoimunních onemocnění, ale i jiných zánětlivých procesů včetně sarkoidózy refrakterní na konvenční terapii.

Díky imunosupresivnímu efektu mají zvýšené riziko vzniku infekce včetně mykóz či reaktivace latentní tuberkulózy. V takové situaci je někdy velmi obtížné rozlišit infekční komplikaci od plicních lézí v rámci základního onemocnění. Mezi možné vážné nežádoucí účinky patří i možnost vzniku neoplazií (lymfomy), neurologické komplikace (neuropatie), hematotoxicita – pancytopenie a alergické reakce.

LEFLUNOMID

Novějším imunomodulačním lékem je leflunomid (preparát Arava tbl), derivát isoxalu, který je v organismu rychle konvertován na aktivní formu. Inhibuje proliferaci aktivovaných T-lymfocytů, a tím snižuje expresi některých cytokinů, včetně TNF α .

Zkušenosti s tímto preparátem v léčbě sarkoidózy jsou pozitivní, leflunomid lze kombinovat s azathioprinem nebo metotrexátem.

THALIDOMID

Thalidomid na konci 50. let minulého století nechvalně proslul jako lék proti ranní nevolnosti těhotných žen, který byl příčinou malformací či úmrtí plodů. Zavedením neteratogenních analog thalidomidu se nyní nabízí možnost využít i některých jeho imunomodulačních vlastností. V posledních letech se thalidomid využívá v terapii lepry, AIDS a některých malignit. Zvláště pozoruhodných výsledků bylo dosaženo v léčbě mnohočetného myelomu. Obavy z teratogenity thalidomidu trvají, a léčba je tedy vázána na striktní požadavky. Fertilní ženy musí předložit potvrzení gynekologa, že nejsou těhotné. Po dobu léčby se nemocné podrobují testům na graviditu a musí užívat dva různé způsoby antikoncepce. Tyto požadavky odpadají u žen dva roky po menopauze nebo po chirurgické sterilizaci. Thalidomid výrazně inhibuje syntézu řady cytokinů včetně TNF α alveolárními makrofágy, a tím příznivě mění hladinu tohoto cytokinu i u nemocných se sarkoidózou. U sarkoidózy byl příznivý efekt thalidomidu zaznamenán zvláště u chronické kožní sarkoidózy (6). Tablety se užívají v dávce 50–200 mg/den.

ZÁVĚR

Každého léčeného pacienta se sarkoidózou kontrolujeme v intervalech 3, poté 6 měsíců, kdy hodnotíme rozsah organového a funkčního postižení a aktivitu onemocnění. I po ukončení léčby je nutná dispenzarizace pro riziko možné recidivy. U sarkoidózy stadia IV s respirační insuficiencí, indikujeme dlouhodobou domácí oxygenoterapii, eventuálně transplantaci plic, zatím spíše hudbou budoucnosti je genová terapie.

Lze konstatovat, že nové léky jsou přínosem v léčbě sarkoidózy za situace, kdy je klasická léčba kontraindikována, selhává, nebo není tolerována z hlediska vedlejších účinků. I přes nejasnou etiologii sarkoidózy v souladu s narůstajícími znalostmi o patogenetických mechanismech, přibývají v její léčbě novější léčebné postupy, které zasahují do imunologických dějů a modifikují průběh tohoto granulomatózního onemocnění.

LITERATURA

1. Kolek, V.: Sarkoidóza. Postgraduální medicína, 2006, 8, s. 656-663.

2. **Baughman, R. P., Strohofer, S. A., Buchsbaum, J. et al.:** Release of tumor necrosis factor by alveolar macrophages of patients with sarcoidosis. *J. Lab. Clin. Med.*, 1990, 115, s. 36-42.
3. **Ziegenhagen, M. W., Rothe, M. E., Zissel, G. et al.:** Exaggerated TNF α release of alveolar macrophages in corticosteroid resistant sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2002, 19, s. 185-190.
4. **Saleh, S., Ghodsian, S. W., Yakimova, V. et al.:** Effectiveness of infliximab in treating selected patients with sarcoidosis. *Respir Med.*, 2006, 100, s. 2053-2059.
5. **Baughman, R. P., Drent, M., Kavuru, M. et al.:** Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2006, 174, s. 795-802.
6. **Baughman, R. P., Judein, M. A., Teirstein, A. S. et al.:** Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest*, 2002, 122, s. 227-232.

KNIHY

Tate, P.: PŘÍRUČKA KOMUNIKACE PRO LÉKAŘE – JAK ZÍSKAT DŮVĚRU PACIENTA

Praha, Grada Publishing, 2005, 164 s., cena neuvedena, přeložila Bc. Veronika Di Cara. ISBN 80-247-0911-2.

Recenzovaná příručka je přeložena z angličtiny (ve Velké Británii vyšla dosud ve čtyřech vydáních) a poskytuje praktické návody, jak vést z pozice všeobecného lékaře rozhovory (konzultace) s nemocnými. Samozřejmě způsobem, který posiluje spolupráci pacienta (compliance), přináší lékaři důležité informace a nemocnému ulevuje zejména od úzkosti a strachu. Součástí konzultací je i průběžné informování nemocného o jeho chorobě a procesu, jehož výsledkem je informovaný souhlas s navrženými diagnostickými a léčebnými postupy.

Knížka vychází z klinické praxe a je určena zejména praktikům – ambulantním lékařům. Obsahuje bohaté zkušenosti autora. Čím je mimořádná? Autor čerpal i z videonahrávek více než 28 000 skutečných rozhovorů, jež se svými pacienty vedly více než 4000 lékařů v rámci zkoušek praktických lékařů ve Velké Británii zajišťovaných Královskou akademií. Takto byl získán dokonalý přehled o různých konzultačních stylech, jejich přednostech a úskalích. Je tedy známo, jak zde lékaři s nemocnými komunikují a vedle toho nahrávání přineslo řadu i jiných zajímavých zjištění. Autor kupříkladu opakovaně varuje před „medicinalizací“, čili silnou tendencí vidět za vším poruchu zdraví, kterou ihned léčíme. Kriticky kupříkladu poznamenává: „Schopnost moderní nemocnice vyhledat nějakou malou poruchu, která je v zásadě nedůležitá a poté ji nadměrně léčit, je ohromná.“ Za zmínku stojí i jeho konstatování o terapeutickém působení samotných diagnostických vyšetření. Kupříkladu u EKG vyšetření „moc vyšetření a negativ-

ního EKG je v 99 případech ze 100 terapeutická, ne diagnostická.“ Zajímavý je i poznatek, že ve Velké Británii navštěvuje odpolední ordinace 3x více problémových pacientů než ordinace v ranních hodinách, úsměvně je sdělení, že zde „mnoho dětí chápe lépe, než jejich rodiče.“

Příručka je rozdělena do následujících kapitol: 1. Pár počátečních rad k zapamatování (Pacient se bojí stejně jako vy. Pacient se domnívá, že je to vážnější, než si myslíte. Nemoc nahání strach, ale porozumění tomu, co se děje, pomůže vám i pacientovi, ad.). 2. Jak lékaři mluví s pacienty a proč (Zájmy. Moc. Autorita moudrosti. Morální autorita, ad.). 3. Různé typy pacientů (Model představ o zdraví. Vnitřní kontrolor. Vnější kontrolor, ad.). 4. Pacientův kruh učení (Změna v obavách. Spokojenost. Společné rozhodování. Somatizace, ad.). 5. Jak se cítíte je stejně důležité jako to, co víte (Lékařův kruh porozumění. Hodnoty, přesvědčení, postoje. Sebeúcta, ad.). 6. Čeho potřebujete dosáhnout při konzultaci (Objevte důvody, proč k vám pacient přišel. Získejte důležité informace ze sociální a pracovní anamnézy. Prozkoumejte, jak pacient rozumí zdraví, ad.). 7. Způsoby pozorování konzultací (Pravidla pro zpětnou vazbu. Způsoby pozorování. Simulování pacientů, hraní rolí, ad.). 8. Způsoby popisování a hodnocení konzultací (Mapování konzultace. Sebehodnocení konzultace. Pracovní sešit nebo záznamník, ad.). 9. Zázračný tah (Moc přemýšlení nás může ohloupit. Opravdu důležité je to, co je důležité pro pacienta. Otázky, které máte položit sami sobě po pacientově návštěvě atd.). 10. Užitečné strategie a dovednosti (První polovina setkání. Druhá polovina setkání. Strategie a dovednosti k jednání s dětmi a jejich rodiči, ad.). 11. Širší komunikace a etická témata (Celostní medicína. Společné rozhodování a informovaný souhlas. Etika lékařových zájmů, ad.). 12. Mimořádné situace a pacienti (Sdělování špatných zpráv. Rozzlobení pacienti. Somatizující pacient, ad.). 13. Shrnutí (Co by lékaři měli

vědět o pacientech v nemocnici a v ordinaci praktického lékaře. Co by měli lékaři vědět o komunikaci, ad.). Závěrem knížky nalezneme tři přílohy: ukázkou formuláře souhlasu s nahráváním na video, konzultační mapu a formulář sebehodnocení konzultace. A zcela nakonec pak autor zařadil seznam použité a doporučené literatury (nalezneme zde pouze tituly v anglickém jazyce) a rejstřík (jmenný a věcný je spojen).

Jedná se o vtipně napsanou knížku, jejíž názornost je zvýrazněna mnoha příklady a ukázkami z klinické praxe. K její čtivosti přispěla i překladatelka, jejíž úkol byl nelehký zejména proto, že se v textu prolínají odborné a beletrizující části s hovorovou angličtinou.

Je zřejmé, že autor Peter Tate psal příručku s chutí a z praktických potřeb ambulantních lékařů ve Velké Británii, proto je blízká, užitečná a použitelná i pro naše lékaře. Přesto by bylo vhodné při případném dalším vydání vysvětlit některá anglická a skotská specifika, jež nemusí být našim čtenářům zcela srozumitelná (např. na s. 116 „případ Sidaway“, „případ Moye“). Stejně tak bychom uvítali nějakou bližší informaci o autorovi a úvod, v němž by byla vysvětlena situace u nás, případně i odkaz na publikace, které na dané téma má k dispozici český čtenář (např. Honzák, R.: *Komunikační pasti v medicíně*. Praha, Galén, 1997 a nejnověji Linhartová, V.: *Praktická komunikace v medicíně*. Praha, Grada Publishing, 2007).

Závěrem lze konstatovat, že rozhovor lékaře s pacientem a jeho příbuznými je uměním i dovedností, které se lze naučit. Jeho dobrá kvalita není samozřejmostí. Důraz je při rozhovoru položen na empatii lékaře, kterou je třeba rozvíjet a kultivovat – k čemuž slouží i tato příručka.

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

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Kryptogenní fibrotizující alveolitida

Svobodová L., Homolka J.

I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Autoři se zabývají patogenezi kryptogenní fibrotizující alveolity (KFA), uvádějí jednotlivé histologické typy dle ATS a ERS, všímají si klinického obrazu KFA a doporučují vyšetřovací program u této nemoci. Dále rozebírají protizánětlivou a imunosupresivní léčbu a další léčebné možnosti (dlouhodobá domácí oxygenoterapie, transplantace a léčba plicní hypertenze). Závěr sdělení se věnuje méně častým klinickým manifestacím.

Klíčová slova: kryptogenní fibrotizující alveolitida, patogeneze, diagnostika, léčba.

SUMMARY

Svobodová L., Homolka J.: Cryptogenic Fibrotizing Alveolitis

Presented article deals with the pathogenesis of cryptogenic fibrotizing alveolitis (CFA), gives distinct histological types according ATS and ERS, considers clinical CFA picture and recommends examination program for this disease. The anti-inflammatory and immunosuppressive treatment is discussed together with other therapeutic approaches (long-lasting oxygenotherapy at home, transplantation and treatment of pulmonary hypertension). Final part deals with less frequent clinical manifestations.

Key words: cryptogenic fibrotizing alveolitis, pathogenesis, diagnostics, treatment.

Po.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 925–927.

Interstiální plicní procesy (IPP) jsou choroby postihující respirační bronchioly, alveolární dukty, alveoly, plicní kapiláry a plicní intersticiu. Do budoucna lze předpokládat, že těchto chorob bude přibývat se znečištěním životního a pracovního prostředí, podáváním nových léků a jejich v časnější diagnostikou.

IPP zahrnují více než 160 nozologických jednotek, pouze u třetiny z nich lze zjistit vyvolávající příčinu. Ostatní choroby, u kterých nelze příčinu zjistit, se označují jako idiopatické nebo kryptogenní (1–3).

HISTOLOGICKÉ TYPY IPP

Detailnější dělení idiopatických interstiálních pneumonií do 5 skupin uvedl Liebow v roce 1975: UIP – obvyklá interstiální pneumonie, DIP – deskvamativní interstiální pneumonie, LIP – lymfocytární interstiální pneumonie, GIP – obrovskobuněčná interstiální pneumonie, BIP – bronchiolitická interstiální pneumonie (1, 4).

Další dělení vypracovala v roce 1998 Katzensteinová: UIP, NSIP – nespecifická interstiální pneumonie, AIP – akutní interstiální pneumonie, DIP/RB-ILD – respirační bronchiolitis s interstiálním plicním postižením, BOOP – bronchiolitis obliterans s organizující se pneumonií.

Současně platná klasifikace vychází ze závěrů komise

expertů ATS (American Thoracic Society) a ERS (European Respiratory Society) z roku 2002: UIP, DIP, AIP, NSIP, LIP, COP – kryptogenní organizující se pneumonie, RB/ILD (1, 2) (tab. 1).

Tab. 1. Klasifikace idiopatických interstiálních pneumonií

Ze závěrů ATS a ERS (2002):

UIP	– obvyklá interstiální pneumonie – KFA, IPF
DIP	– deskvamativní interstiální pneumonie
LIP	– lymfocytární interstiální pneumonie
NSIP	– nespecifická interstiální pneumonie
LIP	– lymfoidní interstiální pneumonie
COP	– kryptogenní organizující se pneumonie
RB/ILD	– respirační bronchiolitis a IPP

Americká škola preferuje termín interstiální plicní fibróza (IPF) před kryptogenní fibrotizující alveolitidou (KFA), britská škola DIP považuje za počáteční stadium UIP (3).

IPP mají podobný klinický a rentgenový obraz a stejný vyšetřovací algoritmus (1, 3, 4).

PATOGENEZE IPP

V současné době je přijímána představa, že IPP začíná působením antigenního podnětu na úrovni alveolů, kde dochází k poškození pneumocytů I. typu, nahromadění zánětlivých a imunokompetentních buněk doprovázené alveolitidou. Lokální děje vedou k ireverzibilnímu poškození tkáňových struktur, k narušení alveolokapilární jednotky, která je nahrazována fibrózní tkání. Při přetrvávání působení antigenního podnětu se aktivuje fagocytární systém představovaný neutrofilními leukocyty a alveolárními makrofágy, které uvolňují kyslíkové radikály a proteolytické enzymy, dále růstové faktory pro fibroblasty. Nově tvořené vazivo aktivovanými a zmnoženými fibroblasty nahrazuje jemné plicní intersticiu. Ložiska aktivovaných fibroblastů jsou považována za důležité faktory v patogenezi UIP. Eozinofily tvoří bazický a kationový protein a peroxidázu, žírné buňky působí na replikaci fibroblastů a lymfocyty ovlivňují tvorbu vaziva působením $TNF\alpha$ a $IFN\gamma$ na fibroblasty.

KRYPTOGENNÍ FIBROTIZUJÍCÍ ALVEOLITIDA – KLINICKÁ MANIFESTACE

KFA-IPF/UIP – obvyklá intersticiální pneumonie je nejčastějším typem a tvoří 60 % idiopatických intersticiálních pneumonií. Jedná se o onemocnění středního věku, muži bývají postiženi 2× častěji než ženy. V klinickém obrazu dominuje postupně narůstající dušnost a suchý dráždivý kašel. Nemocní si často uvědomují narůstání dušnosti po prodělaném respiračním infektu (3, 4). Při fyzikálním vyšetření je typickým nálezem krepitus nad plicními bazemi, při pokročilém onemocnění akcentace II. ozvy nad a. pulmonalis a paličkové prsty – *digiti Hippocratici*, vyskytují se asi u poloviny nemocných.

Funkční vyšetření prokazuje restriktivní ventilační poruchu s redukcí TLC (totální plicní kapacita) a snížením DLco (difúzní kapacita plic pro CO). Vyšetřením krevních plynů zjišťujeme podle pokročilosti onemocnění respirační insuficienci I. typu (hypoxémie a normokapnie), případně latentní respirační insuficienci (hypoxémie přítomná pouze po námaze) nebo respirační insuficienci II. typu (hypoxémie a hyperkapnie) u terminálních stadií onemocnění (3, 4).

Na skiagramech hrudníku je přítomná akcentace intersticia v dolní 1/3 plicních polí a plášťových zónách oboustranně, případně zastření typu mléčného skla nebo mikronodulární disseminace. U pokročilého onemocnění je patrná distenze mediastina, zkrácení plicních polí do délky, dle ortográdně zachycených cév a šíře *truncus pulmonalis* známky prekapilární plicní hypertenze, retikulonodulární kresba difúzně v obou plicních polích a obraz voštinovitých struktur. V bočné projekci je patrné zmenšení až vymizení retrosternálního prostoru a obraz voštiny retrokardiálně. Na HRCT skenech jsou patrné denzity typu mléčného skla, odpovídají alveolitidě, ztluštění interlobulárních sept, peribronchiální fibróza, voštinovitá přestavba, trakční bronchiektazie a rozšíření kmene plicnice (4, 5).

Detailnějším vyšetřením než HRCT hrudníku je bronchoalveolární laváž (BAL), která poskytuje procentuální zastou-

pení jednotlivých buněk – alveolárních makrofágů, neutrofilů, lymfocytů, eozinofilů v bronchoalveolární lavážní tekutině (BALTe). Dále hodnotíme celkovou buněčnost a poměr CD4+ a CD8+ T-lymfocytů – imunoregulační index. Pokles neutrofilů v BALTe v dynamickém sledování má prognostický význam, tak jako zvýšení procenta lymfocytů znamená příznivý efekt terapie (3, 4).

Další vyšetřovací metodou je plicní biopsie, buď transbronchiální nebo chirurgickou cestou – torakoskopie nebo malá torakotomie dle Klassena. Získaná částka plicní tkáně je vyšetřena histologicky a umožní bližší zařazení IPP. Stále je diskutována otázka odběru plicní tkáně z jednoho nebo více míst, histologický obraz může být na různých místech odlišný. Plicní biopsie je většinou jednorázovým vyšetřením.

Pokud není diagnóza KFA stanovena biopsticky, opírá se o přítomnost všech velkých kritérií a tří malých kritérií (tab. 2 a 3).

Tab. 2. KFA-UIP – velká kritéria

1. vyloučení známých příčin IPP léky
zevní škodliviny, onemocnění pojiva
2. funkční porucha – restrikce – pokles TLC+VC
pokles DLCO a PaO_2
3. retikulonodulární denzity bazálně s minimem obrazu
mléčného skla HRCT
4. transbronchiální punkce nebo BAL
nesvědčí pro jinou diagnózu

Tab. 3. KFA-UIP – malá kritéria

1. věk nad 50 let
2. postupné zhoršování námahou dušnosti
3. trvání obtíží déle než 3 měsíce
4. oboustranně bazálně krepitus

TERAPIE KFA

Terapie KFA je medikamentózní, podávají se protizánětlivé a imunosupresivní léky. Pokud je efekt léčby příznivý, celková doba léčby je minimálně 2 roky. V případě trvání aktivity KFA i přes léčbu je léčba doživotní. Nemocní dostávají prednison v dávce 1 mg/kg hmotnosti po dobu 2 měsíců, poté se dávka snižuje na 0,25 mg/kg/denně. K prednisonu je vhodné podávat azathioprin v dávce 3 mg/kg a vysokodávkový N-acetylcystein.

Dále je možno nemocné léčit cyklofosfamidem v dávce 2 mg/kg – celková doba podávání by neměla překročit 2 roky. Lze podat i methotrexát v dávce 7,5–12,5 mg 1× týdně. Z dalších léků, které se používají k potlačení aktivity procesu, je pentoxifyllin v dávce 2–3× 400 mg. K omezení fibrotizace lze časněji zjištěných forem KFA podat Kolchicin 1–1,2 mg denně, nebo D-penicilamin v dávce 3 × 300 mg denně. Při dysefektu uvedených způsobů léčby se podává cyklosporin A v dávkách 2 × 100 mg dle účinné hladiny v séru.

Jako standardní terapie UIP je v současnosti dle studie IFIGENIA doporučována kombinace prednison, azathioprin a N-acetylcysteinu. Tato kombinace dle výsledků této studie zpomaluje progresi onemocnění (3). V současné době probíhají studie s antifibrotikem pirfenidonem, který by měl zlepšovat plicní funkce a snižovat počet akutních exacerbací KFA.

DLOUHODOBÁ DOMÁCÍ OXYGENOTERAPIE (DDOT)

Při nepříznivém průběhu KFA dochází ke zhoršování plicních funkcí včetně vzniku respirační insuficience. Pak je proveden kyslíkový test a nemocný je indikován k DDOT potřebným průtokem kyslíku. Doba inhalace kyslíku musí být minimálně 16 hodin denně. K DDOT se používají koncentrátory kyslíku s nižším i vyšším průtokem O₂. Nemocní, kteří ke korekci hypoxémie potřebují větší průtok O₂ než 3,5 l/min, dostávají systém kapalného kyslíku – Heimox-mobil.

LÉČBA PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

Léčebné postupy se dělí na konvenční a nekonvenční. Konvenční postupy zahrnují použití vazodilatační léčby blokátory kalciových kanálů, dále se podávají antikoagulantia, diuretika, pozitivně inotropní látky a oxygenoterapie. Nekonvenční postupy jsou představovány podáváním syntetických analog prostacyklinu (epoprostenol, iloprost, treprostinil), antagonistů endotelinových receptorů (bosentan, sitaxsentan, ambri-sentan) a selektivního inhibitoru 5-fosfodiesterázy sildenafilu (6).

V terminálních stádiích onemocnění jsou nemocní s KFA indikováni k plicní transplantaci. Následně podstoupí celou řadu nutných vyšetření a jsou zařazeni na waiting list. Ve stejné době jsou převedeni, pokud měli dosud koncentrátor kyslíku, na kapalný systém Heimox-mobil. Prognóza KFA-UIP je závažná, 50–80 % nemocných umírá do 3 let od stanovení diagnózy (3).

MÉNĚ ČASTÉ KLINICKÉ MANIFESTACE IIP

NSIP – nespecifická intersticiální pneumonie je onemocněním středního věku, stejnou měrou jsou postižena obě pohlaví. V HRCT obrazu dominuje postižení alveolů, v BALte je lymfocytární alveolitida. Prognóza tohoto onemocnění je oproti KFA dobrá, NSIP reaguje příznivě na podání glukokortikoidů (7).

DIP – deskvamativní intersticiální pneumonie je pokládána za časné stadium UIP. S kouřením souvisí **RB-ILD** – respirační bronchiolitida s intersticiálním plicním postižením. Námahová dušnost a kašel nebývají výrazné, v radiologickém obrazu chybí přestavba ve smyslu voštiny. Prognóza onemocnění je příznivá. Doporučujeme zákaz kouření, které je hlavním vyvolávajícím faktorem, případně podání glukokortikoidů.

AIP – akutní intersticiální pneumonie je onemocněním s akutním začátkem a rychlým průběhem s možným přechodem do ARDS. Prognóza onemocnění je závažná, 50–80 % nemocných umírá do 6 měsíců (8).

Další studium IPP, zejména jejich patogeneze umožní zavedení nových léčebných postupů do praxe. Nemocní s IPP jsou cyklicky sledováni, většinou ve 3–6 měsíčních intervalech. Dle provedených vyšetření lze sledovat dynamiku onemocnění a efekt léčby.

Zkratky

ATS	– American Thoracic Society
ERS	– European Respiratory Society
HRCT	– vysoko rozlišovací CT
IPF	– intersticiální plicní fibróza
IPP	– intersticiální plicní proces
KFA	– kryptogenní fibrotizující alveolitida
BAL	– bronchoalveolární laváž

LITERATURA

1. **Homolka, J.:** Difuzní intersticiální plicní procesy-úvod do problematiky. Stud. Pneumol. Phtiseol., 2005, 65, s. 140-141.
2. **Homolka, J.:** Pokroky v oblasti intersticiálních plicních procesů. Postgraduální medicína, 2006, 8, s. 652-656.
3. **Talmadge, E. King, A. G. Jr.:** Clinical Advances in the Diagnosis and Therapy of the Interstitial Lung Diseases. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2005, 172, s. 268-279.
4. **Homolka, J., Votava, V.:** Intersticiální plicní procesy. Praha, Maxdorf, 1999, s. 40-52.
5. **Polák, J., Homolka, J., Vašáková, M. et al.:** High-resolution počítačová tomografie v diagnostice kryptogenní fibrotizující alveolitidy. Korelace s plicním funkčním vyšetřením a bronchoalveolární laváží. Čas. Lék. čes., 1996, 135, s. 417-422.
6. **Jansa, P.:** Staré a nové pilíře v léčbě plicní arteriální hypertenze. Komentář. Medicína po promoci, 2006, 7, s. 5-7.
7. **Votava, V., Homolka, J., Slovácová, A.:** Nespecifická intersticiální pneumonie-nová kategorie v hodnocení intersticiálních plicních procesů. Stud. Pneumol. Phtiseol., 2000, 60, s. 147-149.
8. **Votava, V., Svobodová, L., Homolka, J.:** Intersticiální plicní procesy. Čas. Lék. čes., 2002, 141, s. 445-448.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Péče o nemocné s plicním karcinomem na I. klinice tuberkulózy a respiračních nemocí

¹Marel M., ¹Měřička O., ¹Krejbič F., ¹Stránská P., ¹Skácel Z.,
¹Homolka J., ²Zemanová M.

¹I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí I. LF UK a VFN, Praha

²Onkologická klinika I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Plicní karcinom je u nás nejčastějším zhoubným nádorem u mužů a 4. nejčastějším u žen. V roce 2004 na něj zemřelo 5568 osob. Plicním karcinomem se na I. klinice TRN I. LF UK a VFN zabýváme soustavně od roku 1960. V tomto článku jsou sumarizovány výsledky minulých i současných, studií ze kterých vyplynulo, že počty diagnostikovaných nemocných s plicním karcinomem se na I. klinice TRN zvyšovaly od roku 1960 do roku 1977, kdy dosáhly počtu 96. Od té doby se situace zásadně nemění a i v současnosti lze odhadovat počet nově diagnostikovaných na 90 ročně. Změnilo se zastoupení mužů a žen, oproti sestavě nemocných z let 1960–1961, kdy byl tento poměr 8: 1, je dnešní poměr cca 2:1. Snížil se počet diagnostikovaných nemocných v I. a II. TNM stadiu. Od prvotních 56 % z let 1961–1972 klesl tento počet na 19,9 % v sestavě nemocných z let 2004–2006. Změnilo se zastoupení jednotlivých morfologických typů nádorů, na druhém místě za epidermoidním typem karcinomu je dnes adenokarcinom. Zvýšil se počet morfologicky ověřených nemocných s plicním karcinomem, z prvotních 32 % na současných 79 %. Počty operovaných se zvýšily z uváděných 10,1 % z let 1961–1972 na 16,7 % v letech 1985–1987 a od té doby se pohybují na stejné úrovni. Rovněž se změnilo zastoupení dalších léčebných modalit. Oproti 10 % nemocných s radioterapií v letech 1961–1972 ji v posledním souboru z let 2004–2006 podstoupilo 39,5 %, počet nemocných s chemoterapií se ve stejných obdobích zvýšil ze 41 % na 58 %. Bronchoskopicky se podařilo ověřit 95 % nemocných s přímými nádorovými změnami, 54 % s nepřímými a 20 % s normálním endoskopickým obrazem v souboru nemocných z let 2004–2006. Z uvedeného vyplývá, že v péči o nemocné s plicním karcinomem je na co navazovat, stejně tak se jasně ukazuje potřeba zlepšovat jejich vyhledávání, diagnostiku i léčbu.

Klíčová slova: plicní karcinom, adenokarcinom, pneumochirurgie.

SUMMARY

Marel M., Měřička O., Krejbič F. et al.: Treatment of Lung Carcinoma Patients at the First Department of Tuberculosis and Respiratory Diseases

Lung carcinoma (BCA) represents the most frequent malignancy in men and the fourth most frequent one in women. In 2004, 5568 persons died from that disease. Study of the lung carcinoma has been the main research program of the First Department of Tuberculosis and Respiratory Diseases of the First Faculty of Medicine, Charles University and General Teaching Hospital since 1960. The presented article summarises results from present and older studies which can show that numbers of diagnosed BCA patients increased since 1960 till 1977, when they reached 96 cases. Since that time the situation has been stable and the present number of newly diagnosed cases is about 90 cases. Ratio of men and women has changed – since the cohort in 1960 to 1961 with ratio 8:1, to the present ratio 2:1. Number of cases diagnosed at the first and second stadium decreased from 56% at the beginning of our study in 1960 to 1961 to 19.9% in the cohort from 2004 to 2006. Occurrence of individual structural types of carcinomas has also changed; the second position after the epidermoid types has now adenocarcinoma. Number of microscopically verified BCA cases increased from 32% at the beginning to 79% at present. Proportion of treatment methods has also changed. Surgical treatment increased from 10.1% in 1960–1961 to 16.7% in 1985–1987 and remained stable since that. Radiotherapy was used in 10% of cases in 1960 to 1961 and in 39.5% in 2004 to 2006. Number of patients with chemotherapy increased from 41% to 58% during the same period. In 2004 to 2006 bronchoscopy verified 95% of cases with direct tumor changes, 54% of indirect changes and in 20% bronchoscopy revealed normal picture. Our results show that the treatment approaches for patients with BCA has developed with the constant necessity to improve the assessment, diagnostics and therapy of new cases.

Key words: lung carcinoma, adenocarcinoma, pulmonary surgery.

Po.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 928–933.

Výsledky léčby plicního karcinomu (BCA) jsou trvale neuspokojivé. V České republice podstoupí operaci pouze 10,2 % mužů a 14,1 % žen ze všech nemocných. V TNM stadiu I a II je diagnostikováno méně než 20 % všech nemocných. Pět let přežívá ze všech nemocných mužů 6,3 % a z nemocných žen 9,3 %. Z epidemiologických dat je zřejmé, že pokles výskytu tohoto onemocnění nelze v dohledné době očekávat. Na I. klinice TRN sledujeme různé sestavy nemocných s BCA od roku 1960. V tomto sdělení chceme připomenout výsledky minulých i současných šetření provedených na klinice a posoudit vývojové trendy výskytu, diagnostiky i léčby plicního karcinomu.

Před rokem 1960 se v pneumoftiseologických zdravotnických zařízeních soustřeďovali zejména pacienti s tuberkulózou, postupně však přibývali i nemocní s jinými plicními nemocemi – chronickou bronchitidou, emfyzémem, plicními fibrózami i s BCA. Podle údajů o úmrtnosti (tab. 1), je zřejmé, že v roce 1960 na tuto nemoc v České republice zemřelo 3531 nemocných a v roce 2004 již 5689 nemocných. S přibývajícím počtem těchto nemocných na plicních lůžkách se zvyšoval i zájem o tuto nemoc. Postupně se řešily otázky prevence, vyhledávání, diagnostiky a léčby BCA.

Tab. 1. Úmrtnost na plicní karcinom v České republice

Rok	muži absolutní počet	ženy absolutní počet	muži n/100 000	ženy n/100 000
1940	426	134	12,1	3,7
1960	3145	386	66,8	7,8
1980	5100	638	101,8	12,0
2000	4480	1246	89,6	23,6
2003	4227	1341	85,1	25,6
2004	4346	1343	87,4	25,7

Na I. klinice TRN se touto problematikou začal zabývat docent František Macholda, CSc. Již v roce 1964 (1) publikoval zkušenosti z pneumochirurgického centra, které na I. klinice TRN tehdy vzniklo. Provedl analýzu všech zemřelých v Praze 2 v letech 1960–1961 a zjistil, že na zhoubné nádory tehdy zemřelo 27 % obyvatel, přičemž již tehdy byl BCA ze všech zhoubných nádorů nejčastější, podílel se na všech úmrtích na malignitu v 15,5 %. Jednalo se o 108 osob, poměr mužů k ženám byl tehdy 8:1. Ve stejné době ve sledovaném území zemřelo 28 nemocných na TBC. Z anamnestických dat vyplynulo, že v průměru uplynou 3 měsíce od prvních příznaků do návštěvy lékaře a další 3 měsíce pak do hospitalizace. V tomto sdělení je dále popsán soubor nemocných s BCA hospitalizovaných na klinice v letech 1960–1961. Jednalo se o 42 nemocných, z nich 14 (33 %) bylo odesláno k operaci. Výkon skončil 4× explorativní torakotomií, 10 nemocných bylo úspěšně resekováno. Závěrem Macholda formuloval „opatření“ ke zlepšení situace. Mnohá jsou platná dodnes. Doporučuje úzkou spolupráci mezi lékaři TRN a obvodními lékaři včetně každodenních pracovních schůzek. Na ambulanci kliniky je přítomen lékař zabývající se BCA a je možné sem odeslat nemocné, u nichž vznikne na tuto nemoc podezření. Pokud se podezření potvr-

dí, je nemocný ihned hospitalizován a vyšetřen. V článku je dále doporučeno snímkování rizikové populace z obvodu Prahy 2. Dle tohoto návrhu by se jednalo o 12 % obyvatel, kterým by se měl provádět abreogram á 6 měsíců. Docent Macholda navrhl a následně i vytvořil pneumochirurgické centrum, kde na společných seminářích, je za přítomnosti hrudního chirurga a radioterapeuta, projednán každý případ. Tato forma spolupráce se osvědčila a každotýdenní projednávání nemocných s plicním karcinomem trvá dodnes.

O výsledcích abreografického sledování populace Prahy 2 referoval Macholda a spol. v roce 1966 (2). Z celé populace 104 000 obyvatel vybrali muže ve věku 50–65 let, kterých bylo 12 000. Během 15 měsíců vyšetřili 2× skupinu 9000 mužů a zjistili u nich 24 bronhogenních karcinomů a 5 metastatických postižení nádorů z jiné lokalizace. Při prvním snímkování se zjistilo 19, při opakovaném vyšetření 5 BCA. Zajímavé je zjištění, že 75 % nemocných s abreograficky prokázaným BCA mělo již v době snímkování obtíže. Nepotvrdil se předpoklad, že takto diagnostikovaní nemocní ve větším měřítku podstoupí radikální chirurgický výkon – úspěšná resekce byla provedena pouze u 4 z nich (16,5 %). V závěru práce autoři pozitivně hodnotí dosavadní výsledky aktivního vyhledávání nemocných, současně však žádají další kritické zhodnocení této formy skríninku a požadují dlouhodobou studii prokazující jeho efekt.

I v dalších letech pokračoval zájem docenta Macholdy o tuto problematiku. Na I. kliniku TRN koncem 60. let minulého století nastoupil MUDr. O. Měříčka, který se rovněž zabýval sledováním nemocných s BCA a zahájil na klinice pneumologické cytologické vyšetřování. V roce 1977 spolu publikovali výsledky sledování nemocných s BCA z Prahy 2 v rozmezí let 1960–1975 (3). Opět provedli analýzu příčin úmrtí v tomto obvodu. Nejvyšší podíl na všech 5589 úmrtích na zhoubný novotvar měl bronhogenní karcinom. Zemřelo na něj 970 osob, což bylo nejvíce ze všech zhoubných nádorů – 17,4 %. Postupem let se počet úmrtí na BCA neustále zvyšoval a během sledovaného období se tento počet zdvojnásobil – v roce 1960 na něj zemřelo 47 osob, v roce 1975 již 96. V článku dále uvádějí výsledky 12leté studie (1961–1972) průběhu diagnostiky a léčby u nemocných přijatých na kliniku. Jednalo se o 465 nemocných. Nemocní přicházeli většinou pro obtíže, 18,5 % bylo zachyceno při pravidelném snímkování, téměř pětina nemocných byla evidována pro TBC. V I. a II. stadiu TNM bylo 56 % nemocných, ve stadiu III. 17 % a ve IV. stadiu bylo 27 %. Verifikováno bylo pouze 32 % onemocnění, nejčastějším byl epidermoidní typ, 39 % ze všech ověřených, druhým nejčastějším BCA byl anaplastický – nediferencovaný karcinom. Z léčebných metod byla operace navržena 17,4 % (81×) nemocným, avšak pouze 10,1 % (47×) bylo odesláno na operaci. U 10 z nich výkon skončil explorativní torakotomií. Ostatních 34 nemocných operaci odmítlo. Radioterapii podstoupilo 10 % nemocných, chemoterapii 41 %. Autoři nemocné sledovali následně na ambulanci kliniky, a tak mohli stanovit počet pacientů přežívajících 5 let. Bylo to 15 úspěšně operovaných nemocných ze 405 se známým vývojem nemoci, tedy 3,7 %.

V dalších letech byly na I. klinice TRN testovány nové bronchoskopické přístroje i nové cytologické metody. Zkušenosti s bronchofibroskopem Olympus typ 4C2 publikovali lékaři Bohut, Votava, Měříčka, Homolka a Řehák v roce 1980. Jednalo se o popis vlastností nového přístroje a výsled-

ky vyšetření u prvních 125 nemocných z roku 1978. Závěrem autoři hodnotí novou bronchologickou metodiku za velmi přínosnou, zlepšující včasnost diagnostiky a umožňující častější odhalení i verifikaci plicního karcinomu v segmentálních a subsegmentálních bronších (4).

Následně stejný kolektiv autorů zveřejnil výsledky cytologické verifikace plicního karcinomu pomocí kartáčkové biopsie. Ze 152 nemocných s BCA touto metodou ověřili 47,3 %, vysoce hodnotili možnost verifikace tumoru i v případě zcela negativního endoskopického nálezu (5). Následovala sdělení publikující výsledky prospektivních studií majících za úkol přispět ke zlepšení diagnostiky BCA. V roce 1987 publikoval Pražák a Měříčka sdělení s názvem HLA-B antigeny a bronhogenní karcinom (6). V souboru 53 nemocných s BCA prokázali významně častější výskyt antigenu HLA-B18 ve srovnání se skupinou zdravých dárců krve.

Během let se postupně obměňoval i tým lékařů věnujících se problematice plicního karcinomu. V 80. letech minulého století začal na klinice pracovat MUDr. P. Zatloukal. I on významnou měrou přispěl k uskutečnění dalších studií a rovněž se věnoval rozvoji pneumologické cytologie. Dr. Zatloukal byl prvním autorem sdělení o významu karcinoembryonálního antigenu pro diagnostiku BCA (7). V této studii bylo 93 nemocných s BCA, 43 nemocných s jinou plicní nemocí a 50 zdravých dárců krve. Autoři prokázali nejvyšší hodnoty CEA u skupiny nemocných s BCA, která byla v průměru 24,8 ng/ml a statisticky významně se odlišovala od hladin u ostatních dvou skupin. Zvýšení CEA bylo přítomno u 32 % nemocných s BCA. Ačkoli nejvyšší hladina CEA byla u adenokarcinomu, rozdíl mezi jednotlivými typy BCA nedosáhl statistické významnosti. Závěrem autoři soudí, že vyšetřování CEA v jednotlivých případech může říci jen málo pro diferenciální diagnostiku, spíše jej doporučují k monitoraci léčby.

Během následujících let vzniklo na I. klinice TRN mnoho článků týkajících se problematiky BCA avšak vzhledem k rozsahu článku je nelze analyzovat všechny. Nicméně nelze nezpomenout článek publikovaného docentem Měříčkou v roce 1988, ve kterém shrnuje desetileté zkušenosti s cytologickým vyšetřováním BCA z let 1976–1985 (8). Během tohoto období bylo na I. klinice TRN diagnostikováno 682 nemocných s BCA. Poměr mužů k ženám byl 5:1. Pomocí cytologie byla diagnóza stanovena u 98 % z nich, u 2 % byl nádor ověřen pouze histologicky. Neshoda v histologickém a cytologickém nálezu byla pouze u 15 nemocných (2 %). Autoři hodnotí cytologické metody velmi pozitivně pro jejich relativní jednoduchost, rychlost, opakovatelnost a přesnost.

V dalších sděleních se autoři z I. TRN kliniky věnovali výsledkům resekční léčby plicního karcinomu (operabilita BCA v letech 1985–1987 byla 16,7 %), hyperkalcémii u těchto nemocných, tumor markerům (tkáňový polypeptidový antigen), výsledkům transpirietální aspirační biopsie plic tenkou jehlou i nemocným s bronchiálními karcinoidy.

V současnosti jsme se k důkladné analýze všech nemocných s bronhogenním karcinomem vrátili. V letech 2004–2006 bylo nově diagnostikováno na klinice 272 nemocných s BCA. Podrobně jsme zaznamenali všechna dostupná anamnestická data a dále jsme se věnovali bronchoskopickým nálezům. Zde si dovolueme uvést vybrané nálezy a jejich vzájemnou korelaci. V uvedeném souboru 272 nemocných bylo

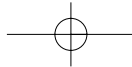
184 mužů a 88 žen. Průměrný věk mužů byl 67 let, žen 68 let. Z žen bylo 35 % nekuřáček, 16 % exkuřáček (doba nekouření více než 6 měsíců) a 49 % současných kuřáček. Nikdy nekouřících mužů bylo pouze 6 %, exkuřáků 28 %, kuřáků 66 %. Rozdíl v kuřáckých zvycích byl statisticky odlišný u obou pohlaví ($p \leq 0,00001$). Muži v průměru vykouřili 339 200 cigaret, předtím než onemocněli plicním karcinomem, zatím co ženy jen 207 000 cigaret. Rozdíl byl statisticky významný ($p \leq 0,00001$). Kuřáci (obě pohlaví společně) onemocněli ve významně nižším věku (64 let) než exkuřáci a nekuřáci (73 let) ($p \leq 0,00001$) (tab. 2). V rodinné anamnéze (RA) jsme zji-

Tab. 2. Medián věku současných kuřáků a ex- a nekuřáků v době diagnózy BCA

	Současní kuřáci		ex- a nekuřáci	bez ohledu na kuřácké zvyky
muži	65 (n=121)	$p < 0,0001$	73 (n=63)	67 (n=184)
ženy	61 (n=43)		73 (n=45)	68 (n=88),
muži a ženy	64 (n=164)	$p < 0,0001$	73 (n=108)	($p < 0,35$)

stili nádorové onemocnění u 49 % souboru. Zjistili jsme, že osobám se zátěží dvou tumorů stačilo vykouřit méně cigaret (250 000), než onemocněly karcinomem v porovnání s nemocnými bez zátěže tumoru v RA (280 000). Rozdíl nebyl statisticky významný ($p \leq 0,54$). Střední a vyšší vzdělání mělo 114 nemocných, tedy 42 % souboru, ostatních 58 % mělo vzdělání nižší. Nemocní s maturitou onemocněli ve významně vyšším věku než osoby bez maturity ($p \leq 0,029$). Diagnózu chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) jsme našli u 117 nemocných, celkem tedy u 43 % našeho souboru. Častěji měli tuto nemoc muži – ve 47 %. Počet žen s CHOPN byl hraničně významně nižší než u mužů ($p \leq 0,096$). Nemocní s epidermoidním typem karcinomu měli největší frekvenci doprovodné CHOPN, statisticky významně více než osoby s adenokarcinomem ($p \leq 0,027$). Pro plicní fibrózu se léčilo v našem souboru 11 nemocných (4 %), 4 z nich měli adenokarcinom. Nepřekvapilo, že u alkoholiků bylo významně více kuřáků a exkuřáků ($p \leq 0,00001$). Alkoholici onemocněli BCA významně dříve než osoby bez nadužívání alkoholu – 65 vs. 70 let ($p \leq 0,02$). Z nádorových markerů jsme vyšetřovali nejčastěji neuron specifickou enolázu (NSE), karcinoembryonální antigen (CEA) a CYFRA 21-1. Hodnoty NSE a CYFRA 21-1 významně stoupaly se zvyšujícím se TNM stadiem ($p \leq 0,001$), naopak CEA nebyl závislý na stadiu ($p \leq 0,14$).

Po ukončení diagnostického procesu jsme do stadia TNM Ia,b zařadili 16,2 % nemocných, do stadia II a,b 3,7 %. Ve stadiu III a bylo 14 % nemocných, ve stadiu III b 26,1 %. Ve IV. stadiu bylo nejvíce nemocných, 40 %. U osob s adenokarcinomem bylo významně více časnějších stadií než u ostatních ($p \leq 0,0001$) a naopak u SCLC bylo více pokročilejších stadií ($p \leq 0,001$). Pokud rozdělíme TNM stadia na



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH, 146, 2007, č. 12

REJSTŘÍK

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

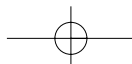
Vydává Česká lékařská společnost J. Ev. Purkyně

Vedoucí redaktor

doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc. (1–5) / prof. MUDr. Jiří Horák, CSc. (6–12)

Ročník 146
2007

ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. EV. PURKYNĚ, PRAHA



AUTORSKÝ REJSTŘÍK

ÚVODNÍK

Dvořáček J.: Doc. MUDr. Radko Petřík, CSc., emeritní přednosta Urologické kliniky I. LF UK a VFN v Praze a emeritní vedoucí Katedry urologie IPVZ Praha na prahu osmdesáti let 735
Hainer V., Stárka L., Vondra K., Hampl R.: Endokrinologický ústav padesátníkem. Jak vstupuje do další padesátky? 183
Hampl R. viz *Hainer V.*
Horák J.: Faktor impaktu a Časopis lékařů českých 895
Horák J.: Vážení čtenáři 527
Lobovská J.: Editorial pro práce s tematikou některých infekčních nemocí 95
Marek J.: Chvála Endokrinologického ústavu 188
Stárka L. viz *Hainer V.*
Vondra K. viz *Hainer V.*
Žaloudík J.: Skrínkové onkologické programy v České republice ... 938

AKTUÁLNÍ TÉMA

Adam Z., Straub J., Ščudla V.: Doporučení české myelinové skupiny (CMG) pro zajištění časné diagnostiky mnohočetného myelomu v podmínkách ambulantní klinické praxe 671
Bartoš R. viz *Hejčl A.*
Bejšovec D. viz *Hejčl A.*
Bolcha M. viz *Hejčl A.*
Brdička R.: Hold McKusickově „Mendelian Inheritance in Man“ ... 571
Dvořáček J.: Karcinom prostaty s novou tvář 736
Hejčl A., Bartoš R., Humhej I., Bolcha M., Bejšovec D., Procházka J., Sameš M.: Dekompresivní kraniektomie v léčbě posttraumatického edému mozku a přínos nových monitorovacích metod 307
Holčík J.: Hodnoty a perspektivy péče o zdraví 635
Holčík J., Řehulka E.: Potřeba a poslání zdravotní výchovy 3
Humhej I. viz *Hejčl A.*
Kocík M., Vymětalová Y., Málek I.: Volná (nebuněčná) lidská DNA v tělních tekutinách – možnosti klinického využití 96
Málek I. viz *Kocík M.*
Procházka J. viz *Hejčl A.*
Řehulka E. viz *Holčík J.*
Sameš M. viz *Hejčl A.*
Straub J. viz *Adam Z.*
Ščudla V. viz *Adam Z.*
Vymětalová Y. viz *Kocík M.*

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Adamkov J., Málek V., Ryška P., Kanta M., Řehák S.: Současný pohled na problematiku páteřního hemangiomu 445
Antošová M. viz *Jiskra J.*
Barnincová L. viz *Kabiček P.*
Bartoňková H. viz *Svobodník A.*
Bartoš V.: Ke čtyřicetiletému výročí transplantace pankreatu 9
Bencko V. viz *Novotný L.*
Bendlová B., Vaňková M., Lukášová P., Včelák J., Vejražková D., Kunešová M., Vrbíková J., Zajičková K., Zofková I., Vondra K., Hainer V.: Studium genetických příčin polygenně determinovaných endokrinopatií – aneb trpělivosti k úspěchu 198
Bendlová B. viz *Lukášová P.*
Bendlová B. viz *Vaňková M.*
Bendlová B. viz *Vrbíková J.*
Bičíková M., Hampl R.: Neurosteroidy a jejich význam 223
Bortlová A.: Současné postupy v léčbě stabilizované chronické obstrukční nemoci plicní 919
Bureš J. viz *Seifert B.*
Češka R. viz *Zidková P.*
Čierny G. viz *Nádvořík P.*
Daneš J. viz *Svobodník A.*
Daněčková H. viz *Vetochý D.*
Dítě P. viz *Seifert B.*
Dvořáček J. viz *Šafařík L.*
Dvořáková M. viz *Kalvachová B.*
El-Lababidi A.: Problematika krčkových defektů ve stomatologii ... 677
El-Lababidi A.: Problematika krčkových defektů ve stomatologii – erratum 750
Filip S. viz *Hruška I.*
Franková V.: Interpret – jedna z rolí klinického genetika 840
Fried M. viz *Svačina Š.*

Frybortová K. viz *Vetochý D.*
Hainer V. viz *Bendlová B.*
Hainerová I.: Vznik obezity na základě mutací genů ovlivňující energetickou bilanci 240
Hájek R. viz *Zelená J.*
Hampl R., Stárka L.: Historie, současnost a směřování steroidní endokrinologie 193
Hampl R. viz *Bičíková M.*
Handl M. viz *Štátný J.*
Hep A. viz *Seifert B.*
Holub M.: Sepse: infekce a systémová zánětová odpověď 109
Homolka J. viz *Krejbič F.*
Homolka J. viz *Marek M.*
Homolka J. viz *Slováková A.*
Homolka J. viz *Svobodová L.*
Hrubant K. viz *Žák A.*
Hruška I., Filip S.: Kmenové buňky, buněčná terapie a etické problémy medicíny 440
Chaloupka R. viz *Štátný J.*
Chaloupka R.: Onemocnění jater infekční etiologie 122
Charvátová E. viz *Seifert B.*
Janků K., Kepák J., Svoboda P., Kantorová I., Melichar V.: Pooperační plicní tromboembolie a nozokomiální (tzv. pooperační) pneumonie: diferenciální diagnóza 40
Jirásek V. viz *Seifert B.*
Jiskra J., Límanová Z., Potluková E., Antošová M.: Význam skrínkou tyreopatií u těhotných žen: patofyziologický podklad a praktické aspekty 827
Jerie P.: Milníky kardiovaskulární terapie. II. Digitais 314
Jerie P.: Milníky kardiovaskulární terapie. III. Nitroglycerin 533
Jerie P.: Milníky kardiovaskulární terapie. IV. Reserpin 573
Jerie P.: Milníky kardiovaskulární terapie. V. Diuretika 858
Kabiček P., Barnincová L.: Juvenilní hyperbilirubinémie a její iniciální projevy v dorostovém věku 528
Kalvachová B., Dvořáková M., Lisá L.: Léčba růstovým hormonem v Endokrinologickém ústavu 205
Kanta M. viz *Adamkov J.*
Kantorová I. viz *Janků K.*
Kepák J. viz *Janků K.*
Klener P. viz *Trněný M.*
Klimeš D. viz *Svobodník A.*
Koláčková M. viz *Kuneš P.*
Koudelka T. viz *Seifert B.*
Krejbič F., Homolka J., Svobodová L.: Tuberkulóza v České republice a ve světě 916
Krejbič F. viz *Marek M.*
Krejsek J. viz *Kuneš P.*
Krška Z. viz *Zenáhliková Z.*
Kudlová M. viz *Kuneš P.*
Kuneš P., Krejsek J.: Transkripční faktor Egr-1 v kardiovaskulární biologii 466
Kuneš P., Lonský V., Mandák J., Koláčková M., Kudlová M., Krejsek J.: Transkripční faktor KLF2 (Krüppel-like factor 2) a přirozená ochrana cévního endotelu 909
Kunešová M. viz *Bendlová B.*
Kurková D. viz *Sedmera D.*
Kvasnička J. viz *Sudrová M.*
Kvasnička J. viz *Zenáhliková Z.*
Límanová Z. viz *Jiskra J.*
Límanová Z. viz *Potluková E.*
Linhartová P. viz *Sudrová M.*
Lisá L.: Kvalita života pacientů s poruchou sexuálního vývoje a s Y chromozómem v karyotypu 215
Lisá L. viz *Kalvachová B.*
Lonský V. viz *Kuneš P.*
Lukáš K. viz *Seifert B.*
Lukášová P., Včelák J., Vaňková M., Vejražková D., Bendlová B.: Regulační síť transkripčních faktorů: klíčová role ve vývoji a funkci pankreatu 227
Lukášová P. viz *Bendlová B.*
Lukášová P. viz *Vaňková M.*
Macek P. viz *Šafařík L.*
Machková N. viz *Svačina Š.*
Májek O. viz *Svobodník A.*
Málek V. viz *Adamkov J.*
Malíková I. viz *Zenáhliková Z.*

<i>Malina L.</i> : Fototoxické reakce po systémovém podávání antimikrobiálních léků	451	<i>Trněný M., Klener P.</i> : Deset let od úspěšného zavedení prvé monoklonální protilátky (rituximab) do léčby lymfomů	578
<i>Mandák J.</i> viz <i>Kuneš P.</i>		<i>Tůma P., Samcová E.</i> : Možnosti využití kapilární elektroforózy v klinickém výzkumu	593
<i>Marel M., Měřička O., Krejbič F., Stránská P., Skácel Z., Homolka J., Zemanová M.</i> : Péče o nemocné s plicním karcinomem na I. klinice tuberkulózy a respiračních nemocí	928	<i>Tvrzická E., Vecka M., Žák A.</i> : Konjugovaná kyselina linolenová – dietní suplement v prevenci kardiovaskulárních onemocnění?	459
<i>Martásek P.</i> viz <i>Záhoráková D.</i>		<i>Tvrzická E.</i> viz <i>Vecka M.</i>	
<i>Maruna P.</i> : Genetická variabilita cytokinů ve vztahu k riziku pooperačních komplikací	128	<i>Tvrzická E.</i> viz <i>Žák A.</i>	
<i>Mazoch J.</i> viz <i>Sudrová M.</i>		<i>Uchytíl Z.</i> viz <i>Zenáhliková Z.</i>	
<i>Mazoch J.</i> viz <i>Zenáhliková Z.</i>		<i>Vaňková M., Lukášová P., Zemanová A., Včelák J., Vejražková D., Mazura I., Bendlová B.</i> : Genetické příčiny mitochondriálního diabetu	235
<i>Mazura I.</i> viz <i>Vaňková M.</i>		<i>Vaňková M.</i> viz <i>Bendlová B.</i>	
<i>McIntosh E. David G.</i> : New Antibiotics, efflux pumps and overcoming resistance	102	<i>Vaňková M.</i> viz <i>Lukášová P.</i>	
<i>Melichar V.</i> viz <i>Janků K.</i>		<i>Včelák J.</i> viz <i>Bendlová B.</i>	
<i>Měřička O.</i> viz <i>Marel M.</i>		<i>Včelák J.</i> viz <i>Lukášová P.</i>	
<i>Nádvořník P., Čierny G.</i> : Úvaha o fyziologickém mechanismu pohybové reakce uskutečňované míchou na podněty z mozku	834	<i>Včelák J.</i> viz <i>Vaňková M.</i>	
<i>Novák K.</i> : Konzervativní léčba traumatických neurogenních dysfunkcí močových cest	813	<i>Vecka M., Žák A., Tvrzická E.</i> : Rostlinné steroly jako funkční potraviny	337
<i>Novák K.</i> viz <i>Šafařík L.</i>		<i>Vecka M.</i> viz <i>Tvrzická E.</i>	
<i>Novotný L., Bencko V.</i> : Asociace genotypu s nemocí a odhalování jejich prostředím ovlivnitelných příčin: využití principu mendelovské randomizace	343	<i>Vecka M.</i> viz <i>Žák A.</i>	
<i>Pacík D.</i> : Kontroverzní otázky karcinomu prostaty	771	<i>Vejražková D.</i> viz <i>Bendlová B.</i>	
<i>Paleček F.</i> : Problémy kolem regulace dýchání	454	<i>Vejražková D.</i> viz <i>Lukášová P.</i>	
<i>Pešl M.</i> viz <i>Šafařík L.</i>		<i>Vejražková D.</i> viz <i>Vaňková M.</i>	
<i>Potluková E., Límanová Z.</i> : Vztah komplementu a autoimunitních onemocnění štítné žlázy	210	<i>Vetchý D., Frýbortová K., Rabišková M., Daněčková H.</i> : Bioekvivalenční studie léčivých přípravků v České republice	431
<i>Potluková E.</i> viz <i>Jiskra J.</i>		<i>Vojtíšková J.</i> viz <i>Seifert B.</i>	
<i>Příkrýl R.</i> : Poruchy kognitivních funkcí u pacientů s diabetes mellitus	434	<i>Vondra K.</i> viz <i>Bendlová B.</i>	
<i>Rabišková M.</i> viz <i>Vetchý D.</i>		<i>Votava V.</i> viz <i>Slováková A.</i>	
<i>Rob L.</i> viz <i>Tachezy R.</i>		<i>Vrbíková J., Bendlová B.</i> : Syndrom polycystických ovarií v roce 2006	218
<i>Ryška P.</i> viz <i>Adamkov J.</i>		<i>Vrbíková J.</i> viz <i>Bendlová B.</i>	
<i>Řehák S.</i> viz <i>Adamkov J.</i>		<i>Výborný J.</i> viz <i>Zenáhliková Z.</i>	
<i>Samcová E.</i> viz <i>Tůma P.</i>		<i>Záhoráková D., Zeman J., Martásek P.</i> : Rettův syndrom: klinické a molekulární aspekty	647
<i>Sedláček J.</i> viz <i>Šafařík L.</i>		<i>Zajíčková K.</i> viz <i>Bendlová B.</i>	
<i>Sedmera D., Kurková D.</i> : Funkční a vývojový pohled na systém Purkyňových vláken	673	<i>Závada F.</i> viz <i>Zavoral M.</i>	
<i>Seifert B., Lukáš K., Charvátová E., Vojtíšková J., Koudelka T., Hep A., Bureš J., Jirásek V Dítě P.</i> : Dolní dyspeptický syndrom. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře 2006	17	<i>Zavoral M., Závada F.</i> : Skřínink sporadického kolorektálního karcinomu v České republice	950
<i>Skácel Z.</i> viz <i>Marel M.</i>		<i>Zelená J., Hájek R.</i> : Proteomické techniky a jejich aplikace u hematologických onemocnění	586
<i>Skovajsová M.</i> viz <i>Svobodník A.</i>		<i>Zeman J.</i> viz <i>Záhoráková D.</i>	
<i>Slabý A.</i> viz <i>Žák A.</i>		<i>Zeman M.</i> viz <i>Žák A.</i>	
<i>Slováková A., Votava V., Homolka J.</i> : Současné možnosti léčby sarkoidózy	922	<i>Zemanová A.</i> viz <i>Vaňková M.</i>	
<i>Sobotka R.</i> viz <i>Šafařík L.</i>		<i>Zemanová M.</i> viz <i>Marel M.</i>	
<i>Stárka L.</i> : Půl století existence Endokrinologického ústavu	189	<i>Zenáhliková Z., Výborný J., Uchytíl Z., Krška Z., Mazoch J., Malíková I., Kvasnička J.</i> : Trombotické komplikace při sepsi a jejich farmakologická profylaxe	597
<i>Stárka L.</i> viz <i>Hámpel R.</i>		<i>Zídková K., Zlatohlávek L., Česka R.</i> : Genetické aspekty velkého rozpětí hladin lipoproteinu(a)	653
<i>Stejskal F.</i> : Importované tropické infekce	115	<i>Zlatohlávek L.</i> viz <i>Zídková K.</i>	
<i>Stránská P.</i> viz <i>Marel M.</i>		<i>Žák A., Slabý A.</i> : Interakce některých genetických a nutričních faktorů v patogenezi aterosklerotických dyslipidemií – 1. část	896
<i>Sudrová M., Kvasnička J., Linhartová P., Mazoch J.</i> : Trombofilie v těhotenství – fyziologie a patofyziologie hemokoagulačních změn v normální graviditě a při některých patologických těhotenských stavech	853	<i>Žák A., Slabý A.</i> : Interakce některých genetických a nutričních faktorů v patogenezi aterosklerotických dyslipidemií – 2. část	902
<i>Svačina Š.</i> : Nutrigenetika a nutrigenomika	837	<i>Žák A., Zeman M., Hrubant K., Vecka M., Tvrzická E.</i> : Vliv hypolipidemické léčby na složení žluče a riziko cholesterolové cholelitiázy	24
<i>Svačina Š., Fried M., Machková N.</i> : Mají žaludeční balóny úlohu v léčbě obezity?	642	<i>Žák A.</i> viz <i>Tvrzická E.</i>	
<i>Svoboda P.</i> viz <i>Janků K.</i>		<i>Žák A.</i> viz <i>Vecka M.</i>	
<i>Svobodník A., Daneš J., Skovajsová M., Bartoňková H., Májek O., Klimeš D.</i> : Akutní stav národního programu skříninku rakoviny prsu v České republice	945	<i>Žofková I.</i> : Osteoporóza a ateroskleróza – je mezi nimi patogenetická souvislost?	246
<i>Svobodová L., Homolka J.</i> : Kryptogenní fibrotizující alveolitida	925	<i>Žofková I.</i> viz <i>Bendlová B.</i>	
<i>Svobodová L.</i> viz <i>Krejbič F.</i>			
<i>Šafařík L., Novák K., Sedláček J., Macek P., Pešl M., Sobotka R., Dvořáček J.</i> : Rozvoj laparoskopické operativy dospělých na Urologické klinice I. LF UK a VFN v Praze	806		
<i>Škarvan K.</i> : Peroperační beta-blokáda	321		
<i>Šochman J.</i> : Němá ischemie a hluché omráčení: pohled na věc a tušení souvislosti	846		
<i>Špásová I.</i> : Adjuvantní chemoterapie v léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu	329		
<i>Štátný J., Chaloupka R., Trě T., Handl M.</i> : Ortopedická léčba osteolytických lézí dlouhých kostí při mnohočetném myelomu	35		
<i>Tachezy R., Rob L.</i> : Skřínink pro prevenci karcinomu děložního hrdla v České republice	939		
<i>Trě T.</i> viz <i>Štátný J.</i>			

PŮVODNÍ PRÁCE

<i>Aiglová K., Ehrmann J. jr., Ehrmann J.</i> : Neinvazivní detekce jaterní fibrózy u nemocných s chronickou virovou hepatitidou C	542
<i>Anderlová K.</i> viz <i>Roubíček T.</i>	
<i>Andrýs C.</i> viz <i>Kudlová M.</i>	
<i>Babiřová K.</i> viz <i>Slanař O.</i>	
<i>Babjuk M., Hanuš T., Šafařík L., Dvořáček J., Pavlík I., Dušková J.</i> : Radikální cystektomie u pacientů s nádory močového měchýře – výsledky u 125 operovaných pacientů	746
<i>Babjuk M., Hanuš T., Šafařík L., Dvořáček J., Pavlík I., Soukup V., Pešl M., Szakácssová M., Dušková J.</i> : Cystektomie v léčbě nádorů močového měchýře	751
<i>Babjuk M.</i> viz <i>Macek P.</i>	
<i>Babjuk M.</i> viz <i>Soukup V.</i>	

<i>Babjuk M.</i> viz Šafařík L.	
<i>Bárta J.</i> viz Novák J.	
<i>Bartošovič I., Krajiček Š.:</i> Porovnanie aktivít obyvateľov domovov dôchodcov v rokoch 1989 a 2000	608
<i>Bartůněk P., Goričan K., Veiser T., Mrázek V., Vařejka P., Hulínská, D.:</i> Informační hodnota průkazů antiborreliových protilátek u zdravých dárců krve a rizikové skupiny populace	603
<i>Bedřichová H.</i> viz Polák F.	
<i>Bellisle F.</i> viz Wagenknecht M.	
<i>Benáková H.</i> viz Mecl J.	
<i>Bendlová B.</i> viz Vondra K.	
<i>Beránková M.</i> viz Málek J.	
<i>Bílek R.</i> viz Zamrazil V.	
<i>Bláha J.</i> viz Roubíček T.	
<i>Bošanská L.</i> viz Roubíček T.	
<i>Bouchalová M.</i> viz Kukla L.	
<i>Brát R.</i> viz Kolek M.	
<i>Braunerová R.</i> viz Wagenknecht M.	
<i>Braunerová R.</i> viz Zamrazil V.	
<i>Brunová J., Kasalický P., Lánská V.:</i> Tělesné složení měřené pomocí DXA u pacientů s tyreoidální dysfunkcí	497
<i>Brůha R.</i> viz Těnaiová J.	
<i>Bunc V.:</i> Možnosti stanovení tělesného složení u dětí bioimpedanční metodou	492
<i>Bureš J.</i> viz Pintér M.	
<i>Buzková H.</i> viz Slanař O.	
<i>Čapoun O.</i> viz Macek P.	
<i>Černá M.</i> viz Zamrazil V.	
<i>Čeřovská J.</i> viz Zamrazil V.	
<i>Čižmář I., Jindra M., Sedlák P., Dráč P., Fialová J.:</i> Artroskopie zápěstí	155
<i>Dadová K., Radvanský J., Pelišková P., Slabý K., Smítková H., Máčková J.:</i> Je preskripcie pohybové aktivity součástí léčebně-preventivní péče civilizačních chorob? Výsledky dotazníkového šetření lékařů	503
<i>Dejdar D.</i> viz Vodička J.	
<i>Dítě Z., Kočvara R., Dvořáček J., Langer J., Sedláček J.:</i> Endoskopická a konzervativní léčba vezikoureterálního reflexu	817
<i>Dítě Z.</i> viz Kočvara R.	
<i>Doležal J.</i> viz Kočvara R.	
<i>Douda T.</i> viz Pintér M.	
<i>Dráč P., Klein J., Tichý T., Kolek V., Škarda J.:</i> Prognostický význam matrix metaloproteáz 2, 9 a 11 ve stromálních buňkách I. stadia nemalobuněčného karcinomu plic	45
<i>Dráč P.</i> viz Čižmář I.	
<i>Drahošová M.</i> viz Pintér M.	
<i>Dražďáková M.</i> viz Slanař O.	
<i>Dušejevská M.</i> viz Žák A.	
<i>Dušková J.</i> viz Babjuk M.	
<i>Duškova J.</i> viz Soukup V.	
<i>Dušková M., Hill M., Stárka L.:</i> Syndrom polycystických ovarii a jeho mužský ekvivalent	251
<i>Dvořáček J.</i> viz Babjuk M.	
<i>Dvořáček J.</i> viz Dítě Z.	
<i>Dvořáček J.</i> viz Kočvara R.	
<i>Dvořáček J.</i> viz Macek P.	
<i>Dvořáček J.</i> viz Soukup V.	
<i>Dvořáček J.</i> viz Šafařík L.	
<i>Dvořáková D.</i> viz Janíková-Obořilová A.	
<i>Dvořáková M.</i> viz Zamrazil V.	
<i>Ehrmann J.</i> viz Aiglová K.	
<i>Ehrmann J. jr.</i> viz Aiglová K.	
<i>Eret V., Hora M., Klečka J., Stránský P., Ferda J., Hes O., Úrge T.:</i> Laparoskopická radikální nefrektomie pro parenchymový tumor ledviny – soubor 150 pacientů	758
<i>Fait T.</i> viz Žižka Z.	
<i>Ferda J.</i> viz Eret V.	
<i>Fialová J.</i> viz Čižmář I.	
<i>Fögel K.</i> viz Macek P.	
<i>Goričan K.</i> viz Bartůněk P.	
<i>Greguška O.</i> viz Macho L.	
<i>Gürlich R., Oliverius M., Ryska M., Sixta B., Pirk J., Skalský I., Hosková L., Špičák J.:</i> Chirurgické výkony na gastrointestinálním traktu po transplantaci srdce	934
<i>Hainer V.</i> viz Wagenknecht M.	
<i>Hainer V.</i> viz Zamrazil V.	
<i>Hajdůch M.</i> viz Kopřiva F.	
<i>Haluzík M.</i> viz Roubíček T.	
<i>Hanuš T.</i> viz Babjuk M.	
<i>Hanuš T.</i> viz Macek P.	
<i>Hanuš T.</i> viz Šafařík L.	
<i>Hanuš T.</i> viz Zámečník L.	
<i>Heráček J.</i> viz Záleský M.	
<i>Hercogová J.</i> viz Vojáčková N.	
<i>Hes O.</i> viz Eret V.	
<i>Hill M.</i> viz Dušková M.	
<i>Hill M.</i> viz Wagenknecht M.	
<i>Hill M.</i> viz Zamrazil V.	
<i>Hobstová J., Vitouš A.:</i> Infekční komplikace uživatelů drog v České Republice	137
<i>Holub J.</i> viz Homolka J.	
<i>Homolka J., Krejbič F., Holub J.:</i> Tuberkulóza v České republice v roce 2006	681
<i>Homolka J.</i> viz Marel M.	
<i>Hora M.</i> viz Eret V.	
<i>Hosková L.</i> viz Gürlich R.	
<i>Hovorka R.</i> viz Roubíček T.	
<i>Hrdá P., Šterzl I., Váňa S., Novák Z., Matucha P., Kromminga A.:</i> Endokrinní orbitopatie a význam autoprotilátek proti 1D proteinu	273
<i>Hrdá P.</i> viz Šterzl I.	
<i>Hrubant K.</i> viz Těnaiová J.	
<i>Hulínská D.</i> viz Bartůněk P.	
<i>Chalupa J.</i> viz Vodička J.	
<i>Chassin L. J.</i> viz Roubíček T.	
<i>Imrich R.</i> viz Macho L.	
<i>Jankovičová K.</i> viz Kudlová M.	
<i>Janošítková A.</i> viz Kopřiva F.	
<i>Jáchymová M.</i> viz Žák A.	
<i>Janíková L.</i> viz Žák A.	
<i>Janíková-Obořilová A., Mayer J., Dvořáková D., Mejstřík P., Navrátil M., Vášová I., Křen L., Matuška M.:</i> Praktické aspekty a reálný klinický význam sledování t(14;18) v periferní krvi pacientů s folikulárním lymfomem	374
<i>Jindra M.</i> viz Čižmář I.	
<i>Jirásek V.</i> viz Těnaiová J.	
<i>Kalousová M.</i> viz Vítek L.	
<i>Kasalický P.</i> viz Brunová J.	
<i>Klečka J.</i> viz Eret V.	
<i>Klein J.</i> viz Dráč P.	
<i>Klemenc V.</i> viz Záleský M.	
<i>Klézl P.</i> viz Novák J.	
<i>Knor J.</i> viz Málek J.	
<i>Kočvara R., Sedláček J., Doležal J., Staněk Z., Dítě Z., Dvořáček J.:</i> Mikrochirurgická subingvinální varikokélektomie u dětí a dospívajících	763
<i>Kočvara R.</i> viz Dítě Z.	
<i>Kočvara R.</i> viz Sobotka R.	
<i>Kodydková J.</i> viz Žák A.	
<i>Koláčková M.</i> viz Kudlová M.	
<i>Kolek M., Brát R.:</i> Efekt chirurgické léčby fibrilace síní na dosažení a udržení sinusového rytmu u nemocných podstupujících sružený kardiochirurgický výkon – krátkodobé výsledky	383
<i>Kolek M., Brát R., Samlík J.:</i> Transportní funkce síní po chirurgické ablaci fibrilace síní pomocí kryoenergie	687
<i>Kolek M., Brát R., Samlík J.:</i> Transportní funkce síní po chirurgické ablaci fibrilace síní pomocí kryoenergie* autorů – erratum	862
<i>Kolek V.</i> viz Dráč P.	
<i>Kopáčková M.</i> viz Pintér M.	
<i>Kopecký P.</i> viz Roubíček T.	
<i>Kopřiva F., Janošítková A., Ordeltová M., Szołkowski J., Zápalka M., Hajdůch M., Radová L.:</i> Možnosti sledování aktivity eozinofilního zánětu u asthma bronchiale	479
<i>Kozák M.</i> viz Sepši M.	
<i>Krajiček Š.</i> viz Bartošovič I.	
<i>Krejbič F.</i> viz Homolka J.	
<i>Krejbič F.</i> viz Marel M.	
<i>Krejsek J.</i> viz Kudlová M.	
<i>Kromminga A.</i> viz Hrdá P.	
<i>Krška Z., Šváb J.:</i> Chronická apendicitis – mizející či běžná diagnóza?	144
<i>Křemen J.</i> viz Roubíček T.	
<i>Křen L.</i> viz Janíková-Obořilová A.	
<i>Křivan L.</i> viz Sepši M.	
<i>Kříž P.</i> viz Polák F.	
<i>Kudlová M., Koláčková M., Kuneš P., Andrýs C., Jankovičová K., Mandák J., Lonský V., Krejsek J.:</i> Kardiochirurgické operace a jejich vliv na sérovou hladinu protizáněťového cytokinu interleukinu-10	48
<i>Kukla L., Bouchalová M.:</i> Faktory asociované s vývojem agresivity chlapců	699
<i>Kuneš P.</i> viz Kudlová M.	
<i>Kunešová M.</i> viz Wagenknecht M.	

<i>Kunešová M.</i> viz <i>Zamrazilová H.</i>	
<i>Kurzová A.</i> viz <i>Málek J.</i>	
<i>Kýr M.</i> viz <i>Sepši M.</i>	
<i>Lajka J.</i> viz <i>Wagenknecht M.</i>	
<i>Langer J.</i> viz <i>Ditě Z.</i>	
<i>Lánská V.</i> viz <i>Brunová J.</i>	
<i>Leníček M.</i> viz <i>Vítek L.</i>	
<i>Lipš M.</i> viz <i>Polák F.</i>	
<i>Lonský V.</i> viz <i>Kudlová M.</i>	
<i>Lukáš K.</i> viz <i>Těnaiová J.</i>	
<i>Lukeš M.</i> viz <i>Záleský M.</i>	
<i>Macek P., Novák K., Hanuš T., Babjuk M., Pešl M., Šafařík L., Fögel K., Soukup V., Dvořáček J., Sedláček J., Stolz J., Čapoun O.:</i> Analýza výsledků perkutánních extrakcí konkrementů	809
<i>Máčková J.</i> viz <i>Dadová K.</i>	
<i>Macho L., Rovenský J., Rádíková Z., Imrich R., Greguška O., Vígaš M.:</i> Hladiny hormonů v plazme a synovialnej tekutine kolenného klbu pri reumatoidnej artritide	292
<i>Málek J., Kurzová A., Beránková M., Knor J.:</i> Úroveň znalostí studentů středních nezdavatnických škol o neodkladné resuscitaci v České republice	538
<i>Mandák J.</i> viz <i>Kudlová M.</i>	
<i>Marel M., Krejbič F., Stránská P., Skácel Z., Měřička O., Homolka J.:</i> Výskyt, diagnostika a léčba plicního karcinomu v České republice v roce 2003	474
<i>Matias M.</i> viz <i>Roubíček T.</i>	
<i>Matoušek P.</i> viz <i>Vodička J.</i>	
<i>Matucha P.</i> viz <i>Hrdá P.</i>	
<i>Matucha P.</i> viz <i>Šterzl I.</i>	
<i>Matuška M.</i> viz <i>Janíková-Obořilová A.</i>	
<i>Matyášková M., Snopková S.:</i> HIV/AIDS a patologie v krevním obrazu	68
<i>Mayer J.</i> viz <i>Janíková-Obořilová A.</i>	
<i>Mecl J., Benáková H., Nohejlová A., Straub J., Zima T., Špička I.:</i> Detekce volných lehkých řetězců („free light chains“) – nová metoda diagnostiky hematologických onemocnění	159
<i>Mejstřík P.</i> viz <i>Janíková-Obořilová A.</i>	
<i>Měřička O.</i> viz <i>Marel M.</i>	
<i>Mráz M.</i> viz <i>Roubíček T.</i>	
<i>Mrázek V.</i> viz <i>Bartůnek P.</i>	
<i>Navrátil M.</i> viz <i>Janíková-Obořilová A.</i>	
<i>Nečvidková J.</i> viz <i>Zamrazilová H.</i>	
<i>Němeček J.</i> viz <i>Zamrazil V.</i>	
<i>Nohejlová A.</i> viz <i>Mecl J.</i>	
<i>Nohýnková E., Pyšová I., Tümová P., Tolarová V.:</i> Patogenní <i>Entamoeba histolytica</i> – vzácný výskyt u osob s mikroskopickým nálezem cyst ve stolici	132
<i>Novák J., Bárta J., Klézl P.:</i> Karcinom penisu	767
<i>Novák K.</i> viz <i>Macek P.</i>	
<i>Novák K.</i> viz <i>Šafařík L.</i>	
<i>Novák Z.</i> viz <i>Hrdá P.</i>	
<i>Novotný A.</i> viz <i>Těnaiová J.</i>	
<i>Novotný L.</i> viz <i>Vítek L.</i>	
<i>Oliverius M.</i> viz <i>Gürlich R.</i>	
<i>Ondrušová M.</i> viz <i>Vaňuga P.</i>	
<i>Ordeltová M.</i> viz <i>Kopřiva F.</i>	
<i>Pařízek A.</i> viz <i>Polák F.</i>	
<i>Pařízková J.</i> viz <i>Wagenknecht M.</i>	
<i>Pařízková J.</i> viz <i>Zamrazilová H.</i>	
<i>Pavlík I.</i> viz <i>Babjuk M.</i>	
<i>Pavlík I.</i> viz <i>Šafařík L.</i>	
<i>Pavlík I.</i> viz <i>Zámečník L.</i>	
<i>Pechandová K.</i> viz <i>Slanař O.</i>	
<i>Pelíšková P.</i> viz <i>Dadová K.</i>	
<i>Perlík F.</i> viz <i>Slanař O.</i>	
<i>Petrtyl J.</i> viz <i>Těnaiová J.</i>	
<i>Petrík A.:</i> Porovnání účinností extrakorporální litotrypse a ureteroskopie při primární terapii ureterolitiázy dolní třetiny ureteru	776
<i>Pešl M.</i> viz <i>Babjuk M.</i>	
<i>Pešl M.</i> viz <i>Macek P.</i>	
<i>Pešl M.</i> viz <i>Soukup V.</i>	
<i>Pešl M.</i> viz <i>Šafařík L.</i>	
<i>Pintér M., Pintérová Kolesárová M., Drahošová M., Rejchrt S., Douda T., Tachecí I., Kopáčová M., Bureš J.:</i> Význam sérových protilátek ANCA, ASCA, ABBA u idiopatických střevních zánětů	863
<i>Pintérová Kolesárová M.</i> viz <i>Pintér M.</i>	
<i>Pirk J.</i> viz <i>Gürlich R.</i>	
<i>Pleško I.</i> viz <i>Vaňuga P.</i>	
<i>Pokorný K.</i> viz <i>Vodička J.</i>	
<i>Polák F., Lipš M., Bedřichová H., Kříž P., Pařízek A.:</i> Užití trombelastografie při hodnocení koagulace u žen s fyziologicky a patologicky probíhajícími těhotenstvími	396
<i>Pura M.</i> viz <i>Vaňuga P.</i>	
<i>Pyšová I.</i> viz <i>Nohýnková E.</i>	
<i>Rádíková Z.</i> viz <i>Macho L.</i>	
<i>Radová L.</i> viz <i>Kopřiva F.</i>	
<i>Radvanský J.</i> viz <i>Dadová K.</i>	
<i>Rejchrt S.</i> viz <i>Pintér M.</i>	
<i>Roubíček T., Křemen J., Bláha J., Matias M., Kopecký P., Rulišek J., Anderlová K., Božanská L., Mráz M., Chassin L. J., Hovorka R., Svačina Š., Haluzík M.:</i> Pilotní studie pro srovnání počítačového algoritmu s variabilním intervalem měření glykémie a standardního protokolu pro intenzivní inzulinovou terapii v peri- a pooperačním období u kardiochirurgických pacientů	868
<i>Rovenský J.</i> viz <i>Macho L.</i>	
<i>Rulišek J.</i> viz <i>Roubíček T.</i>	
<i>Ryska M.</i> viz <i>Gürlich R.</i>	
<i>Samlík J.</i> viz <i>Kolek M.</i>	
<i>Sedláček J.</i> viz <i>Ditě Z.</i>	
<i>Sedláček J.</i> viz <i>Kočvara R.</i>	
<i>Sedláček J.</i> viz <i>Macek P.</i>	
<i>Sedlák P.</i> viz <i>Čížmář I.</i>	
<i>Sepši M., Kozák M., Trčka P., Křivan L., Vlašínová J., Kýr M.:</i> Analýza vlivu cirkadiálního rytmu na turbulenci srdeční frekvence u pacientů s poinfarktovou dysfunkcí levé srdeční komory	712
<i>Schmiedbergerová R.</i> viz <i>Vojáčková N.</i>	
<i>Schreib P.</i> viz <i>Vítek L.</i>	
<i>Sixta B.</i> viz <i>Gürlich R.</i>	
<i>Skácel Z.</i> viz <i>Marel M.</i>	
<i>Skalský I.</i> viz <i>Gürlich R.</i>	
<i>Slabý A.</i> viz <i>Žák A.</i>	
<i>Slabý K.</i> viz <i>Dadová K.</i>	
<i>Slanař O., Draždáková M., Babiárová K., Pechandová K., Buzková H., Perlík F., Zima T.:</i> Genotypizace cytochromu P450 2D6 a 2C19	708
<i>Smítková H.</i> viz <i>Dadová K.</i>	
<i>Snopková S.</i> viz <i>Matyášková M.</i>	
<i>Sobotka R., Kočvara R.:</i> Dlouhodobé výsledky uretroplastik s použitím bukální sliznice v různých modifikacích	781
<i>Soukup V., Babjuk M., Dušková J., Pešl M., Szakácssová M., Zámečník L., Dvořáček J.:</i> P53 pozitivita v nenádorové sliznici u pacientů s povrchovým uroteliálním karcinomem močového měchýře	63
<i>Soukup V.</i> viz <i>Babjuk M.</i>	
<i>Soukup V.</i> viz <i>Macek P.</i>	
<i>Staněk Z.</i> viz <i>Kočvara R.</i>	
<i>Staňková B.</i> viz <i>Vítek L.</i>	
<i>Staňková B.</i> viz <i>Žák A.</i>	
<i>Stárka L.</i> viz <i>Dušková M.</i>	
<i>Stolz J.</i> viz <i>Macek P.</i>	
<i>Stolz J.</i> viz <i>Šafařík L.</i>	
<i>Stránská P.</i> viz <i>Marel M.</i>	
<i>Stránský P.</i> viz <i>Eret V.</i>	
<i>Straub J.</i> viz <i>Mecl J.</i>	
<i>Svačina Š.</i> viz <i>Roubíček T.</i>	
<i>Szakácssová M.</i> viz <i>Soukup V.</i>	
<i>Szakácssová M.</i> viz <i>Babjuk M.</i>	
<i>Szotkowská J.</i> viz <i>Kopřiva F.</i>	
<i>Šafařík L., Novák K., Stolz J., M., Zlatohlávek J., Pešl M., Babjuk M., Pavlík I., Hanuš T., Dvořáček J.:</i> Detekce karcinomu prostaty transrektální ultrasonograficky cílenou biopsií na Urologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze: Analýza 1464 pozorování	788
<i>Šafařík L.</i> viz <i>Babjuk M.</i>	
<i>Šafařík L.</i> viz <i>Macek P.</i>	
<i>Šebková M.</i> viz <i>Vojáčková N.</i>	
<i>Škarda J.</i> viz <i>Dráč P.</i>	
<i>Šmerhovský Z.</i> viz <i>Záleský M.</i>	
<i>Šterzl I., Hrdá P., Matucha P., Vavřejnová V., Vondra K., Zamrazil V.:</i> Polyglandulární aktivace autoimunity jako projev subklinických endokrinopatií	256
<i>Šterzl I.</i> viz <i>Hrdá P.</i>	
<i>Šterzl I.</i> viz <i>Vondra K.</i>	
<i>Štěpán J.</i> viz <i>Zamrazilová H.</i>	
<i>Špičák J.</i> viz <i>Gürlich R.</i>	
<i>Špička I.</i> viz <i>Mecl J.</i>	
<i>Šváb J.</i> viz <i>Krška Z.</i>	
<i>Švestka T.</i> viz <i>Těnaiová J.</i>	
<i>Tachecí I.</i> viz <i>Pintér M.</i>	
<i>Těnaiová J., Tüma L., Hrubant K., Brůha R., Švestka T., Novotný A., Petrtyl J., Jirásek V., Urbánek P., Lukáš K.:</i> Výskyt hiátové hernie v běžné endoskopické praxi	74

Tichý T. viz Dráč P.
 Tolarová V. viz Nohýnková E.
 Trčka P. viz Sepší M.
 Trnka L., Wallenfels J.: Jak pokračovat v dalším zdolávání tuberkulózy u nás? 351
 Tůma L. viz Těnaiová J.
 Tůmová P. viz Nohýnková E.
 Tvrzická E. viz Žák A.
 Urban M. viz Záleský M.
 Urbánek P. viz Těnaiová J.
 Ůrge T. viz Eret V.
 Váňa S. viz Hrdá P.
 Vaňuga P., Pura M., Pleško I., Ondrušová M.: Incidencia zhubných nádorů štítné žlázy v Slovenskej republike: viacročné skúsenosti z jedného pracoviska v kontexte celoslovenských údajov 148
 Vařeška P. viz Bartůněk P.
 Vášová I. viz Janíková–Obořilová A.
 Vavrejnová V. viz Šterzl I.
 Vavrejnová V. viz Zamrazil V.
 Vávrová L. viz Žák A.
 Vecka M. viz Žák A.
 Veiser T. viz Bartůněk P.
 Vík V. viz Záleský M.
 Vigaš M. viz Macho L.
 Vítek L., Leniček M., Zelenka J., Kalousová M., Staňková B., Novotný L., Schreib P., Zima T., Žák A.: Vztah mezi dietním příjmem alkoholu a některými metabolickými a kardiovaskulárními rizikovými faktory u zdravých mužů 367
 Vítek L., Leniček M., Zelenka J., Kalousová M., Staňková B., Novotný L., Schreib P., Zima T., Žák A.: Vztah mezi dietním příjmem alkoholu a některými metabolickými a kardiovaskulárními rizikovými faktory u zdravých mužů – erratum 641
 Vitouš A. viz Hobstová J.
 Vlašínová J. viz Sepší M.
 Vodička J., Pokorný K., Matoušek P., Dejdar D., Chalupa J.: Chirurgická a punkční dilatační tracheostomie – retrospektivní studie 546
 Vojáčková N., Šebková M., Schmiedbergerová R., Hercogová J.: Soubor nemocných s lymfédémem sledovaných v Lymfologickém centru Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a FN Na Bulovce Praha v letech 2000–2005. Retrospektivní analýza 57
 Vondra K., Bendlová B., Šterzl I., Vrbíková J., Zamrazil V.: Diabetes mellitus dospělých diabetiků 1. typu v závislosti na přítomné autoimunitní tyroiditidě vykazuje imunologické, funkční a klinické odlišnosti 267
 Vondra K. viz Šterzl I.
 Vrablík M. viz Žižka Z.
 Vrbíková J. viz Vondra K.
 Wagenknecht M., Hainer V., Kunešová M., Bellisle F., Pařízková J., Braunerová R., Hill M., Lajka J.: Vztahy mezi faktory „Dotazníku jídelních zvyklostí“, socioekonomickým stavem, antropometrickými ukazateli akumulace tuku a zdravotními riziky u české populace 284
 Wallenfels J. viz Trnka L.
 Zachoval R. viz Záleský M.
 Záleský M., Zachoval R., Šmerhovský Z., Lukeš M., Heráček J., Vík V., Klemenc V., Urban M.: Možnosti stanovení lokální rozsahu karcinomu prostaty před plánovanou radikální léčbou: prospektivní studie 793
 Zámečník L., Hanuš T., Pavlík I.: Syndrom bolestivého měchýře u intersticiální cystitidy: závislost mezi příznaky, endoskopickým nálezem, biopsií a léčbou 801
 Zámečník L. viz Soukup V.
 Zamrazil V., Čerňovská J., Bílek R., Dvořáková M., Němeček J., Vavrejnová V., Zamrazilová H.: Hodnocení výsledků jediné profylaxe v České republice 262
 Zamrazil V. viz Šterzl I.
 Zamrazil V. viz Vondra K.
 Zamrazilová H., Hainer V., Černá M., Kunešová M., Braunerová R., Štěpán J., Nedvídková J., Hill M., Pařízková J.: Vliv časné postnatální výživy u předčasně narozených dětí na jejich antropometrické a hormonální charakteristiky ve věku 10 let 278
 Zamrazilová H. viz Zamrazil V.
 Zápalka M. viz Kopřiva F.
 Zelenka J. viz Vítek L.
 Zeman M. viz Žák A.
 Zima T. viz Mecl J.
 Zima T. viz Slanař O.
 Zima T. viz Vítek L.
 Zlatohlávek J. viz Šafařík L.
 Žák A., Vecka M., Tvrzická E., Jáchymová M., Dušejovská M., Janíková L., Staňková B., Vávrová L., Kodydková J., Zeman M.:

Složení esterifikovaných mastných kyselin a lipoperoxidace u metabolického syndromu 484
 Žák A., Vecka M., Tvrzická E., Jáchymová M., Janíková L., Staňková B., Slabý A., Zeman M.: Faktory ovlivňující ukazatele homeostázy cholesterolu u metabolického syndromu 357
 Žák A. viz Vítek L.
 Žižka Z., Fait T., Vrablík M.: Změny hladin inhibitoru aktivace plazminogenu (PAI-1) v průběhu estrogenní substituční terapie 874

KAZUISTIKA

Andrášová A., Buřka V., Jirmář R., Gregor P.: Tachykardií indukovaná kardiomyopatie 878
 Aster V. viz Rozsypal H.
 Bakhtary A. viz Olosová A.
 Bělohávek J. viz Svobodová I.
 Blažek B. viz Svobodová D.
 Buřka V. viz Andrášová A.
 Čáp R. viz Lochman P.
 Čuřík R. viz Svobodová D.
 Dobeš D. viz Lochman P.
 Gregor P. viz Andrášová A.
 Grünfeldová H. viz Svobodová I.
 Horová B. viz Rozsypal H.
 Jirmář R. viz Andrášová A.
 Kabeláč K. viz Lochman P.
 Karmazín V. viz Wiendl M.
 Kautznerová D. viz Wiendl M.
 Kettner J. viz Wiendl M.
 Klvaňa P. viz Svobodová D.
 Křížová B., Šochman J.: Opakovaná trombóza mechanické chlopenní náhrady 882
 Kubát K.: Mohou moderní infuzní roztoky způsobit závažný rozvrat vnitřního prostředí organismu? 551
 Láryšová I. viz Olosová A.
 Linhart A. viz Svobodová I.
 Lochman P., Kabeláč K., Pospíšil I., Dobeš D., Čáp R.: Klostridiová sepe a plynatá sněť břišní stěny po cholecystektomii 614
 Malíková H., Míková B.: Abdominální tuberkulóza v CT obrazu 557
 Marek T. viz Wiendl M.
 Míková B. viz Malíková H.
 Olosová A., Láryšová I., Zaoral T., Bakhtary A.: Paracetamol u dětí – nejen lék, ale i jed 401
 Pospíšil I. viz Lochman P.
 Rozsypal H., Aster V., Staňková M., Horová B.: Infekce bakterií *Rhodococcus equi* u osob infikovaných virem lidské imunodeficiencie (HIV) 163
 Slaný J. viz Svobodová D.
 Svobodová D., Slaný J., Klvaňa P., Blažek B., Čuřík R.: Neobvyklá komplikace akutní lymfoblastické leukémie u dětských pacientů 77
 Svobodová I., Bělohávek J., Grünfeldová H., Linhart A.: Indikace k uzávěru perzistujícího foramen ovale u nemocné s plicní hypertenzí a proběhlou paradoxní embolizací 407
 Staňková M. viz Rozsypal H.
 Šochman J. viz Křížová B.
 Wiendl M., Kettner J., Marek T., Karmazín V., Kautznerová D.: Stresová kardiomyopatie 512
 Zaoral T. viz Olosová A.

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Brdička R., Černý V.: O genetické vzdálenosti 955
 Brožová J. viz Csémy L.
 Csémy L., Nešpor K., Brožová J.: Delirium tremens v České republice: strmý vzestup 82
 Černý V. viz Brdička R.
 Chvála V.: Co s psychosomatikou? 83
 Nešpor K. viz Csémy L.
 Staňková M.: Dvacet pět let od zveřejnění první zprávy o nové nozologické jednotce AIDS 508

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

Jerie P.: Doškolení dříve a dnes – 50 let od prvního kardiologického kurzu v Krči (ÚCHOK) 84
 Hájek M.: Ohlédnutí za významnou osobností 617
 Hlaváčková L.: Arnold Pick – přednosta Německé psychiatrické kliniky v Praze 411
 John C.: Ke dvacátému výročí úmrtí prof. MUDr. Karla Rašky, DrSc. 886

Ke dvacátému výročí úmrtí prof. MUDr. Karla Rašky, DrSc. –
erratum 964
Lukáš K.: Tucet eponymů (+1) 413
Nádvorník P. viz *Novák Z.*
Novák Z., Nádvorník P.: K 70. výročí zakladatele fyziologie mozku
a nositele Nobelovy ceny I. P. Pavlova 1849–1936,
jeho myšlenky a objevy 172
Pacovský V.: Univerzita třetího věku – dvacetileté zkušenosti
1. LF UK v Praze 718
Táborský J., Tošovský J.: Historie vzniku a výstavby budovy
současné II. chirurgické kliniky 1. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze 658
Schreiber V.: Kusé vzpomínky na Štěpánskou ulici 297
Tomíček D.: Historicko-medicínská výročí v roce 2007 168
Tošovský J. viz *Táborský J.*
Vlček P.: Radioizotopové oddělení v Motole – jak šel čas 297
Vonka V.: Vzpomínka na profesora MUDr. Jiřího Kaňku, DrSc. 618

KOMENTÁŘE

Bartůňková J.: K článku M. Kudlové et al. „Kardiologické
operace a jejich vliv na sérovou hladinu protizánětlivého
cytokinu interleukinu-10“ 55
Gregor P.: K článku autorů Wiendl M., Kettner J., Marek T.,
Karmazín V., Kautznerová D. „Stresová kardiomyopatie“ 516
Homolka J.: K článku autorů L. Trnka, J. Wallenfels „Jak pokračovat
v dalším zdolávání tuberkulózy u nás“ 355
Honzák R.: K článku autorů Hruška I., Filip S. „Kmenové buňky,
buněčná terapie a etické problémy medicíny“ 443
Chalupa P.: K článku E. David G. McIntosh „New Antibiotics,
efflux pumps and overcoming resistance“ 107
Chochola M.: K článku autorů Vojáčková N. Šebková M.,
Schmiedbergerová R., Hercogová J. „Soubor nemocných
s lymfédémem sledovaných v Lymfologickém centru
Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a FN Na Bulovce Praha
v letech 2000–2005 Retrospektivní analýza“ 61
Jiráček R.: K článku R. Příkrýla „Poruchy kognitivních funkcí
u pacientů s diabetes mellitus“ 438
Lindner J.: K článku autorů Kolek M. a Brát R. „Efekt chirurgické
léčby fibrilace síní na dosažení a udržení sinusového rytmu
u nemocných podstupujících sdružený kardiologický
výkon–krátkodobé výsledky“ 392
Miovský M.: K článku autorů Hobstová J., Vitouš A. „Infekční
komplikace uživatelů drog v České republice“ – *Některé souvislosti
mezi faktory ovlivňujícími šíření infekčních onemocnění u problémových
uživatelů drog a efektivitou léčby těchto onemocnění* 141
Novák I.: Ke kazuistice autorů Olosová A., Láryšová I., Zaoral T.,
Bakhtary A. „Paracetamol u dětí nejen lék, ale i jed“ 405
Starý J.: K článku autorů Svobodová D., Slaný J., Klvaňa P.,
Blažek B., Čuřík R. „Neobvyklá komplikace akutní
lymfoblastické leukémie u dětských pacientů“ 80
Táborský M.: K práci autorů Kolek M., Brát R. „Efekt chirurgické
léčby fibrilace síní na dosažení a udržení sinusového rytmu
u nemocných podstupujících sdružený kardiologický výkon –
krátkodobé výsledky“ 394
Trněný M.: K článku autorů Janíková-Obořilová A. et al. „Praktické
aspekty a reálný klinický význam sledování t(14;18) v periferní krvi
pacientů s folikulárním lymfomem“ – *Molekulárně biologická remise
u nemocných s folikulárním lymfomem – jaký je její význam?* 381
Zamrazil M.: K článku autorů Vaňuga P., Pura M., Pleško I.,
Ondrušová M. „Incidencia zhubných nádorov štítnej žľazy
v Slovenskej republike: viaceročné skúsenosti
z jedného pracoviska v kontexte celoslovenských údajov“ 153
Zvěřina E.: K článku autorů A. Hejčl et al. „Dekompresivní
kraniotomie v léčbě posttraumatického edému mozku
a přínos nových monitorovacích metod“ 312

VYBRANÉ SOUHRNY (Čáp P.)

Ahmed, A. R., Spigelman, Z., Cavacini, L. A., Posner, M. R.:
Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous
immune globulin 620
Al-Chalabi T., Heneghan M. A.: Remission in autoimmune hepatitis:
what is it, and can it ever be achieved? 662
Boivin, D., Blanchette, M., Barrette, S. et al.: Inhibition of cancer
cell proliferation and suppression of TNF-induced activation
of NFκappaB by edible berry juice 721
Čtyřsložková vakcína proti HPV k ochraně vysokého stupně
cervikálních lézí 887
Einhorn, L. H. et al.: Vysokodávkovaná chemoterapie a záchrana
kmenovými buňkami u metastatických germinálních tumorů 888

Eskes, T., Haanen, C.: Why do women live longer than men? 722
Ford, E. S. et al.: Objasnění poklesu úmrtí na ischemickou chorobu
srdeční v USA v letech 1980–2000 888
Holgate, S. T., Polosa, R.: The mechanisms, diagnosis,
and management of severe asthma in adults 620
Lachmann, H. J. et al.: Vývoj a závěry u systémové amyloidózy 887
Lima, J. J., Zhang, S., Grant, A. et al.: Influence
of leukotriene pathway polymorphisms on response
to montelukast in asthma 722
Litonjua, A. A., Weiss, S. T.: Is vitamin D deficiency to blame
for the asthma epidemic? 961
Maintz L., Novak N.: Histamine and histamine intolerance 663
Meggitt, S. J. et al.: Léčba těžké atopické dermatitidy dospělých
azathioprimem 621
Mizoguchi, E.: Chitinase 3-like-1 exacerbates intestinal inflammation
by enhancing bacterial adhesion and invasion in colonic
epithelial cells 721
Mizoguchi, E., Orihara, K., Hamasaki, S. et al.: Association
between toll-like receptors and the extent and severity of coronary
artery disease in patients with stable angina 722
Murray, C. J.: Towards good practice for health statistics: lessons
from the Millennium Development Goal health indicators 621
Palareti, G., Cosmi, B., Legnani, C. et al.: D-dimer testing
to determine the duration of anticoagulation therapy 622
Pettersson, A. et al.: Vhodný věk pro orchiopexi
u nesestoupných varlat 887
Piquer-Gibert, M., Plaza-Martín, A., Martorell-Aragonés, A. et al.:
Recommendations for administering the triple viral vaccine and
antiinfluenza vaccine in patients with egg allergy 962
Robroeks, C. M., van de Kant, K. D., Jöbsis, Q. et al.: Exhaled
nitric oxide and biomarkers in exhaled breath condensate indicate
the presence, severity and control of childhood asthma 962
Steele R. J., Lane D. P. p53 in cancer: a paradigm for modern
management of cancer 663
Strine, T. W., Balluz, L. S., Ford, E. S.: The Associations between
Smoking, Physical Inactivity, Obesity, and Asthma Severity
in the General US Population 961
Sutherland, T. J., Taylor, D. R., Sears, M. R. et al.: Association
between exhaled nitric oxide and systemic inflammatory markers ... 961
*Tirosh A., Mandel D., Mimouni F. B., Zimlichman E., Shochat T.,
Kochba I.*: Autoimmune diseases in asthma 662
Vousden K. H., Lane D. P.: p53 in health and disease 663

SJEZDY

Barták P.: Drobnosti ze 68. výroční schůze Společnosti
pro investigativní dermatologii (SID) 960
Beran J.: Výuka humanitních věd na lékařských fakultách
v České republice 560
VII. sympozium lékařských fakult v České republice 174
Brdička R.: Biobanking and Biorepositories 2006 664
Brdička R.: Human Genome Meeting a Human Genome Variation
and Pharmacogenetics 2007 889
Brdička R.: Public Health Genomics European Network 421
Brdička R.: Výjimečnost genetického testování a jeho nálezů –
genetických informací a také trochu zpráva z jednání organizace
PHGEN – Public Health Gen(eti/omi)cs 518
Králíková E., Štěpánková L., Tomášková I.: Co nového ve výzkumu
nikotinu a tabáku? 87
Králíková E., Štěpánková L., Zajak J.: 8. konference
Evropské společnosti pro výzkum nikotinu a tabáku 958
Králíková E., Sochor O., Světlák M.: „Pomoci kuřákům přestat“ –
9. konference Society for Research on Nicotine
and Tobacco Europe 723
Machová Poláková K.: Ohlédnutí za 12. ročníkem kongresu
Evropské hematologické asociace 88
Malinová M.: eHealth 2006 – vize a realita českého elektronického
zdravnictví 887
Sochor O. viz *Králíková E.*
Štěpánková L. viz *Králíková E.*
Sucharda P.: Obezitologie 2006 175
Světlák M. viz *Králíková E.*
Tomášková I. viz *Králíková E.*
Zajak J. viz *Králíková E.*

DOPISY REDAKCI

Pohunek P. a kol.: Poznámky k článku autorů Nekl R., Mocková A.,
Bierhanzlová J., Kutilová J. „Mekoniový ileus jako první příznak
cystické fibrózy u novorozence“ (, 2006, 145, s. 671–672) 114

Doležel Z.: Moschowitza nebo Moschowitza purpura? 890
 Gut J.: Moschowitza nebo Moschowitza? 173
 Horák J.: Eli Moschowitza 420
 Křížek G. O.: Ohlédnutí se za anatomii po více než 50 letech 418

OSOBNÍ ZPRÁVY

Docent RNDr. PhMr. Ivo Janků DrSc. nás opustil
 (Perlík F., Geršl V.) 665
 K osmdesátinám prof. MUDr. Ladislava Chrobáka, CSc.
 (Indrák K.) 423
 K osmdesátým narozeninám prof. MUDr. Jiřího Duchoně, DrSc.
 (Matouš B.) 661
 K šedesátinám prof. MUDr. Karla Indráka, DrSc. (Chrobák L.) 963
 „Máme rádi Zvěřinu“ (Blahoš J.) 176
 MUDr. Pavel Jerie osmdesátiletý (Ulrich J.) 891
 Odešel prof. MUDr. Jan Němec, DrSc. (Vlček P.) 626
 Primář MUDr. Antonín Martínek pětadesátinám (Ošťádal B.) 727
 Profesor MUDr. Jan Švihovec, DrSc. – 70 let 520
 Profesor MUDr. Hanuš Kraus, DrSc. 1928–2006 – in memoriam
 (Otrádovec J., Diblík P.) 90
 Prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc. – 60 let
 (Svačina Š., Sucharda P.) 728
 Prof. MUDr. Pavel Barták, CSc. slaví osmdesátku
 (Arenberger P.) 725
 Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc. (spolupracovníci) 625
 Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc. – 70 let
 (Svačina Š., Sucharda P.) 805
 Prof. MUDr. Petru Goetzovi, CSc. k 70. narozeninám
 (Koutecký J.) 726
 Za doc. MUDr. René Tomáškem, CSc. (spolupracovníci) 86
 Za prof. MUDr. et RNDr. h.c. Emanuelem Vlčkem, DrSc.
 (Čihák R., Grim M.) 176

ZPRÁVY

Antimikrobiální peptidy nejsou jen antimikrobiální (Barták P.) 556
 Co v prevenci problémů působených alkoholem pomáhá a co ne
 (Nešpor K.) 250
 Česká společnost intenzivní medicíny (Černý V.) 729
 Deštníková ochrana DNA keratinocytů (P. Barták) 885
 Fotodynamické léčení akné bez fotosenzitizéru (Barták P.) 76, 197
 Glykosylace jako významný regulátor smrti (Barták P.) 787
 Hranice tkáň – vzduch (Barták P.) 541
 Imunomodulační úloha adrenokortikotropního hormonu
 (Barták P.) 444
 Informace pro praxi na jednom místě (šab) 623
 Je mutace fillagrinu cestou k řešení patogenezy
 atopické dermatitidy? (Barták P.) 56
 Již za několik korun lze spolehlivě získat kožní rakovinu
 (Barták P.) 921
 Kompletní certifikaci získala první fakultní nemocnice
 v České republice (Hauserová D.) 623
 Kosmetická syntéza kolagenu (Barták P.) 661
 Krevní tlak a BMI (Barták P.) 496
 Léčení vulvárního sklerotického lichenu (Barták P.) 616
 MHC peptidy v interakci s dendritickými buňkami
 Nejen biochemické, ale také mechanické vlastnosti
 epidermální bariéry jsou významné (Barták P.) 158
 Nejen obrana je pracovní náplň defenzinů (Barták P.) 532
 Nimesulid (tisková zpráva) 890
 Nové externum spojující účinnou hydrataci, antibakteriální
 a imunosupresivní efekt (Barták P.) 616
 Nové účinné metody léčení blokátory TNF ukazují
 svou negativní tvář (Barták P.) 724
 Nový pohled na patogenezi atopické dermatitidy (P. Barták) 857
 Ochránci zdraví chválili zástupce 147 zemí za konferenci
 o kontrole tabáku (Králiková E.) 729
 Pojistka T-buněk a nebezpečí autoimunity při jejich deregulaci
 (Barták P.) 800
 Prevence nádorových onemocnění a obezity (ČLS JEP) 652
 Projekt Kulatý stůl k budoucnosti financování zdravotnictví
 v České republice (ts) 836
 Prudké zvýšení spotřeby alkoholu v České republice
 v roce 2005 (Nešpor K.) 350
 Průnik nanoparticulí do živé kůže (P. Barták) 881
 Reverzní transmigrace dendritických buněk lymfatickými
 endoteliemi (Barták P.) 944
 Signalizace na celulárních membránách (Barták P.) 944
 Spolek lékařů českých v Praze v březnu
 (Kvasnička J., Kölbl F.) II. obálka č. 1

Spolek lékařů českých v Praze v dubnu (Kvasnička J., Kölbl F.) 301
 Spolek lékařů českých v Praze v květnu a v červnu
 (Kvasnička J., Kölbl F.) 422
 Spolek lékařů českých v Praze v září a říjnu
 (Kvasnička J., Grim M.) 666, 731
 Spolek lékařů českých v Praze v listopadu a prosinci
 (Kvasnička J., Grim M.) 816
 Spolek lékařů českých v Praze v lednu a únoru 2008
 (Kvasnička J., Grim M.) II. obálka č. 12
 Světová zdravotnická organizace o alkoholu v roce 2007
 (Nešpor K.) 792
 Tekutá droga (Nešpor K.) 143
 Transkutánní terapie v onkologii (Barták P.) 556
 Trojrozměrný popis funkce mazové žlázy ve folikulu (Barták P.) 933
 V Irsku byla pozastavena registrace léčivých přípravků
 s obsahem nimesulidu určených pro celkové podání
 (Jirsová E.) 623
 Vrásky a kouření (Barták P.) 622
 Výstava anatomických ilustrací (Grim M.) 757
 Význam stresu pro kožní patologie i biologii (Barták P.) 73
 Žírná buňka v alergii (Barták P.) 622

KNIHY

Adam, Z., Vorlíček, J. et al.: Hematologie pro praktické lékaře
 (Petrášek J.) 356
 Barrett, L., Dunbar, R., Lycett, J.: Evoluční psychologie člověka
 (Vymětal J.) 646
 Blahoš J., Zamrazil V. (ed.): Endokrinologie – interdisciplinární obor
 (Schreiber V.) 302
 Boguszaková, J., Pitrová, Š., Růžičková E.: Akutní stavy
 v oftalmologii (Petrášek J.) 67
 Camm, A. J., Lüscher, Th. F., Serruys, P. W. (eds.): The ESC
 Textbook of Cardiovascular Medicine (Jerie P.) 957
 Čech, E., Hájek, Z., Maršál, K. et al.: Porodnictví (Bouda J.) 81
 Čermák, A., Pacík, D.: Inkontinence moči (Petrášek J.) 450
 Evropská rada pro resuscitaci: Kapesní vydání doporučených postupů
 v resuscitaci 2005 (Petrášek J.) 177
 Haškovcová, H.: Informovaný souhlas – proč a jak? (Petrášek J.) 877
 Hendl, J.: Kvalitativní výzkum. Základní metody a aplikace
 (Mařatka Z.) 328
 Hendl, J.: Kvalitativní výzkum – základní metody a aplikace
 (Vymětal J.) 34
 Charvát, F., Markalous, B. et al.: Zobrazení hlavy, Metodika
 vyšetřování, anatomie, patologie, klinika (Blahoš J.) 320
 Chrobák, L. et al.: Propedeutika vnitřního lékařství
 (Ščudla V.) XVI (č. 6)
 Jedličková, A.: Systémové mykózy (Petrášek J.) 400
 Kalita, Z. et al.: Akutní cévní mozkové příhody (Petrášek J.) 336
 Kasalický, M.: Tubulizace žaludku – Chirurgická léčba obezity
 (Svačina Š.) 720
 Klener, P. et al.: Vnitřní lékařství (Pacovský V.) 178
 Klener, P. et al.: Vnitřní lékařství (Pačes V.) 204
 Kršek, M., Hána, V. et al.: Cushingův syndrom (Petrášek J.) 44
 Křížová, E.: Proměna lékařské profese z pohledu sociologie
 (Kálvač Z.) 426
 Lacigová, S., Čechurová, D., Jankovec, Z. et al.: Diagnostika a léčba
 syndromu diabetické nohy pro praxi (Petrášek J.) 101
 Linhartová, V.: Praktická komunikace v medicíně pro mediky lékaře
 a ošetřující personál (Petrášek J.) 300
 Lochmann, O.: Antimikrobní terapie v praxi (Petrášek J.) 131
 Meško, D., Katuščák, D., Findra, J. et al.: Akademická příručka
 (Petrášek J.) 537
 Nicholls, A., Wilson, I.: Perioperative medicine: Managing surgical
 patients with medical problems (Petrášek J.) 62
 Petrů, V., Krčmová, I.: Anafylaktická reakce (Petrášek J.) 302
 Rokyta, R. (hlavní ed.), Kršiak, M., Kozák, J. (eds.): Bolest,
 monografie algeziologie (Vizek M.) 171
 Rovenský, J. et al.: Revmatologický výkladový slovník
 (Valešová M.) 261
 Říčan, P.: Psychologie osobnosti (obor v pohybu) (Vymětal J.) 908
 Schauenburg, H., Hofmann, B. (Hrsg.): Psychoterapie
 der Depression (Vymětal J.) 627
 Stieglitz, R. D., Baumann, U., Perrez, M.: Fallbuch zur Klinischen
 Psychologie und Psychotherapie (Vymětal J.) 730
 Stone L., Lurquin P. F., Cavalli-Sforza L. L.: Genes, Culture,
 and Human Evolution. A synthesis (Brdička R.) 915
 Svačina, Š.: Hypertenze při obezitě a diabetu (Petrášek J.) 439
 Šváb, J.: Náhle příhody břišní (Petrášek J.) 873
 Tate, P.: Příručka komunikace pro lékaře – jak získat důvěru pacienta
 (Vymětal J.) 924

Topinková, E.: Obrazový atlas chorobných stavů. Diferenciální diagnostika (<i>Bartůněk P.</i>)	143
Trendy soudobé diabetologie – svazek jedenáctý (poř. Pelikánová T.) (<i>Petrášek J.</i>)	867
Zbořil, V. et al.: Imunosupresiva v léčbě idiopatických střevních zánětů (<i>Hrubant K.</i>)	521

LAUREÁTI NOBELOVY CENY

<i>Bartůněk P.</i> : Z historie udělení Nobelovy ceny	91
<i>Beran A.</i> : Ivan Petrovič Pavlov	179
<i>Černý K.</i> : Frederick Grant Banting a John James Richard Macleod	630, 631
<i>Černý K.</i> : Willem Einthoven	667
<i>Dítě P.</i> : Sedmdesát let od úmrtí muže, který patří mezi tvůrce fyziologie trávicího traktu	180
<i>Hlaváčková L.</i> : Julius Wagner-Jauregg	732
<i>Hlaváčková L.</i> : Karl Landsteiner	824
<i>Hlaváčková L.</i> : Otto Heinrich Warburg	892
<i>Homolka J.</i> : Význam objevu Roberta Kocha	304
<i>Kittnar O.</i> : Vynálezce elektrokardiografu	667
<i>John C.</i> : Emil Adolf von Behring	91
<i>John C.</i> : Ilja Iljič Mečnikov	427
<i>John C.</i> : Jules Jean Baptiste Vincent Bordet	566
<i>John C.</i> : K objevu E. A. Behringa	92
<i>John C.</i> : Paul Ehrlich	522
<i>John C.</i> : Robert Koch	303
<i>Lokaj J.</i> : Ehrlichův vtisk v imunologii	523
<i>Lokaj J.</i> : Komplement – starobylý pilíř imunitního systému	567
<i>Lokaj J.</i> : Mečnikovské inspirace	428
<i>Mášová H.</i> : Sherrington, Sir Charles Scott a Edgar Douglas Adrian	967
<i>Škrha J.</i> : Od objevu inzulínu k Nobelově ceně a ještě dále	631

OBRAZOVÁ PŘÍLOHA

Emil Adolf von Behring	3. strana obálky č. 1
------------------------	-----------------------

Frederick Grant Banting	3. strana obálky č. 7
Ilja Iljič Mečnikov	3. strana obálky č. 4
Ivan Petrovič Pavlov	3. strana obálky č. 2
Jules Jean Baptiste Vincent Bordet	3. strana obálky č. 6
Julius Wagner-Jauregg	3. strana obálky č. 9
Karl Landsteiner	3. strana obálky č. 10
Otto Heinrich Warburg	3. strana obálky č. 11
Paul Ehrlich	3. strana obálky č. 5
Robert Koch	3. strana obálky č. 3
Sherrington, Sir Charles Scott a Edgar Douglas Adrian	3. strana obálky č. 12
Willem Einthoven	3. strana obálky č. 8

CITÁTY

Bělinskij V. G.	968
Benchley R.	524
Da Vinci L.	732
Dreiser T.	92
Guizot G.	180
Komenský J. A.	666
Mičurin I. V.	632
Philips W.	824
Plautus T. M.	568
Václavek B.	428, 892
Vauvenargues J.	304

PŘÍLOHY

Abstrakta – Neodkladné stavy v gastroenterologii. Pražský podzimní pracovní gastroenterologický den 12. října 2006	I–VIII (č. 1)
<i>Vavřková H., Soška V., Rosolová H., Češka R., Cífková R., Freiburger T., Piňha J., Poledne R., Štulc T., Urbanová Z., Vráblík M.</i> : Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti vypracované výborem české společnosti pro aterosklerózu	I–XV (č. 8)
Sto čtyřicet pět let Spolku lékařů českých v Praze	I–XLVIII (č. 8)
Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých	564, 628, 822, 965

VĚCNÝ REJSTŘÍK

A					
ABBA	863	cytochrom P450	708	G	
abdominální tuberkulóza	557	cytokiny	210	GABA _A	223
abnormální aktivita jazyka	677	Č		gastroezofageální reflux	77
acetazolamid	858	časná detekce	736	gastrointestinální komplikace	934
acidobazická rovnováha	551	čistá gonadální dysgeneze	215	gen	240
<i>Acinetobacter baumannii</i>	102	D		genetická epidemiologie	343
adalimumab	922	databáze dědičných znaků	571	genetická informace	466
adenokarcinom	474, 928	Deflux®	817	genetické poradenství	840
adjuvantní chemoterapie	329	dekompresivní kraniektomie	307	genetické testování	840
adolescence	528	delirium tremens	82	genetika	198
agresivita mužů	699	demence	434	genom	837
agresivita a rodina	699	denzita uzlinového postižení	751	genové polymorfismy	896, 902
agresivita a stres	699	derivate moči	751	genový polymorfismus	128, 357, 484
agresivita a škola	699	detekce paraproteinu	159	gerontológia	608
agresivita a úraz	699	děložní hrdlo	939	Gilbertův syndrom	528
agresivita a vzdělání	699	děti a adolescenti	763	glukokortikoidy	922
agresivita a zdraví	699	dětská agresivita	699	glutation-S-transferáza	343
aktinoterapie	767	diabetes mellitus	434	glyceroltrinitrát	533
aktivity desaturas a elongas	484	diabetes mellitus 1. typu	267	Gravesova-Basedowova tyreotoxikóza	273
aktivní sledování	736	diabetes mellitus 2. typu	198, 227, 235	H	
akutní lymfoblastická leukémie	77	diagnostika	793, 925	hemangiom	445
alemtuzumab	578	dieta	337, 837	hematoonkologická onemocnění	586
alkohol	367	digitalis	314	hemostáza	853
alkoholová ablace	445	digitalisová kontroverze	314	hepatitida B	137
allopregnanolon	223	digoxin	314	hepatitida C	137
aminokyseliny	593	disinhibice	284	hiátová hernie	74
Amplatzerův okludér	407	diuretika	858	histologický typ	148
amylnitrit	533	DNA	466	HIV	137
ANCA	863	dobrá funkce levé komory	712	HIV infekce	163
androgenní alopecie	251	dolní dyspeptický syndrom	17	hlad	284
aneuryzma síňového septa	407	domov důchodcov	608	hodnoty	635
antibakteriální chemoprolaxe	817	doporučení	(II/ č. 6)	hodnoty tyreotropního hormonu a volného tyroxinu	262
antiborreliové protilátky	603	dospělé kmenové buňky	440	homocystein	343
antiGAD	267	dráždivý tračník	17	HPV	939
antihypertenziva	573	II. chirurgická klinika 1. LF UK		hyperbilirubinémie	528
antiIA2	267	a VFN v Praze	658	hyperglykémie	868
antimikrobiální léky	451	důstojnost	635	hypertenze	837
antropometrické parametry	278	DXA	497	hypolipidemická léčba	24
apendektomie	144	dyslipidémie	24, (II/ č. 6)	CH	
apikální ballooning	512	E		chemoprolaxe	351
apolipoprotein(a)	653	Eating Inventory	284	chemoterapie	239, 767
apolipoprotein B	(II/ č. 6)	EBV infekce	528	Chiariho síťka	407
apoptóza	466	edém mozku	307	chirurgická léčba arytmií	383, 687
artroskopie zápěstí	155	efluxní pumpa	102	chirurgická tracheostomie	546
ASCA	863	Egr-1	466	chirurgický výkon	934
asociační studie	198	echokardiografie	512	chirurgie	321
asthma bronchiale	479	ekvita	635	cholecystektomie	614
aterogenní dyslipidémie	896, 902	elektrokardiografie	846	cholesterol	337
ateroskleróza	246, 466, 837, 909	embryonální kmenové buňky	440	cholesterolová cholelitiáza	24
autoimunitní		endokrinní orbitopatie	273	chronická apendicitida	144
polyglandulární syndrom	256, 267	Endokrinologický ústav Praha	183	chronická virová hepatitida C	542
autoimunitní tyreoiditida	210, 256, 267	endoskopická transuretrální instalace	817	chronické srdeční selhání	314
autoprotilátky	256, 273	endotelin	479, 673	I	
autozomálně dominantní dědičnost	571	<i>Entamoeba dispar</i>	132	ID protein	273
autozomálně recesivní dědičnost	571	<i>Entamoeba histolytica</i>	132	IGF-1	278
B		enzymy	223	IGRA testy	351
bakteriální infekce	137	cozinofilní kationický protein	479	importované tropické infekce	115
bandáž žaludku	642	cozinofilní zánět	479	imunitní rozvrat	77
base excess	551	epidemiologie	109, 681	imunodeficience	163
BCG vakcinace	351	estrogenní substituční terapie	874	incidencia	148
bcl-2/IgH	374	ESWL	776	indikace	205
beta-blokátory	321	etika	440	indolentní karcinom prostaty	736
bioekvivalence	431	etiologie	109	infekce jater	122
bioekvivalenční studie	431	exudát kolena	292	infekční endokarditida	137
biochemické markery	367	F		infekční hepatologie	122
bioimpedance	492	faktor nekrotizující tumory- α	128	infekční mononukleóza	528
biotika	440	farmakogenetika	708	infiximab	922
body mass index (BMI)	284, 492	farmakokinetické studie	431	informed consent	840
Brinerdin	573	fibrilace síní	383, 687	inguinální lymfadenektomie	767
brukvovitá zelenina	343	fimóza	767	inhibitory TNF α	922
bukální sliznice	781	folát	343	intoxikace paracetamolem	401
buněčná terapie	440	folikulární lymfom	374	interleukin-6	48, 128
C		folikulostimulační hormon	251	interleukin-10	48
cervikální defekty	677	fotosenzibilace	451	interleukin-13	48
cévní endotel	909	foto toxicita	451	intermitentní diuretická léčba	858
civilizační choroby	503	funkce Langerhansových ostrůvků	267	intersticiální cystitida	801
Crohnova choroba	863	funkční tyreopatie	827	intersticiální brachyterapie	767
Crystepin	573	fytostanolů	337	intravenózní uživatelé drog	137
CVVH	401	fytosterolů	337	intravezikální léčba	801
cystektomie	751			inzulín	227

inzulinová rezistence	218, 251, 868	komplikace	9	porucha	434
ischemická choroba srdeční	343	miniinvasivní výkon	758	poruchy pohlavního vývoje	215
izosorbid dinitrát	533	Mirelsovo skóre	35	postnatální příjem bílkovin	278
izosorbid 5-mononitrát	533	mitochondriální dědičnost	571	poškození TFCC	155
izothiokyanát	343	mitochondriální diabetes mellitus	235	pozorné vyčkávání	736
J		mitochondriální DNA	235	prediktivní testování	840
jaterní fibróza	542	míšní stereotaxe	834	preeklampsie	396, 853
jaterní onemocnění	367	mnohočetný myelom	35, 159	prekurzory cholesterolu a fytoosterolu	357
jodový deficit	262	mobilita	608	preskripce	503
jodurie	262	MODY	227	prevence	503, 771
K		monocyty	909	primární a sekundární lymfedém	57
kandidátní geny	198	monoklonální protilátka	578	primární zhubný nádor štítné žlázy	148
kapalinová chromatografie	593	multifokalita	63	procento tělesného tuku	497
kapilární elektroforéza	593	mutace	227	procentuální zastoupení eozinofilů	
karcinom penisu	767	mužský fenotyp syndromu		s CD44 na povrchu	479
karcinom plic	343	polycystických ovaríí	251	prohormon konvertáza 1	240
karcinom prostaty	736, 771, 788, 793	mykobakterie	681	promotor	653
karcinom prsu	945	mykotická infekce	77	proopiomelanokortin	240
karcinom štítné žlázy	148	N		prostatický specifický antigen	736
kardinální riziko	321	nádor ledviny	758	protein p53	63
kardiokirurgická operace	48	nádorové onemocnění	939	proteiny	593
kardiomyopatie	512, 878	nádory	837	proteomika	586
kardiopulmonální resuscitace	538	nádory močového měchýře	746, 751	protilátky proti tyreoidální peroxidáze	827
kardiiovaskulární		náhlá srdeční smrt	712	průjem	17
onemocnění	367, 459, (II/ č. 6)	nefrektomie	758	průjmy cestovatelů	115
kardiiovaskulární riziko	874, 896, 902	neinvazivní detekce	542	předčasně narozené děti	278
klíště	603	nemalobuněčná plicní rakovina	329	převodní systém srdce	673
klostridiová sepe	614	nemalobuněčný karcinom plic	45	příčinnost	343
kmenové buňky	440	nenádorová sliznice	63	PSA éra	736
kmeny borrelií	603	neodkladná resuscitace	538	PSA recidiva	736
koagulopatie	396	nestabilita zápěstí	155	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	102
kognice	434	nested PCR	132	punkční dilatační tracheostomie	546
kognitivní poruchy	608	neurogenní dysfunkce močových cest	813	R	
kolonoskopie	950	nežádoucí účinky	708	radikální cystektomie	746
kolorektální karcinom	950	němá ischemie	846	radikální prostatektomie	793
komorbidita	284	nitráty	533	radioterapie	445
komplement	210	nitrity	533	radioimunoterapie	578
komprese	57	nitroglycerin	533	RANKL	246
konjugovaná kyselina linolová	459	nitroprusid sodný	533	<i>Rauwolfia serpentina</i>	573
kontroverze	771	nízkomolekulární látky	593	receptor	223
konzervativní léčba	813	NMDA	223	receptory PPAR	837
kritický stav	868	nozokomiální pneumonie	40	redukce hmotnosti	642
kryoablace	383, 687	NSCLC	329	refluxní ezofagitida	74
kryptogenní fibrotizující alveolitida	925	nutrice	837	refluxní choroba jícnu	74
kvalita života	503	nutriční faktory	896, 902	regulace dýchání	454
L		O		regulace genové exprese	647
laboratorní diagnostika	193	obezita	198, 240, 642	resekční léčba	474
laminektomie	445	obvod pasu	284	reserpin	573
laparoskopie	758, 806	oční sval	273	respirace	454
latentní (subklinická)		onemocnění HIV/AIDS	68	restrikce	284
tuberkulózní infekce	351	onkologický register	148	Reittův syndrom	647
laterální síly	677	oportunní skrínink	736	reumatoidná artritida	292
LDL cholesterol	(II/ č. 6)	osteoartróza	292	rezistence	681
leflunomid	922	osteolytické ložisko	35	<i>Rhodococcus equi</i>	163
leptin	240, 278	osteoporóza	198, 246	rituximab	578
leptinový receptor	240	osteoprotegerin	246	riziko cholelitiázy	24
levostranná ventrikulografie	512	oxidační stres	459, 484	rizikové skupiny	950
léčba	925	P		robotika	806
léčba sarkoidózy	922	50. výročí Endokrinologického ústavu		růstový hormon	205
léze kariézního původu	677	v Praze	189	S	
léze nekariézního původu	677	PAI-1	874	saturace žluči cholesterolem	24
lipoprotein(a)	653	pankreas	227	sekrece žlučových lipidů	24
litiáza	809	pánevní lymfadenektomie	746, 751	sekularizačný trend	148
litotripse	809	paracetamol	401	sekundární prevence	950
lymfodrenáže	57	patogeneze	109, 925	selektivní koronarografie	512
lymfom	578	patologie krevního obrazu	68	selektivní spinální embolizace	445
M		pentoxifylin	922	seniori	608
malárie	115	perkutánní extrakce konkrémentu	809	sepe	109, 597
malokluze	677	perzistující foramen ovale	407	sex hormon binding globulin (SHBG)	251
mamografický skrínink	945	péče o zdraví	635	skrínink	939
matrix metaloproteázy	45	Plasma-Lyte 148	551	složení mastných kyselin	484
maze procedura	383, 687	plazmatické lipidy	459	smíšená gonadální dysgeneze	215
MECP2 gen	647	plicní karcinom	474, 928	smykové napětí	909
mechanická chlopní náhrada	882	plicní tromboembolie	40	solidarita	635
mechanizmus pohybu	834	plynatá sněh břišní stěny	614	součinnost míchy a mozku	834
melankortinový receptor 3. typu	240	pneumochirurgie	928	spinocelulární karcinom	767
melankortinový receptor 4. typu	240	pneumonie	163	spironolaktón	858
mendlovská dědičnost	571	pneumonie po operaci	40	spotřeba alkoholu	82
mentální retardace	647	počítačová tomografie	557	srdce	673
metabolická alkalóza	551	počítačový model	788	srdceční glykosidy	314
metabolický syndrom	251, 357, 367, 459, 484	podpora zdraví	3	srdceční selhání	878, 882
metformin	218	pohybová aktivita	503	ST úseky	846
metylen tetrahydrofolát reduktáza	343	polyglandulární aktivace autoimunity	256	stabilizace skeletu	35
mikrodialýza	307	polymorfismus	227, 653, 708	stabilizovaná CHOPN	919
mikrochirurgická varikokélektomie	763	pooperační sepe	128	stadia HIV infekce	68
mikrovaskulární a makrovaskulární		populační PSA skrínink	736	statiny	909
		poranění mozku	307	steroidné a peptidické hormóny	292
				steroidní hormony	218

steroidy	193	transportní funkce síní	687	včasná diagnostika	771, 788
strategie léčby	919	trendy	193	vertebroplastika	445
stresový dopad	846	triamteren	858	Vezikoureterální reflux	817
stromální buňky	45	trombelastografie	396	virus lidské imunodeficiency (HIV)	163
střevní amebóza	132	trombofile	40, 853	volná nebuněčná DNA	96
subingvinální varikokélektomie	763	trombóza	40, 853	volné lehké řetězce	159
symptomové skóre	801	trombóza mechanické chlopenní náhrady	882	volum štítné žlázy	262
syndrom bolestivého měchýře	801	tuberkulínový kožní test	351	výchova ke zdraví	3
syndrom polycystických ovaríí	198, 218, 251	tuberkulóza	351, 681, 916	vysoce rizikový karcinom prostaty	736
syntéza a absorpce cholesterolu	357	tuberkulózní nemocný	916	výuka anatomie a její historie v Praze	
		tuková tkáň	278	během posledních 50 let	418
Š		turbulence srdeční frekvence	712		
štěp	781	tyreoidální stimulační hormon	827	W	
štítná žláza	262	tyroidální funkce	497	William Withering	314
		tyroidální peroxidáza	210		
T		t(14;18)	374	X	
T-lymfocyty	909			X-vázaná dědičnost	571
tachykardie	878	U			
terapie	776	ulcerózní kolitida	863	Y	
test na okultní krvácení ve stolici	950	úrazy ze rvaček	699	Y-vázaná dědičnost	571
těhotenství	396, 827, 853	ureterolitíáza	776		
tělesné složení	492, 497	uretrektomie	751	Z	
tělesné tekutiny	858	uretoplastika	781	zácpa	17
tělní tekutiny	593	uretroskopie	776	zánět	48, 597
thalidomid	922	urologie	806	zdraví	635
tigecycline	102	urotelální karcinom močového měchýře	63	Zdraví 21	635
tkáňová oxymetrie	307	UV záření	451	zdravotní politika	635
tracheostomie	546	UVA	451	zdravotní výchova	3
transezofageální echokardiografie	407	UVB	451	zesilovač	653
transferová RNA	235			zinkové prsty	466
transkripční faktor	227, 466	V			
transkripční faktor KLF2	909	vakcinace	939	Ž	
transplantace pankreatu	9	varikokéla	763	žaludeční balón	642
transplantace srdce	934	vazebná analýza	198	žilní trombóza	597

VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích *neopomíjeli 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

Ia–IIIa a na IIIb–IV pak významně více epidermoidních, adenoca a neverifikovaných bylo ve stadiích Ia–IIIa a naopak více malobuněčných a nediferencovaných bylo ve stadiích IIIb–IV ($p \leq 0,001$). U osob s CHOPN bylo hraničně statisticky významně ($p \leq 0,1$) více časných TNM stadií.

Tab. 3. Morfologické typy plicního karcinomu v souboru 272 nemocných

Typ nádoru	počet
epidermoidní	22,8 %
adenokarcinom	19,9 %
malobuněčný typ	19,5 %
nediferencovaný	16,5 %
karcinoid	0,7 %
neverifikovaní	20,6 %

Zastoupení jednotlivých morfologických typů je uvedeno v tabulce 3. Nejčastějším typem nádoru byl epidermoidní typ u 22,8 %. Morfologie nádorů se významně nelišila u žen i u mužů, epidermoidní typ byl nejčastějším u mužů (25,5 % ze všech BCA mužů), u žen byly nejčastějšími adenokarcinom a malobuněčný typ (oba 21,6 % všech BCA u žen). Mezi nemocnými s adenokarcinomem bylo hraničně více nekuřáků ($p \leq 0,07$), bez ohledu na pohlaví. Operováno bylo 42 nemocných, což bylo 15,6 % celého souboru. Z osob s nemalobuněčným nádorem bylo operováno 35 ze 161, což bylo 21,8 %. Pětatřicet procent operovaných nemocných bylo v I–IIIa stadiu a 7 ve stadiích vyšších. Nejčastěji jsme odeslali k operaci nemocné s adenokarcinomem – 18 nemocných, 13 mělo epidermoidní typ, 4 nediferencovaný, 5 mělo malobuněčný typ a dva nemocní měli karcinoid.

Tab. 4. Příčiny inoperability u 56 potenciálně operabilních nemocných

vysoký věk (nad 80 let) a polymorbidita	12x
špatný celkový stav, kachexie	10x
CHOPN III-IV st.	9x
srdeční nedostatečnost	5x
odmítnutí operace	5x
malobuněčný ca rozsáhlejší než T2NOMO	4x
mnohočetná N2 nemoc	3x
jiné	8x

Procentuálně jsme nejvíc z jednotlivých morfologických typů operovali adenokarcinom, 33,3 % ze všech s tímto typem nádoru bylo operováno. Z osob s epidermoidním nádorem to bylo 21,3 %.

V potenciálně operabilních stadiích I–IIIa bylo 91 osob. Z nich jsme odoperovali 35 (7 z operovaných bylo ve stadiích IIIb a IV). Neoperovali jsme tedy 56 osob ve stadiích I–IIIa. Důvody inoperability jsou uvedeny v tabulce 4. Shoda mezi klinickým stadiem – cTNM a patologickým stadiem – pTNM byla u 22 (52 %) ze 42 operovaných. Podhodnotili jsme klinické stadium cTNM u 33 %, nadhodnotili u 15 % operovaných. Z ostatních léčebných metod jsme indikovali chemoterapii (CHT) u 58 % souboru. Ozařováno (RT) bylo 39,5 % souboru, obě léčebné metody mělo 29 % souboru. Neoadjuvantní CHT mělo 14 nemocných, což bylo 5 % celého souboru, z nich 6 mělo i neoadjuvantní RT, operaci z nich podstoupilo 6 nemocných. Pouze podpůrnou, symptomatickou, léčbu mělo 62 nemocných, 23 % souboru. Podle nálezu na CT hrudníku nebo skiagramu hrudníku jsme rozdělili náš soubor na centrální a periferní typy nádorů. Centrálních bylo 148 (54 %), periferních 124 (46 %).

Z centrálních tumorů jsme ověřili všemi metodami (BRS, operace, biopsie uzlin, transparietální plicní punkce aj.) 84 %, z periferních 64 %. Cytologicky a/nebo histologicky jsme při bronchoskopii významně více verifikovali centrální (64 %), oproti 36 % periferním tumorům ($p \leq 0,0000135$) (tab. 5).

Tab. 5. Bronchoskopie v diagnostice BCA

	n	%	ověřené všemi metodami	ověřené bronchoskopií
centrální typ BCA	148	54	84 %	64 %
periferní typ BCA	124	46	64 %	36 %
p				$p < 0,03$

Významně častěji jsme operovali periferní nádory 35 vs. 7 centrálních, ($p \leq 0,000001$). Rozdělení na centrální a periferní typ se významně lišilo dle přítomné komorbidity s plicní fibrózou (KFA). Periferní tumory byly častější u nemocných s KFA ($p \leq 0,03$). Významné rozdíly byly ve výskytu centrálních a periferních tumorů dle morfologie. U adenokarcinomů převažovaly periferní tumory (bylo jich 60 %), což byl významný rozdíl vůči ostatním typům ($p \leq 0,0041$). Význam-

Tab. 6. Bronchoskopické nálezy a morfologické typy BCA

BRS	adenoca %	epidem. %	nedif. ca %	SCLC %	karcinoid %	neverifik. %	celkem n
přímé nádorové změny	19	48	38	66	50	5	96
nepřímé nádorové změny	35	29	35	21	50	9	70
normální BRS nález	30	18	18	7	0	29	55
BRS nebyla provedena	16	5	9	6	0	57	51
celkem	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	272

$p < 0,013$; $p < 0,0052$; $p < 0,0000001$

ně více bylo i centrálních typů ve skupině malobuněčných karcinomů (76 %) ($p \leq 0,001$) a nediferencovaných karcinomů (73 %) ($p \leq 0,0086$).

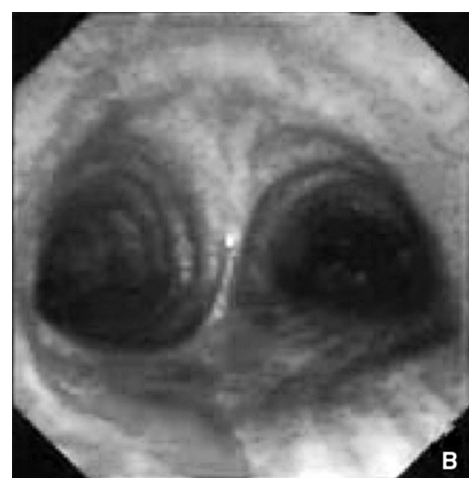
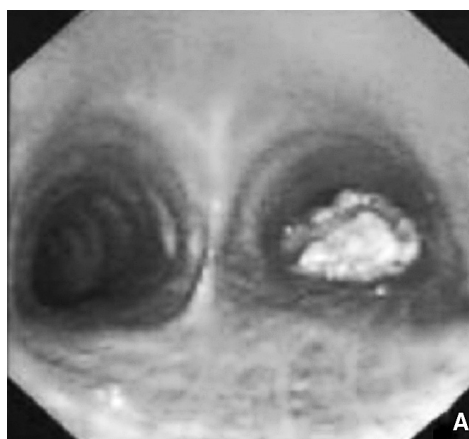
Bronchoskopické (BRS) nálezy jsme rozdělili na „přímé nádorové změny“, kdy endoskopista popsal nádorové masy či granulace v dohledu fibroskopu, dále na „nepřímé nádorové změny“, za které jsme považovali extramurální útlak bronchů, roztláčené kariny nebo spontánní krvácení ze segmentálního ústí. Endoskopický nález rovněž mohl být normální, nebo bronchoskopie nebyla provedena (obr. 1). BRS nálezy se významně nelišily u mužů i u žen ($p \leq 0,5533$). Přímé známky jsme popsali u 96 nemocných (35 %), nepřímé u 70 (26 %), normální nález byl u 55 (20 %) a BRS jsme z různých důvodů neprovedli u 51 (19 %) nemocných. U nemocných s centrálním nádorem byly nejčastější přímé nádorové změny v 52 %, nepřímé v 25 %, normální nález byl u 6 % a BRS neprovedena u 17 %. U nemocných s periferním nádorem byly přímé nádorové změny nalezeny při bronchoskopii pouze v 15 %, nepřímé v 27 %, BRS normální nález byl nejčastější u 37 %, a BRS nebyla provedena u 21 %. Rozdíl v BRS nálezech mezi centrálními a periferními typy BCA byly statisticky významné ($p \leq 0,0001$). Prokázali jsme závislost mezi BRS nálezy a kuřáctvím. U kuřáků/ček bylo významně více přímých nádorových změn (41 %) ve srovnání s exkuřáky/čkami a nekuřáky/čkami. U nich byly přímé nádorové změny popsány při BRS pouze v 27 %, resp. v 26 % ($p \leq 0,0347$). Prokázali jsme závislost nálezů při BRS na morfologii. U adenokarcinomů bylo výrazně méně přímých nádorových změn (19 %) a více nepřímých a normálních nálezů než v průměru u ostatních nádorů ($p \leq 0,013$). Naopak u epidermoidních BCA bylo výrazně více přímých TU změn – 48 % ($p \leq 0,0052$), u malobuněčných BCA bylo těchto nálezů nejvíce – 66 % ($p \leq 0,0000001$) (tab. 6).

Častěji jsme operovali nemocné s nepřímými nádorovými změnami popsány při BRS (12) než s přímými známkami (8), rozdíl byl na hranici významnosti ($p \leq 0,077$). Statisticky významně více operovaných mělo normální BRS nález (22 nemocných) než ostatní bronchoskopické nálezy ($p \leq 0,0001$).

BRS nález významně ovlivňoval verifikaci. Tam, kde byly při BRS přímé známky, bylo cytologicky při BRS verifikováno 94,8 % nemocných. Nemocné s nepřímými BRS známkami nádoru jsme verifikovali při BRS v 54 %. BRS normální nález jsme verifikovali při BRS ve 20 %. Pokud tedy byly tumorózní změny, ať již přímé, nebo nepřímé, významně častěji se nález verifikoval ($p \leq 0,00001$) v porovnání s BRS normálním nálezem. Při porovnání počtu verifikovaných se významně lišili i nemocní s přímými a nepřímými známkami ($p \leq 0,01$).

ZÁVĚR

Z výše uvedených studií provedených na I. klinice TRN na souborech nemocných s BCA v uplynulých 47 letech lze vyvozovat následující závěry. Počty diagnostikovaných nemocných s BCA se zvyšovaly od roku 1960 do roku 1977, kdy dosáhly počtu 96. Od té doby se situace zásadně nemění a i v současnosti lze odhadovat počet nově diagnostikovaných na 90 ročně. Významně se změnilo zastoupení mužů a žen, oproti prvním zprávám z roku 1960–1961, kdy byl tento poměr 8:1, je dnešní poměr cca 2:1. Snížil se počet diagnostikovaných nemocných v I. a II. TNM stadiu. Od prvotních



Obr. 1. Bronchoskopické nálezy – A: přímé nádorové změny, B: nepřímé nádorové změny

56 % z let 1961–1972 klesl tento počet na 19,9 % v sestavě nemocných z let 2004–2006. Do jaké míry se na tomto zhoršení podílil zpřesnění diagnostiky či změna průběhu nemoci, není jasné. Soudíme, že jde především o vliv přesnějších vyšetřovacích metod, jako je CT, PET/CT, mediastinoskopie, sonografie, bronchoskopie. Změnilo se zastoupení jednotlivých morfologických typů nádorů, od prvních studií do současnosti je nejčastějším diagnostikovaným typem na I. TRN klinice epidermoidní typ BCA, na druhém místě však již není

anaplastický nediferencovaný karcinom, ale adenokarcinom. Změnil se výrazně počet morfologicky ověřených nemocných s BCA, z prvotních 32 % na současných 79 %. Počty operovaných se zvýšily z uváděných 10,1 % v sestavě 1961–1972 na 16,7 % v letech 1985–1987 a od té doby se pohybují na stejné úrovni. Výrazně se změnilo zastoupení dalších léčebných modalit. Oproti 10 % nemocných s radioterapií v letech 1961–1972 ji v posledním souboru z let 2004–2006 podstoupilo 39,5 %, počet nemocných s chemoterapií se ve stejných obdobích zvýšil ze 41 % na 58 %. Bronchoskopie byla a je významnou součástí diagnostiky BCA. Dnes víme, že jsme při ní schopni ověřit 95 % onemocnění s přímými nádorovými změnami, 54 % s nepřímými a 20 % s normálním endoskopickým obrazem. V péči o nemocné s bronchogenním karcinomem má I. klinika TRN na co navazovat a má potenciál diagnostické a léčebné možnosti dále zlepšovat.

Zkratky

BCA	– plicní karcinom
BRS	– bronchoskopie
CEA	– karcinoembryonální antigen
CT	– počítačová tomografie
FA	– plicní fibróza
CHOPN	– chronická obstrukční plicní nemoc
PET/CT	– pozitron emisní tomografie/computerová tomografie
RA	– rodinné anamnéze
RT	– ozařování
NSE	– neuron specifická enoláza
CHT	– chemoterapie

LITERATURA

1. **Macholda, F., Borek, Z., Řehák, F. et al.:** Využití obvodního systému k časnému rozpoznání rakoviny plic. *Prakt. Lék.*, 1964, 44, s. 910-913.
2. **Macholda, F., Borek, Z., Horáček, F. et al.:** Epidemiologický průzkum a abreografická prospekce bronchogenního karcinomu v obvodu Praha 2. *Čas. Lék. čes.*, 1966, 105, s. 1097-1100.
3. **Macholda, F., Měřička, O., Zelená, H.:** Výskyt a průběh rakoviny plic v populaci obvodu Praha 2. *Prakt. Lék.*, 1977, 57, s. 756-758.
4. **Bohut, V., Votava, V., Měřička, O. et al.:** Výsledky práce s bronchofibroskopem Olympus typ 4C2. *Stud. pneumol. phtiseol. cecoslov.*, 1980, 40, s. 40-44.
5. **Votava, V., Bohut V., Homolka, J., Měřička, O.:** Výsledky kartáčkové biopsie u nemocných s bronchogenním karcinomem. *Stud. pneumol. phtiseol. cecoslov.*, 1983, 43, s. 621-624.
6. **Pražák, J., Měřička, O.:** HLA – B antigeny a bronchogenní karcinom plic. *Čas. Lék. čes.*, 1987, 126, s. 1081-1082.
7. **Zatloukal, P., Voslářová, Z., Měřička, O. et al.:** Carcinoembryonic antigen in bronchogenic carcinoma. *Neoplasma*, 1987, 34, s. 73-76.
8. **Měřička, O., Bohut, V., Votava, V., Zatloukal, P.:** Desetileté zkušenosti s diagnostikou bronchogenního karcinomu cytologickou metodou. *Stud. pneumol. phtiseol. cecoslov.*, 1988, 48, s. 164-169.
9. **Marel, M., Kalina, P.:** Problematika bronchogenního karcinomu v činnosti okresního poliklinického zařízení TRN. *Stud. pneumol. phtiseol. cecoslov.*, 1986, 46, s. 598-605.
10. **Martinez, M., Aparicio, A., Sanches, D. et al.:** Fiber bronchoscopy in lung cancer: relationship between radiology, endoscopy, histology and diagnostic value in a series of 1801 cases. *Arch. Broncopneumol.*, 1994, 30, s. 291-296.
11. **Saka, H., Oki, M., Kitagawa, Ch. et al.:** Ultrathin bronchoscope in the diagnosis of peripheral lung lesions. *Chest*, 2006, 130, 4 (Suppl.), s. 110.
12. **Frank, W., Loddenkemper, R.:** Modern examination methods in pneumology. *Versicherungsmedizin*, 1995, 47, s. 191-200.

Trojrozměrný popis funkce mazové žlázy ve folikulu

Nové pohledy na strukturální vztahy mezi arrector pili (AP) a mazovou žlázou (SG) ukazují funkční podrobnosti. Bylo analyzováno 30 rekonstrukčních 3D sériových řezů folikulární jednotky včetně vlasu. Kožní řezy skalpu byly barveny Massonovým trichromem. AP sval byl zahnutý a konkávní, neboť podporoval bazální část

žlázových lobulů v perifolikulárním prostoru. Lobuly žlázy byly mezi AP a HF (angulární area) a některé lobuly žlázy byly uloženy v protější části. Autoři udávají, že konkávní partie AP tlačí na bazální partii lobulů mazové žlázy mezi HF a AP během kontrakce svalu a erekce vlasu. Protější lobuly jsou mačkány HF během relaxace AP a repositione vlasu. Tento trojrozměrný mechanismus folikulární jednotky zlepšuje pochopení funkce AP v mazové sekreci.

Literatura:

Song, W-C. et al.: A study of the secretion mechanism of the sebaceous gland using three-dimensional reconstruction to examine the morphological relationship between the sebaceous gland and the arrector pili muscle in the follicular unit. *B. J. Dermatology*, 2007, 157 (2), s. 325–330.

P. Barták

PŮVODNÍ PRÁCE

Chirurgické výkony na gastrointestinálním traktu po transplantaci srdce

¹Gürlich R., ¹Oliverius M., ²Ryska M., ¹Sixta B., ³Pirk J., ³Skalský I.,
⁴Hosková L., ⁵Špičák J.

¹Klinika transplantáční chirurgie IKEM, Praha

²Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN, Praha

³Klinika kardiiovaskulární chirurgie IKEM, Praha

⁴Klinika kardiologie IKEM, Praha

⁵Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

SOUHRN

Východisko. Dlouhodobým užíváním imunosupresiv stoupá význam potransplantačních infekčních komplikací a vzniku malignit.

Metody a výsledky. V retrospektivní studii jsme vyhodnotili chirurgické výkony na gastrointestinálním traktu (GIT) u nemocných po transplantaci srdce. Od 31. 1. 1984 do 31. 12. 2005 bylo na Klinice kardiiovaskulární chirurgie IKEM transplantováno srdce u 587 pacientů. U těchto nemocných jsme od 1. 1. 1996 do 31. 12. 2006 provedli 22 chirurgických výkonů na gastrointestinálním traktu.

Závěry. Z našeho souboru vyplývá: a) nemocní po transplantaci srdce neměli vyšší incidenci gastrointestinálních komplikací než netransplantovaní; b) samotná transplantace srdce není kontraindikací k laparoskopickému výkonu; c) resekční výkony na GIT mají ve specializovaných centrech nízkou morbiditu i mortalitu.

Klíčová slova: transplantace srdce, chirurgický výkon, gastrointestinální komplikace.

SUMMARY

Gürlich R., Oliverius M., Ryska M., Sixta B., Pirk J., Skalský I., Hosková L., Špičák J.: Surgical Treatment of Gastrointestinal Complications After the Heart Transplantation

Background. Orthotopic heart transplantation (OHT) is standard treatment of patients with end-stage heart failure. Long-term immunosuppressive therapy leads to the increased risk of the infection and cancer.

Methods and Results. Our retrospective study was aimed to evaluate gastrointestinal surgery procedures after OHT. The retrospective study was carried out at the Institute of clinical and experimental medicine (IKEM), between January 1, 1996 and December 31, 2006. Our group of patients includes 587 transplant recipients and 22 gastrointestinal surgery procedures.

Conclusions. Results from our department did not show statistical differences in the length of hospital stay, morbidity and mortality in comparison with patients after OHT and control group.

Key words: heart transplantation, surgical treatment, gastrointestinal complications.

Gü.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 934–937.

V prvním období transplantací srdce (TxS) limitovalo přežití nemocných akutní rejekce transplantátu. V současné době používáním nových imunosupresivních léčiv se výrazně prodlužuje přežívání transplantovaných. Dlouhodobým užíváním imunosupresiv však stoupá význam potransplantačních infekčních komplikací a léčby malignit. S prodlužující se délkou přežití stoupá u těchto nemocných i počet nezbytných chirurgických výkonů na gastrointestinálním traktu. V naší retrospektivní studii hodnotíme provedené chirurgické výkony na gastrointesti-

nálním traktu u nemocných transplantovaných v kardiocentru IKEM.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Retrospektivní analýza gastrointestinálních chirurgických výkonů u nemocných po transplantaci srdce v IKEM Praha v období od 1. 1. 1996 do 31. 12. 2006. K analýze dat jsme využili klinického

expertního systému PATS (Dentrite Inc., Portland, OR), který byl v IKEM zaveden v roce 1995. Ve sledovaném souboru jsme zaznamenávali diagnózu indikace k transplantaci srdce, interval chirurgického výkonu od data transplantace, typ chirurgického výkonu, mortalitu a morbiditu výkonu.

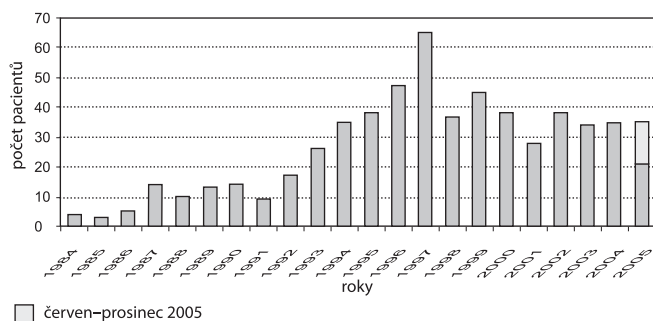
Údaje jsou zpracovány deskriptivní statistikou a vyjádřeny jako průměrná hodnota, popř. \pm směrodatná odchylka. Kumulativní přežívání bylo vypočteno metodou podle Kaplana-Meierové, k vyhodnocení byl rovněž použit Studentův t-test pro párové a nepárové údaje. Při hodnotě $p < 0,05$ byl rozdíl mezi sledovanými skupinami statisticky významný.

Potransplantační imunosuprese

Nejčastější imunosupresivní trojkombinací časně po Tx srdce je cyklosporin A + mykofenolát + prednison. V pozdějším období pak imunosupresi upravujeme dle stavu pacienta, v případech rekurence rejekčních epizod přecházíme na tacrolimus. U pacientů s progresující renální dysfunkcí nasazujeme rapamycin. Po výkonu na GIT u žádného nemocného nebyla po celé pooperační období přerušena imunosupresivní terapie.

VÝSLEDKY

Celkově byla od 31. 1. 1984 do roku 2005 provedena na Klinice kardiovaskulární chirurgie IKEM transplantace srdce u 587 nemocných (graf 1). Nejčastější indikací byla dilatační kardio-



Graf 1. Transplantace srdce (Tx) v IKEM

myopatie (49,4 %) a ischemická choroba srdeční (39,3 %) (graf 2). K datu 31. 8. 2006 žilo 361 pacientů (55,45 %), zemřelo 254 pacientů (41,3 %). V IKEM je jednorocní přežívání 78,5 %, deset let od operace přežívá 48,5 % transplantovaných (1). Nejčastější příčinou úmrtí bylo selhání funkce štěpu a infekce.

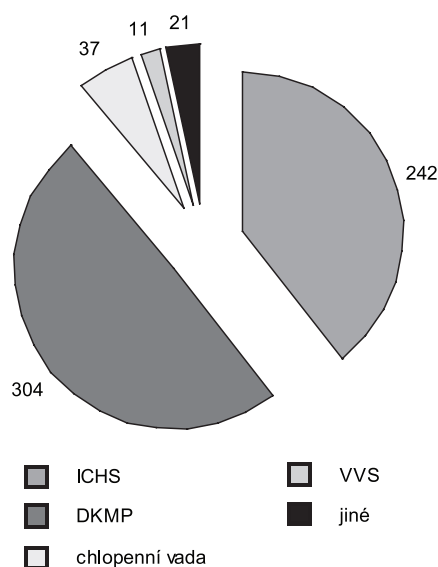
Ve sledovaném období jsme v elektronické databázi zaznamenali gastrointestinální komplikace u 52 transplantovaných, z tohoto počtu jsme chirurgický výkon provedli u 20 transplantovaných (tab. 1).

Biliární chirurgie

V našem souboru podstoupilo 5 nemocných laparoskopickou cholecystektomií (LCHE) a 2 nemocní laparotomickou (CHE). Průměrná doba hospitalizace po CHE/LCHE byla 7,5/5,2 dne, pooperační mortalita 0 %, závažná morbidita 1 (resutura rány) po CHE.

Tlusté střevo

V našem souboru podstoupili chirurgický výkon na tlustém střevě a rektu 4 nemocní, z toho 2 nemocní resekci



Graf 2. Indikace k transplantaci srdce

sigmoidea pro tumor, jeden resekci rektosigmoidea pro tumor rekta a jeden resekci sigmoidea pro perforovanou divertikulitidu. Krvácející hemoroidální uzle jsme ošetřili Baronovou ligaturou u 1 nemocného. Šest nemocných prodělalo polypektomií tlustého střeva pro histologicky benigní polypy. Dva nemocní byly léčeni pro divertikulózu a jeden nemocný pro pancolitis. Jeden nemocný prodělal urgentní apendektomií (APE). Průměrná doba hospitalizace po resekčních výkonech byla 11,5 dne, pooperační mortalita 0 %, závažná morbidita 0 %.

Tab. 1. Gastrointestinální komplikace chirurgicky řešené 20/konzerv. 32

resekce sigmoidea	3
resekce rekta pro ca	1
CHE	2
LCHE	5
skrotální kýla	2
umbilikální kýla	1
resekce GIST žaludku	1
pankreatikojejunoa	1
pseudocystogastroanastomóza	1
APE + meckel	1
graciloplastika	1
ileus	1

Kýly

V našem souboru 2 nemocní podstoupili operaci skrotální a jeden umbilikální kýly. Průměrná doba hospitalizace byla 4,3 dne, pooperační mortalita 0 %, závažná morbidita 0 %.

Jiné chirurgické intervence

Z dalších chirurgických výkonů jsme u 1 nemocného provedli transplantaci ledviny, u jednoho nemocného pseudocystogastroanastomózu pro pseudocystu pankreatu po akutní pankreatitidě (AP) a u jednoho nemocného hepatikojeuno-

anastomózu pro benigní pozánětlivou stenózu distálního choledochu. U jedné nemocné jsme pro inkontinenci anální po porodním traumatu provedli oboustrannou graciloplastiku a jednoho nemocného jsme revidovali pro ileus z adhezí po dřívějším nitrobršním výkonu.

Z ostatních závažnějších onemocnění GIT 4 nemocní prodělali akutní pankreatitidu (AP), z nich 2 nemocní těžkou akutní pankreatitidu (TAP) a 1 nemocný s TAP zemřel.

DISKUZE

Retrospektivní studie má řadu limitací, ale může podrobně zhodnotit stávající soubor. My jsme tuto metodu zvolili zejména ze tří důvodů: 1. Mohli jsme zhodnotit poměrně rozsáhlý soubor, vzniklý na jediném pracovišti. 2. GIT komplikace u nemocných po transplantaci srdce byly řešeny na Klinice transplantační chirurgie IKEM. 3. Ve vybraném období jsme mohli využít elektronický sběr dat.

Výskyt chirurgických komplikací po transplantaci srdce je uváděn v rozmezí 20–47 % (47 % (2), 37,5 % (3) a 20,5 % (4). Mueller uvádí 20,6 % GIT komplikací po tx srdce (2), ostatní autoři v rozmezí 15–44 % (3–6). Po samotných kardiochirurgických výkonech je incidence GIT komplikací 10× nižší ve srovnání s nemocnými po transplantaci srdce (7).

Mortalita v našem souboru po chirurgických výkonech na gastrointestinálním traktu je 0 %. Jeden pacient zemřel bez operace na následky akutní nekrotizující pankreatitidy.

Ostatní autoři uvádějí mortalitu na GIT komplikace po transplantaci srdce v rozmezí 5–63 % (2, 7).

Mueller uvádí, že nejvíce GIT komplikací je v prvních 6 měsících po transplantaci jako důsledek intenzivnější imunosuprese (2). S tímto závěrem se shodujeme, ale v našem souboru se jednalo o GIT obtíže mírnějšího charakteru, které nevyžadovaly chirurgickou intervenci, a ve většině případů stačilo snížit dávku imunosuprese. Vyšší incidencí operačních výkonů na trávicím traktu v časném potransplantačním období jsme neprokázali.

Onemocnění žlučníku vyžadující cholecystektomii v potransplantačním období se dle literatury vyskytuje v 1–6 % (4, 8, 9). Incidence cholecystolithiázy je u imunosuprimovaných nemocných větší než u zdravé populace (10). Pravděpodobným vysvětlením je, že cyklosporin indukuje cholestázu, která je predispozičním faktorem rozvoje cholecystolithiázy (11). Byly publikovány dvě studie, které systematicky prováděly skrínink cholecystolithiázy po transplantaci srdce. Girardet uvádí prevalenci cholecystolithiázy 29 % (12), Steck 39 % (13). V následném doporučení se ale oba autoři liší, Girardet doporučuje profylaktickou cholecystektomii před Tx srdce. Gupta naproti tomu doporučuje profylaktickou cholecystektomii pouze při cholecystolithiáze. Doporučení opírá o vlastní studii, kdy ve svém souboru prokázal vyšší incidenci zánětu žlučníku v pooperačním období při předtransplantační cholecystolithiáze (14).

Steck doporučuje cholecystektomii jen u symptomatických nemocných (13). V IKEM provádíme profylaktickou CHE u nemocných se symptomatickou cholecystolithiázou. Přesto cholecystektomie po transplantaci byla v našem souboru nejčastějším chirurgickým výkonem (7 nemocných). Při srovnání patologického nálezu na žlučníku v našem souboru transplantovaných nemocných je možné pozorovat těž-

ké změny ve smyslu chronické fibroproduktivní cholecystitidy, většinou s akutní exacerbací zánětu v podobě flegmony a ulcerací. V jednom případě byla popsána mírná dysplazie epitelu.

Divertikulární choroba

Dle literárních údajů nemocní po transplantaci mají vyšší riziko rozvoje závažných forem divertikulitidy (15). Vysvětlením je pravděpodobně dlouhodobé užívání imunosupresiv, které zamezují ohraničení počínajícího zánětu. V našem souboru jsme operovali jen jednoho nemocného s peroperačním nálezem perforované divertikulitidy. Pooperační zánětovou reakci jsme monitorovali s využitím vybraných cytokinů (16). V pooperačním období jsme s úspěchem použili antibiotickou kombinaci piperacilinem/tazobaktamem (17).

Solidní nádory

Solidní nádory řešené chirurgicky se vyskytly ve studii v 8,5 % (2). V našem souboru jsme operovali 3 nemocné pro tumor kolorekta a jednu nemocnou pro gastrointestinální stromální tumor žaludku (GIST) (18).

Akutní pankreatitida

V literatuře je uváděna incidence AP v rozmezí 2–18 % (5, 3, 9, 19). Etiologicky se na AP uplatňuje v časném období perioperační změny v oběhu krevním, v pozdějším období zejména užívání imunosupresiv a CMV infekce. V našem souboru byli léčeni na AP 4 nemocní, 2 s těžkou formou z nich jeden zemřel.

Perforační náhlé příhody bříšní

Na rozdíl od Muellera jsme v našem souboru zaznamenali jen jednu perforaci tlustého střeva (2) 7 let po TX. Naše pozorování je v souladu s pozorováním Yea, který při nízkodávkovacím schématu steroidů také nezaznamenal žádnou spontánní perforaci střeva (20).

Kýly

V našem souboru jsme dvakrát provedli plastiku tříselné a jednu pupeční kýly. Neoperovali jsme žádného nemocného s vnitřní kýlou (21).

Na rozdíl od nemocných po transplantaci kostní dřevě, kde jednoznačně z GIT komplikací převažují zánětlivé komplikace (cholecystitis, apendicitis) nad nezáánětlivými (22), v našem souboru převažují nezáánětlivé komplikace.

Sarkio uvádí, že u nemocných po Tx ledvin je asi 10 % závažných GIT komplikací, které vedou ke ztrátě štěpu nebo smrti nemocného (23). V našem souboru zemřel jeden nemocný po TAP a v odstupu 1 roku od operace nedošlo u žádného nemocného k odhojení štěpu.

ZÁVĚR

V souladu s literárními údaji jsme v našem souboru neprokázali vyšší výskyt gastrointestinálních komplikací po transplantaci srdce. Významnou měrou se uplatňují používané imunosupresivní režimy s nízkým dávkováním steroidů. Zánětlivé nitrobršní komplikace po TxS mají některé zvláštnosti v porovnání s netransplantovanými: 1. menší a necha-

rakteristická celková i lokální symptomatologie, 2. zánětlivé procesy mají menší tendenci k ohraničení a tím dochází k většímu šíření zánětu, 3. každá zánětlivá příhoda představuje vysoké riziko ztráty štěpu. Z našich i literárních zkušeností je zřejmé, že: 1. samotná transplantace srdce není kontraindikací k laparoskopickému výkonu, 2. resekční výkony na GIT mají ve specializovaných centrech nízkou morbiditu i mortalitu. Na základě našich zkušeností se domníváme, že je pro nemocné po orgánové transplantaci výhodné, pokud jsou gastrointestinální komplikace chirurgicky řešeny v transplantačním centru.

Zkratky

- AP – akutní pankreatitida
 APE – apendektomie
 GIST – gastrointestinální stromální tumor žaludku
 CHE – cholecystektomie
 LCHE – laparoskopická cholecystektomie
 TAP – těžká akutní pankreatitida
 TxS – transplantace srdce

LITERATURA

- Dorazilová, Z., Málek, I., Pirk, I. et al.:** Program transplantace srdce v IKEM v období od 31. 1. 1984 do 31. 5. 2005. *Cor Vasa*, 2006, 48, s. 98-107.
- Mueller, X. M., Tevaearai, H. T., Stumpe, F. et al.:** Extramediastinal surgical problems in heart transplant recipients. *J. Am. Coll. Surg.*, 1999, 189, s. 380-388.
- Parascandola, S. A., Wisman, C. B., Burg, J. E., Davis, P. K.:** Extracardiac surgical complications in heart transplant recipients. *J. Heart. Transplant.*, 1989, 8, s. 400-406.
- Cooper, D. K., Becerra, E. A., Novitzky, D. et al.:** Surgery in patients with heart transplants. Anaesthetic and operative considerations. *S. Afr. Med. J.*, 1986, 70, s. 137-142.
- Kirklin, J. K., Holm, A., Aldrete, J. S. et al.:** Gastrointestinal complications after cardiac transplantation. Potential benefit of early diagnoses and prompt surgical intervention. *Ann. Surg.*, 1990, 211, s. 538-541.
- Watson, C. J., Jamieson, N. V., Johnston, P. S. et al.:** Early abdominal complications following heart and heart-lung transplantation. *Br. J. Surg.*, 1991, 78, s. 699-704.
- Krasna, M. J., Flancabaum, L., Trooskin, S. Z. et al.:** Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Surgery*, 1988, 104, s. 773-780.
- Merrell, S. W., Ames, S. A., Nelson, E. W. et al.:** Major abdominal complications following cardiac transplantation. *Arch. Surg.*, 1989, 124, s. 889-894.
- DiSesa, V., Kirkman, R., Tilney, N., Mudge, G., Collins, J., Cohn, L.:** Management of general surgical complications following cardiac transplantation. *Arch. Surg.*, 1989, 124, s. 539-541.
- Spes, C., Angermann, C., Beyer, R. et al.:** Increased incidence of cholelithiasis in heart transplant recipients receiving cyclosporine therapy. *J. Heart. Transplant.*, 1990, 9, s. 464-467.
- Stone, B., Warty, V., Dindzans, V., Van Thiel, D.:** The mechanism of cyclosporine-induced cholestasis in the rat. *Transplant. Proc.*, 1988, 20 (Suppl.), s. 841-844.
- Girardet, R. E., Rosenbloom, P., Weese, B. M. et al.:** Significance of asymptomatic biliary tract disease in heart transplant recipients. *J. Heart Transplant.*, 1989, 8, s. 391-399.
- Steck, T. B., Costanzo-Nordin, M. R., Keshavarzian, A.:** Prevalence and management of cholelithiasis in heart transplant patients. *J. Heart Lung Transplant.*, 1991, 10, s. 1029-1032.
- Gupta, D., Sakorafas, G. H., McGregor, C. G. et al.:** Management of biliary tract disease in heart and lung transplant patients. *Surgery*, 2000, 128, s. 641-649.
- Qasabian, R. A., Meagher, A. P., Lee, R. et al.:** Severe diverticulitis after heart, lung, and heart-lung transplantation. *J. Heart Lung. Transplant.*, 2004, 23, s. 845-849.
- Maruna, P., Nedělníková, K., Gurlich, R.:** Physiology and Genetics of Procalcitonin. *Physiol. Res.*, 2000, 49, s. S57-S61.
- Vyhnánek, F., Faltýn, J., Lochmann, O.:** Inicijální empirická antimikrobní léčba piperacilinem/tazobaktamem u nitrobršních infekcí z perforace tlustého střeva a konečníku a u pooperačních komplikací po resekci tlustého střeva a konečníku. *Rozhl. Chirur.*, 2002, 81, s. 617-621.
- Gürlich, R., Novotný, J., Stríž, I. et al.:** Riziko vzniku malignity po orgánové transplantaci. *Čas. Lék. čes.*, 2005, 144, s. 597-600.
- Aziz, S., Bergdahl, L., Baldwin, J. C.:** Pancreatitis after cardiac and cardiopulmonary transplantation. *Surgery*, 1985, 95, s. 653-661.
- Yee, J., Petsikas, D., Ricci, M. A., Guerraty, A.:** General surgical procedures after heart transplantation. *Can. J. Surg.*, 1990, 33, s. 185-188.
- Bakoš, E., Korček, J., Dubaj, M. et al.:** Vnútorné hernie menej častá príčina ileoznych stavov. *Rozhl. Chirur.*, 2006, 85, s. 93-98.
- Jones, A. D., Maziarz, R., Gilster, J. et al.:** Surgical complications of bone marrow transplantation. *Am. J. Surg.*, 2003, 185, s. 481-484.
- Sarkio, S., Halme, L., Kyllonen, L., Salmela, K.:** Severe gastrointestinal complications after 1515 adult kidney transplantations. *Transpl. Int.*, 2004, 17, s. 505-510.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ NR 9223-3.

ONKOLOGICKÉ SKRÍNINKOVÉ PROGRAMY

Skríninkové onkologické programy v České republice

Žaloudík J.

Masarykův onkologický ústav, Brno

Je nesporné, že solidní zhoubné nádory jsou nejučinněji léčeny časným záchytem nádorového onemocnění a neodkladným operačním odstraněním lokalizovaného nádorového ložiska, které se dosud nerozšířilo za hranice orgánu. Zvýšení proporce časných stadií jde pak ruku v ruce s poklesem počtu pokročilých stadií a redukcí úmrtnosti na danou nádorovou diagnózu. Pokroky v medikamentózní protinádorové léčbě, jakkoliv mohou být významné pro jednotlivce, se na celkových trendech redukce mortality v populaci projevují jen málo nebo vůbec.

Přínos celoplošného skríninku byl mezinárodně ověřen u nádorů prsu, kolorekta, hrdla děložního a dosud se diskutuje o prostatě. Pro další časté zhoubné nádory plic, ledvin, slinivky břišní, žaludku, močového měchýře, těla děložního, vaječníků a další nebyla dosud účinná skríninková strategie stanovena ani prověřena, jakkoliv by to bylo žádoucí.

Od roku 2002 jsme se s nadšením nemnohých, s podporou některých i navzdory „podpoře“ jiných pustili v České republice do programu mamárního skríninku. V poměrně krátké době již vidíme významné zvýšení proporce časných vyléčitelných stadií ve skrínované populaci až na 80 % oproti 20–30 % v populaci žen, která k preventivnímu vyšetření nedochází. Ještě důležitější je, že již nacházíme první známky poklesu úmrtnosti na rakovinu prsu, která koreluje s mírou účasti žen ve skríninkovém programu. Tuto účast je postupně třeba zvýšit aspoň na dvojnásobek. Program je úspěšným příkladem i pro jiné především pojmenováním zodpovědných diagnostických center, akreditovaných podle jasných kritérií, odlišením kódu preventivního mammografického vyšetření od ostatní diagnostiky symptomatických žen a také pravidelným ročním auditem výsledků dosahovaných na jednotlivých pracovištích, v regionech a v celé republice. Patří k paradoxům a iracionalitě doby, že do statisíců dramaticky rostoucí náklady na léčbu pokročilých případů karcinomu prsu jsou akceptovány jako nevyhnutelné, pětistovka za preventivní mammografické vyšetření jednou za dva roky se musela pracně probojovávat a dodnes se nepodařilo prosadit financování auditu výsledků ve výši dvou korun na jednu vyšetřenou ženu ročně. Podle ministerstva zdravotnictví je to věc zdravotní pojišťovny, podle zdravotní pojišťovny je to věc ministerstva zdravotnictví. Takže každoroční datový audit zatím sponzoruje kosmetická firma. Díky jí za toto přispění, které nám připomíná, že ona proklamovaná medicína založená na průkaznosti je ve skutečnosti odpovědnými pokládána za spíše jen kosmetický problém.

Pro kolorektální skrínink máme v České republice nesporně hustou síť kvalifikovaných praktiků i endoskopujících gastroenterologů. Poněkud nám zatím chybějí doklady o účinnosti programu ve zvýšení proporce časných stadií, poklesu úmrtnosti a možná i poklesu incidence, pokud by se měl projevit efekt odstraňování dysplastických polypů střeva dříve, než přejdou v karcinomy. Asi je třeba více propracovat organizaci programu, vyčlenit samostatný kód preventivní kolonoskopie, avšak zejména získat o fungování této diagnostiky i jejích rezervách přehled spolehlivým datovým auditem. O vyčlenění kódu preventivní kolonoskopie lze žádat zdravotní pojišťovnu, o ony dvě koruny na datový audit pro jednu vyšetřenou osobu zřejmě opět kosmetickou firmu. Každopádně lze kolorektální skrínink vnímat jako nadějný, protože za ním stojí mnoho moudrých a kvalifikovaných lidí z řad gastroenterologů a praktiků, které je třeba v jejich úsilí dále podporovat.

V dosud rozpačitém skríninku karcinomu hrdla děložního se dále nepohneme, dokud se nedohodnou různé odborné skupiny, které se tak či onak na klinické i laboratorní diagnostice podílejí. Každá z těchto skupin hájí jakýsi svůj zájem, společně by měly hájit zájem snížit v České republice úmrtnost na rakovinu čípku děložního. K tomu zatím nedochází, neboť jak proporce časných stadií, tak i mortalita na toto onemocnění zatím po léta stagnují. Nesporně se všichni zainteresovaní jednou domluví a jde jen o to, aby to bylo brzy, nejlépe zítra. Pak nastane opět ten dvoukorunový auditovací problém a budeme shánět sponzora.

Blízká budoucnost skríninkových programů v České republice je však spíše radostná. Jednak jsme si už ověřili, že skrínink organizovat, provádět a auditovat umíme a že jeho pozitivní návratnost se může projevit poměrně rychle. Jednak máme stále možnost stav věcí zlepšovat, což platí zejména pro skríninkové programy kolorektální a cervikální. Jednak už také víme, že odpovědné státní instituce, na nichž si musíme vynutit vše, především zdola nás chválit nebudou, ale třeba ani kárat, zejména když je pak sami pochválíme, jak si, i nám všem, nebránily v úspěchu. A jednak máme srovnání s vyspělým světem, v němž se už programem mamárního skríninku umíme za respektu auditoria i pochlubit, a u ostatních dvou programů nás to čeká, jen co stav věci vylepšíme.

Závěrem nutno ještě podotknout, že karcinomy prsu, kolorekta a hrdla děložního představují v České republice každoročně společně asi 15 000 nových onkologických případů. A je pouze na nás, zda to budou převážně případy časné a vyléčitelné nebo pokročilé a předem ztracené.

ONKOLOGICKÉ SKRÍNINKOVÉ PROGRAMY

Skrínink pro prevenci karcinomu děložního hrdla v České republice

¹Tachezy R., ²Rob L.

¹Oddělení experimentální virologie, Národní referenční laboratoř pro papillomaviry ÚHKT, Praha

²Onkogynekologické oddělení, Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Cytodiagnostika atypických buněk na děložním hrdle Papanicolaouovou metodou byla v České republice zavedena velmi záhy, již v roce 1947. V roce 1966 byl přijat zákon o péči o zdraví lidu, který ženám zaručil nárok na jednu preventivní gynekologickou prohlídku ročně plně hrazenou z povinného zdravotního pojištění. Tato prohlídka pak byla a je interpretována jako ekvivalent skríninkového vyšetření pro prevenci karcinomu děložního hrdla. I přes velký počet prováděných vyšetření a přes skutečnost, že na ně mají nárok všechny ženy, se incidence karcinomu děložního hrdla za posledních 34 let nezměnila. Vysvětlujeme si to nízkým, nejvýše 35% zapojením českých žen do této preventivní péče a tím, že žádná z cytologických laboratoří nemá akreditaci pro provádění skríninkových vyšetření, neexistují žádné národní registry výsledků skríninku ani mechanismy hodnocení skríninkového procesu. Je tudíž zřejmé, že provádění oportunního skríninku má nízkou efektivitu a řešení vidíme v zavedení organizovaného programu skríninkových vyšetření se zajištěním kontroly kvality v souladu s doporučeními mnoha různých evropských institucí, s cílem zabezpečit účinnou ochranu českých žen proti tomuto onemocnění, jakož i efektivní využití omezených prostředků, které má zdravotnictví k dispozici. Při zavádění organizovaných programů je dnes již třeba vzít i v úvahu nové poznatky a technologie, které jsou do klinické praxe postupně zaváděny. Jedná se jednak o selekci rizikových žen metodou detekce lidských papillomavirů a o vakcinaci proti některým typům lidských papillomavirů, které jsou etiologickým agens prekanceróz a karcinomu děložního hrdla.

Klíčová slova: děložní hrdlo (cervix uteri), nádorové onemocnění, skrínink, HPV, vakcinace.

SUMMARY

Tachezy R., Rob L.: Screening for Prevention of Cervical Cancer in the Czech Republic

Cytological diagnosis of atypical cells of cervix uteri by the Papanicolaou method was introduced in the Czech Republic (CR) very early – in 1947. In 1966 the Czech National Health Law was passed that guaranteed women a yearly preventive examination by a gynaecologist which is covered by the compulsory health insurance. This preventive examination was and is considered as an equivalent of screening for cervical cancer. Notwithstanding high frequency of screening visits and the fact that all women are eligible, the incidence of CC has not changed in the last 34 years. The reasons for this include the coverage of Czech women, which is estimated to be low (35% at the most), and that none of the cytology laboratories are accredited for screening, there are no national registries for any aspect of screening and there are no mechanisms for evaluation of the screening process. As a result, it is obvious that the majority of opportunistic cervical screening activity that is undertaken is ineffective and the implementation of an organized and quality controlled screening programme, in compliance with the recommendations of many European Institutions, is urgently required to ensure that Czech women are properly protected against this disease and that scarce healthcare resources are used in the most cost-effective manner. In the process of preparation of new screening programmes it is important to take into account the new achievements of science and new technologies, which are being gradually introduced into the clinical practice. Namely, the methods used for selection of women at risk that are based on the detection of nucleic acids of human papillomaviruses and vaccination against some types of these viruses, which are the etiological agents of precancerous lesions and cancer of cervix uteri.

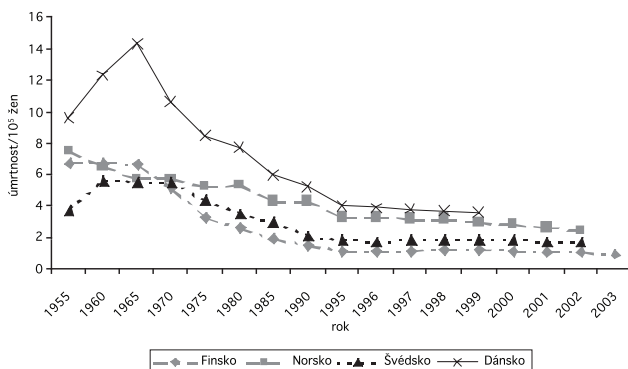
Key words: cervix uteri, carcinomas, screening, HPV, vaccination.

Ta.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 939–944.

Za začátek skríninku pro prevenci karcinomu děložního hrdla (KDH) se dá považovat vývoj testu pro detekci změn v buňkách získaných stěrem z děložního hrdla (Pap test – Papanicolaouova metoda) řeckým lékařem Georgem Papanicolaouem již ve 20. letech minulého století (1, 2). Přínos tohoto testu pro klinickou praxi uznala v roce 1948 tehdy nově založená Americká společnost pro výzkum rakoviny, ale již v roce 1947 začali lékaři na celém světě Pap test hojně využívat. Díky tomu poklesl již v 50. letech ve Spojených státech amerických počet úmrtí žen ve věku 35–40 let na následky KDH na polovinu.

První země v Evropě, které začaly zavádět národní skríninkové programy v organizované formě, byly v 60. a 70. letech minulého století Island, Finsko, Švédsko, Dánsko a Lotyšsko. V roce 1988 byl zaveden systém zvaní žen na prohlídky ve Velké Británii (VB). V roce 1995 VB zavedla též přísnou kontrolu kvality na všech stupních národního skríninkového programu. V Holandsku byl organizovaný celostátní program zaveden v roce 1996, v Norsku v roce 1995, ve vlámské části Belgie (reprezentuje asi 60 % populace žen Belgie) v roce 1994. V Itálii existovaly regionální programy již od 80. let, v roce 1996 byla vydána celostátní doporučení pro provádění tohoto skríninkového programu a do roku 2002 do něj vstoupilo již dvanáct z dvaceti oblastí. V poslední době zahájilo organizovaný program též Maďarsko a Slovinsko (3).

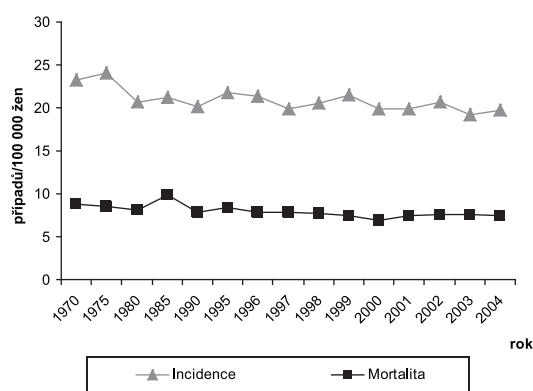


Graf 1. Mortalita karcinomu hrdla děložního 1955–2003 ve vybraných severských státech (6)

Dnes víme, že skríninkové programy, kterých se účastní alespoň 80 % cílové populace a které jsou velmi dobře organizované, jsou schopny snížit incidenci a mortalitu KDH až o 80 % (3). Nejlepším příkladem, na němž lze demonstrovat účinnost programů, jsou severské státy, a to právě proto, že v těchto státech data o incidenci a mortalitě byla známa i z doby před zahájením programů, a dále proto, že v jednotlivých státech byly programy prováděny s různou intenzitou. Ve Finsku se podařilo dosáhnout největšího snížení mortality o 82 %, a to především z důvodu vysoké účasti žen ve skríninku (80 % cílové populace). Ke snížení mortality došlo i ve Švédsku (65 %) a v Dánsku (55 %), a to v přímé závislosti na rozsahu těchto programů. V Norsku, kde organizovaný program pokrýval jen 5 % populace, se incidence KDH zprvu dokonce zvyšovala a poté, zřejmě v důsledku oportunního skríninku, se začala snižovat. Pokles mortality však byl daleko menší než

v ostatních státech (41 %) (graf 1) (3). Druhým názorným příkladem je VB. Ve VB existoval skríninkový program od 60. let a mortalita klesala v těchto letech o 1–2 % ročně, ale incidence zůstávala stále stejná a v roce 1988 dosáhla maxima v historii – 17,4/10⁵ žen. Po zavedení organizovaného programu v roce 1988 se roční pokles mortality zvýšil na 7 %, postupně začala klesat i incidence a v roce 2001 dosáhla hodnoty 9/10⁵ žen a stále dále klesá (3).

V předcházejících letech sledovala řada studií další faktory určující efektivitu a finanční rentabilitu programů (délka intervalu, primární skríninkový test, věková kohorta, způsob kontroly kvality, doplňkové testy, sledování žen se suspektním nálezem, léčba) a jejich výstupy pro praxi lze najít v souhrnné formě v Evropských doporučeních pro skríninkové programy pro prevenci KDH, jejichž první vydání vyšlo v roce 1993 a letos vychází vydání druhé (4, 5).



Graf 2. Incidence karcinomu děložního hrdla a úmrtnost na toto onemocnění v České republice (8)

Prevence KDH v České republice začala velmi nadějně. Cytodiagnostika atypických buněk na děložním hrdle Pap testem byla zavedena velmi záhy, již v roce 1947, a v roce 1954 publikoval Herold a Luksch v českém jazyce příručku „Cytodiagnostika rakoviny rodidel“ (7). V roce 1960 byla zřízena cytologická centra, jejichž zásluhou došlo ke snížení incidence z 32,3 případů/10⁵ žen v roce 1960 na 27,2 případů/10⁵ žen v roce 1965. V roce 1966 byl přijat zákon o péči o zdraví lidu, který ženám zaručil nárok na jednu preventivní gynekologickou prohlídku ročně včetně provedení Pap testu a následně došlo k poklesu incidence KDH z 28,8 případů/10⁵ žen v roce 1966 na 21,9 případů/10⁵ žen v roce 1983. Toto snížení lze však částečně též přičíst skutečnosti, že nádory endometria nebyly již od roku 1972 uváděny pro statistické účely společně s KHD. Další snížení incidence z 21,9 na 20,7 případů/10⁵ žen v období 1984–1990 přičítáme zřízení center gynekologicko-onkologické prevence. Od roku 1990 již však k žádnému poklesu v incidenci karcinomu děložního hrdla nedochází (graf 2) (8).

SMĚRNICE

V roce 1999 vypracoval výbor odborníků z oblasti gynekologie, patologie, cytologie a virologie první směrnice pro léčbu pacientek s lézemi na děložním hrdle (cervix uteri), které obsahovaly také návrh algoritmu pro provádění primár-

ního skríninku. K zavedení těchto směrnic do rutinní klinické praxe však nikdy nedošlo. Ministerstvo zdravotnictví pak při třech dalších příležitostech znovu ustavilo komise pro provádění skríninku KDH, přičemž první dvě z nich rozpustilo krátce po jejich ustavení. V červenci 2004 zveřejnila třetí komise doporučení, která mimo jiné obsahovala návrh ročního intervalu pro skrínink, který by užíval klasickou cytologii jako primární skríninkový test. Využití detekce lidských papillomavirů (HPV) bylo doporučeno v případech hraničních cytologických nálezů, maximálně v množství, které odpovídá 4 % prováděných Pap testů jednotlivých laboratoří. Věkové rozmezí pro výše uvedená vyšetření bylo 25–60 let a posílání pozvánek ženám na vyšetření měla zajišťovat pojišťovna. Pokud by se žena na vyšetření nedostavila, měla by za 2 roky obdržet další pozvánku. Základní předpokladem pro to, aby cytologická laboratoř mohla požádat o akreditaci, bylo vyšetřování nejméně 15 000 stěrů z děložního hrdla ročně (9). Se zahájením skríninku se původně počítalo od července 2006, ale dosud zahájen nebyl.

SOUČASNÁ SITUACE

Incidence (ASR(W)) – věkově standardizovaná incidence (světový věkový standard) v 15 původních zemích Evropské unie (EU) byla v roce 2002 $9,5/10^5$, zatímco v 10 nových EU státech 16,7 a toto číslo by bylo ještě vyšší, pokud

z povinného zdravotního pojištění, může ve své ordinaci provádět každý gynekolog. Expertní kolposkopii, která je také nákladnější (280 Kč), mohou provádět pouze specialisté s licenci na tento výkon. Pro získání licence musí gynekolog doložit, že diagnostikuje nejméně 50 lézí vysokého stupně ročně (HGL), a složit zkoušku na jednom ze dvou pracovišť akreditovaných pro výuku expertní kolposkopie v České republice. V současné době je v České republice 1513 gynekologů, z toho 1235 praktických gynekologů a přibližně 40 má licenci pro expertní kolposkopii.

Cytologické vyšetření stěru z děložního čípku provádí v České republice asi 50 laboratoří, z nichž pouze tři zpracovávají více než 50 000 vzorků ročně, jak doporučuje Evropská směrnice (4), a pouhá polovina zpracovává více než 15 000 vzorků ročně, jak to požadují nová doporučení výboru pro skrínink při Ministerstvu zdravotnictví ČR (9). Pro hodnocení cytologických preparátů se používá systém Bethesda 2001 (12). Údaje o úmrtnosti a incidenci se získávají z národního registru nádorových onemocnění, který byl zřízen v roce 1976 a od roku 1991 je členem Mezinárodní asociace registrů nádorových onemocnění IACR (International Association of Cancer Registries).

V České republice je celkem 5,2 milionu žen, z nichž 2,9 milionu je ve věku 25–65 let, kdy se doporučuje provádět skrínink. Ústav zdravotnických informací a statistiky nahlásil v roce 2005 více než 2,4 milionu preventivních gynekologických prohlídek, ale vzhledem k tomu, že se nezazname-

Tab. 1. Incidence karcinomu děložního hrdla (C53) a úmrtnost na toto onemocnění v České republice podle věkových skupin v roce 2004 (8)

	Věková skupina															
	celkem	15–19	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79	80–84	85
počet nových případů	1033		8	39	100	98	102	107	102	142	98	78	66	54	29	10
incidence	19,7		2,3	8,8	25,7	29,1	31,5	29,8	25,6	36,6	32,6	33,9	28,5	26,7	20,4	14,8
počet úmrtí	394				10	14	18	36	32	54	47	47	42	37	40	17
úmrtnost	7,5				2,6	4,2	5,6	10	8	13,9	15,6	20,4	18,1	18,3	28,2	25,1

bychom k novým státům přidali ještě Rumunsko a Bulharsko, neboť incidence KDH v těchto zemích je 23,9 a $18,7/10^5$. V České republice, pro srovnání, byla v roce 2002 incidence (ASR(W)) $16,2/10^5$ (10, 11).

V roce 2004 bylo v České republice nahlášeno 1033 nových případů karcinomu děložního čípku a 394 žen na toto onemocnění zemřelo (8). Nejvyšší incidence karcinomu děložního čípku byla zaznamenána ve věkové skupině 55–59 let (tab. 1). Ve věkové skupině 15–34 let byla úmrtnost nízká – 2,5 %, zatímco u žen ve věku 35–59 let vysoká – 39,1 %. K jejímu snížení na 34,5 % dochází ve věkové skupině 60–74 let a u žen nad 75 let se uvádí 23,9 %.

Zákon o péči o zdraví lidu z roku 1966 zůstává dosud v platnosti a dnes z něho vychází i skrínink pro prevenci karcinomu děložního hrdla v České republice s tím, že každá žena (věk není v zákoně uveden) má jednou ročně nárok na jednu bezplatnou preventivní gynekologickou prohlídku. Tato prohlídka zahrnuje provedení základní kolposkopie a Pap testu. Základní kolposkopii (50 Kč), která je hrazena

nává rodné číslo pacientky, mají tyto údaje omezenou výpovědní hodnotu, protože na jejich základě nelze rozlišit jednorázové a opakované prohlídky nebo vztáhnout počet prohlídek k počtu žen v cílové populaci. Relevantnější data nám poskytla Všeobecná zdravotní pojišťovna, která registruje přibližně dvě třetiny populace České republiky a která je schopna údaje vztáhnout k rodnému číslu pacientky. Aproximací na celou populaci registrovanou i u jiných pojišťoven jsme dospěli k následujícím číslům: Ve věkové kategorii do 30 let (z demografických dat jsme vyčlenili věkovou skupinu 15–29 let) se v roce 2006 dostavilo na prohlídku ke gynekologovi 33 % žen, ve věkové skupině 30–59 let 35 % a 17 % žen ve skupině nad 60 let věku. Pravidelným skríninkem prochází tedy maximálně 35 % žen ve věkové skupině, ve které je incidence cervikálního karcinomu nejvyšší.

Údaje z Gynekologicko-porodnické kliniky FN v Motole rovněž ukazují, že gynekologickou prohlídku v posledních 3 letech s kolposkopickým/cytologickým vyšetřením absolvovalo 44,0 % žen, u kterých byl diagnostikován invazivní

Tab. 2. Ženy, které chodí a nechodí na gynekologické prohlídky, podle stadia nádoru (C53), data za roky 2000–2002

Stadium	počet	průměrný věk (roky)	kolposkopické/cytologické vyšetření	nebyly vyšetřeny	
			v posledních 3 letech	>5 let	>10 let
IB-1	105	44,7	59 (56,2 %)	21 (20 %)	2 (1,9 %)
IB-2	42	44,1	20 (42,9 %)	14 (33,3 %)	4 (9,5 %)
IIB	91	54,5	31 (34 %)	35 (38,4 %)	14 (15,4 %)
III-iv	14	74	1 (7 %)	6 (43 %)	6 (43 %)

IB-IV jsou stadia karcinomu děložního hrdla podle systému klasifikace Mezinárodní federace gynekologů a porodníků FIGO.

KDH, a na druhou stranu 60,0 % žen s touto diagnózou nebylo vyšetřeno v průběhu posledních 5 let (tab. 2). Tato čísla jasně svědčí o tom, že u velké části českých žen, které chodí na skríninková vyšetření, diagnostický proces selhává.

BUDOUCNOST – NOVÉ TECHNOLOGIE

První papillomavirus byl z buněk karcinomu děložního hrdla izolován v roce 1983 (13). Následovalo více než 10 let intenzivního výzkumu, než byly v roce 1995 HPV typy 16 a 18 uznány jako nezbytně nutný faktor pro vznik KDH (14). V roce 2003 pak bylo specifikováno celkem 15 velmi rizikových typů HPV (HR HPV), které jsou schopny toto onemocnění vyvolat (15). První a prozatím jedinou diagnostickou soupravou pro detekci HPV DNA, která získala povolení FDA (Food and Drug Administration) k použití pro rutinní diagnostiku, byl test Hybrid Capture II (firma Digene). V roce 2000 byl tento test v USA povolen pro použití pro rozhodování o další léčbě žen s atypickým cytologickým nálezem a v roce 2003 pak pro použití společně s cytologií v primárním skríninku pro prevenci KDH pro ženy starší 30 let (16). V Evropě vychází v letošním roce druhé vydání Evropských doporučení pro skrínink pro prevenci karcinomu hrdla děložního. V těchto doporučeních je jako primární test doporučena klasická cytologie nebo cytologie na tenké vrstvě. Detekce HPV DNA pomocí testu Hybrid Capture II je doporučena pro rozhodování o další léčbě žen s atypickým cytologickým nálezem a pro sledování žen po chirurgickém odstranění lézí na děložním hrdle (5).

Přestože je řadou studií, na jejichž podkladě byl též HPV test schválen pro skrínink v USA, dokumentována vyšší citlivost a negativní prediktivní hodnota při použití HPV detekce ve srovnání s Pap testem, skupina mezinárodních expertů svolaná International Agency for Research on Cancer (IARC) doporučila provést další studie s delším sledováním žen pomocí Pap testu i HPV detekce. Většina studií provedených v minulosti byly studie průřezové, jejichž charakter neumožnil vzít v úvahu možné zvýšení účinnosti skríninku opakovanými Pap testy a regresi lézí v průběhu dlouhého sledování. Studie prováděné nyní v 6 zemích Evropy, do nichž bylo zařazeno téměř 23 tisíc žen, jsou randomizované a mají ověřit možnost použití HPV detekce jako primárního skríninkového testu s následnou verifikací pozitivních nálezů pomocí cytologie. První předběžné výsledky pětiletého sledování potvrdily dříve pozorovanou vyšší citlivost a nižší specifitu HPV testu ve srovnání s cytologií, ale ukázaly

dále, že algoritmus použití HPV testu jako primárního ve skríninku s následnou verifikací nálezů cytologií má nejen vyšší citlivost, ale i srovnatelnou specifitu s cytologií. Tato data ukazují, že použití HPV testu jako primárního ve skríninku, s následným sledováním HPV pozitivních žen pomocí cytologie, se zvýší citlivost záchytu skutečně rizikových žen, aniž by došlo ke snížení specifity, nebo aby tato změna jinak negativně ovlivnila efektivitu skríninkových programů. Dá se očekávat, že pakliže se potvrdí výsledky těchto studií, skupina IARC doporučí použití HPV testu jako primárního pro skríninkové programy KDH. (17).

O možné změně primárního testu ve skríninku je třeba uvažovat i proto, že v roce 2006 byla uvedena na trh první vakcína proti typům HPV 16 a 18, které odpovídají za asi dvě třetiny případů karcinomů děložního hrdla. Tato vakcína i vakcína druhá, jejíž uvedení na trh se očekává ještě v tomto roce, prokázaly v klinických zkouškách nejen velmi dobrou imunogenitu a bezpečnost, ale především prokázaly u neinfikovaných žen (ženy negativní na HPV-specifické protilátky a HPV DNA typu 16 a 18) 100% ochranu proti perzistentní infekci a vzniku lézí vyvolaných vakcinačními typy HPV (18). Právě proto však, že tyto vakcíny nechrání proti všem typům HPV, které mohou vyvolat toto závažné onemocnění a též proto, že jejich účinnost je 100% pouze u žen „naivních“ z hlediska HPV infekce, bude třeba přemýšlet o strategiích začlenění těchto žen do skríninkových programů a o modifikaci těchto programů. Jak ukazuje řada modelů, nejlepšího efektu, ve smyslu snížení HPV asociovaných onemocnění, by bylo dosaženo vakcinací dívek před zahájením pohlavního života. Volba věku je pak otázkou charakteristiky populace těchto dívek v dané zemi (v jakém věku zahajuje většina svůj pohlavní život) a také otázkou organizační (jak nejlépe dosáhnout maximální proočkovatelnosti cílové kohorty). I když efekt plošné vakcinace vyjádřený snižující se incidencí KDH by byl otázkou desetiletí, již ve velmi krátkém výhledu (též v závislosti na časové prodlevě mezi věkem vakcinace a zahájením pohlavního života) prakticky několika měsíců bychom měli vidět pokles počtu abnormálních nálezů, v řádu dvou let potom lehkých lézí (19). Prevalence lézí tedy bude klesat. V současnosti v rozvinutých státech se jejich prevalence pohybuje v rozmezí 5–10 %. Pokud tedy uvažujeme o volbě primárního testu pro skrínink v situaci, kdy se může očekávat plošná vakcinace dětí (mládeže), je třeba mít na paměti, že jako důsledek snižující se prevalence lézí bude klesat pozitivní prediktivní hodnota (PPV) cytologie i HPV DNA detekce pro selekci rizikových žen. Vzhledem však k tomu, že cyto-

logická diagnostika je na rozdíl od detekce HPV DNA, velmi subjektivní metoda, dá se předpokládat, že PPV cytologie bude postupně daleko nižší, než PPV HPV DNA testů. I když se jedná pouze o předpoklady, lze si docela dobře představit, že by mohlo docházet ke snižování citlivosti cytologického testu v důsledku „únavy“ cytoskrínerů, kteří se budou s abnormálními nálezy setkávat stále méně často. Obava z chybné interpretace nálezů jako falešně negativních by mohla vést k přeceňování nálezů zánětlivých změn a koilocytů, v důsledku čehož by došlo ke snížení přesnosti testu a přispělo též ke snížení PPV (20).

Je jasné, že situace by se dramaticky změnila, pokud by cytologie přicházela do styku s vzorky primárně selektovanými metodou HPV DNA detekce. Použití cytologie jako sekundárního testu by zvýšilo její PPV a oba předpoklady, o nichž se uvažuje jako o možných faktorech snižujících PPV, by tedy nebyly relevantní, neboť by skríněři viděli abnormální nálezy daleko častěji než v současné době.

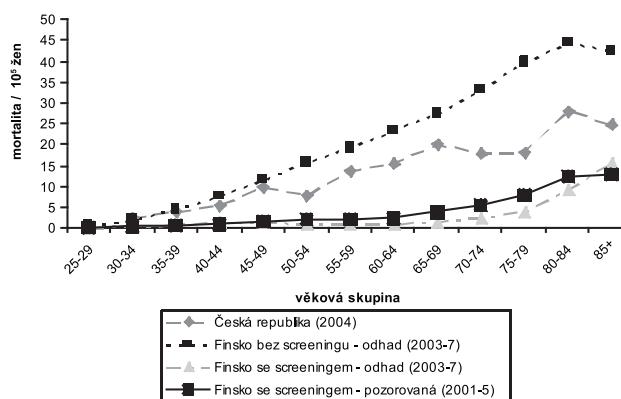
Provádění HPV DNA detekce a případné určení typu u vakcinovaných žen by dále umožnilo sledovat dlouhodobou účinnost vakcíny v reálné situaci neselektované populace. Vytvoření registru vakcinovaných a jeho provázání s registrem skríninkovým by umožnilo získání velmi cenných údajů.

ZÁVĚR

Skrínink pro prevenci karcinomu děložního hrdla se v České republice provádí oportunně od roku 1966. Přes vysoký počet prováděných vyšetření a jejich historicky široké věkové rozpětí zůstává incidence KDH v posledních 34 letech beze změny. Z nejrelevantnějších dat, která je možné při absenci skríninkového registru získat, vyplývá, že na kontrolní vyšetření chodí méně než 35 % žen. Navíc vysoké procento žen, u kterých byl diagnostikován KDH, přestože v posledních třech letech absolvovaly cytologické a kolposkopické vyšetření, ukazuje na možné nedostatky ve skríninkovém a diagnostickém procesu.

Bylo jasné prokázáno, že organizované skríninkové programy pro prevenci KDH s kontrolou kvality na všech stupních procesu poskytují, vzhledem k nákladům, nejefektivnější ochranu, a s jejich pomocí je možno předejít až 80 % KDH u populace, kterou pokrývají. Vzhledem k uvedeným skutečnostem doporučila Rada Evropské unie, Evropská komise, Mezinárodní agentura pro výzkum nádorových onemocnění a Zájmová skupina Evropského parlamentu pro prevenci KDH spolu s mnoha dalšími významnými organizacemi zavedení organizovaných skríninkových programů pro prevenci KDH ve všech evropských zemích. Výše uvedené údaje jasně ukazují, že Česká republika neplní své závazky vůči ženám ve své zemi a že zavedení těchto programů se musí stát prioritou.

Vzhledem k tomu, že v České republice neexistuje organizovaný skríninkový program, je nanejvýš důležité při diskuzích o jeho možné podobě a případném zavádění vzít v úvahu existenci nových vědeckých poznatků a nových technologií. Nová data ukazují na lepší efektivitu skríninkových programů při použití HPV detekce v primárním skríninku ve srovnání s cytologií a vakcinace zase přinese změny v incidenci HPV asociovaných onemocnění, které budou ovlivňovat efektivitu skríninku a budou vyžadovat jeho modifikace.



Graf 3. Pozorovaná mortalita a odhadovaná mortalita karcinomu děložního hrdla v závislosti na věku ve Finsku, kde existuje organizovaný skrínink ve srovnání se situací v České republice (6, 8, 21)

Dovolte nám v úplném závěru poznamenat, že je jisté, že skríninkové programy jsou finančně náročné, ale o této skutečnosti je na místě hovořit tam, kde dosud žádné programy neexistují. Tam, kde jako v České republice existují oportunní programy, lze spíše uvažovat o úspoře financí. Bylo opakovaně prokázáno, že oportunní skríninkové programy jsou finančně náročné a zcela neefektivní. Předpokládejme, že data z ÚZIS udávající 2,4 miliony preventivních prohlídek pro cílovou populaci 2,9 milionů žen by skutečně znamenalo jednu prohlídku na jednu ženu. To by znamenalo 84% pokrytí cílové populace skríninkem, ale v situaci dlouhodobě se neměící incidence a mortality by tato čísla ukazovala na katastrofální kvalitu diagnostického procesu. Situaci ještě názorněji lze dokumentovat v grafu 3, kde data o mortalitě KDH z naší republiky (rok 2004) (6, 8, 21) jsou srovnávána s daty z Finska. Křivka mortality v České republice v závislosti na věku kopíruje křivku předpokládané mortality ve Finsku za situace, že by v této zemi neexistoval skrínink. Zvláště patrný je rozdíl v úmrtnosti žen ve věku 40–50 let. K těmto datům není třeba více dodávat.

Zkratky

- ASR(W) – věkově standardizovaná incidence – světový věkový standard (age standardized rate – world)
- DNA – deoxyribonukleová kyselina
- EU – Evropská unie
- FDA – Food and Drug Administration
- FIGO – Mezinárodní federace gynekologů a porodníků
- FN – fakultní nemocnice
- HGL – závažné cervikální léze (high-grade squamose lesions)
- HPV – lidské papillomaviry
- HR HPV – velmi rizikové typy lidských papillomavirů (high-risk HPV)
- IACR – International Association of Cancer Registries
- IARC – International Agency for Research on Cancer
- IB – 2 – stadium karcinomu hrdla děložního
- KDH – karcinom hrdla děložního
- PAP – Papanicolaouova metoda
- PPV – pozitivní prediktivní hodnota
- VB – Velká Británie

LITERATURA

1. **Papnicolaou, G. N.:** New Cancer Diagnosis. In: Proceedings of the Third Race Betterment Conference, January 2-6. 1928, s. 528-534.
2. **Papnicolaou, G. N., Traut, H.:** The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1941, 42, s. 193-206.
3. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Cervix Cancer Screening, Volume 10. Lyon, IARC Press, 2005.
4. **Coleman, D., Day, N., Douglas, G. et al.:** European Journal of Cancer, 1993, 29 (Suppl. 4), S1.
5. **Arbyn, M., Anttila, A., Jordan, J. et al. (eds.):** European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening, Luxembourg, Official Publications of the European Communities, 2007.
6. NORDCAN: Association of the Nordic Cancer Registries. www.dep.iarc.fr/NORDCAN, 2007.
7. **Herold, J., Luksch, F.:** Cytodiagnostika rakoviny rodidel. Praha, Státní zdravotnické nakladatelství, 1954.
8. Novotvary 2004 ČR, ÚZIS ČR, NOR ČR 2007.
9. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR, 2004, 7, s. 7-11.
10. **Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P., Parkin, D. M. (eds.):** Globocan 2002, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, IARC Cancer Base No.5, version 2.0. Lyon, IARC Press, 2004.
11. **Arbyn, M., Raifu, A., Autier, P., Ferlay, J.:** Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. Annals of Oncology, 2007 (epub ahead of print).
12. **Wright, T., Cox, J. T., Massad, L. S. et al.:** 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities JAMA, 2002, 287, s. 2120-2129.
13. **Durst, M., Gissmann, L., Ikenberg, H. et al.:** A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1983, 80, s. 3812-3815.
14. **Bosch, F. X., Manos, M. M., Muñoz, N. et al.:** Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer: a Worldwide Perspective. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. Journal of the National Cancer Institute, 1995, 87, s. 796-802.
15. **Munoz, N., Bosch, F. X., de Sanjose, S. et al.:** International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N. Engl. J. Med., 2003, 348, s. 518-527.
16. **Sherman, M. E., Lorincz, A. T., Scott, D. R. et al.:** Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: 10-year cohort analysis. Journal of the National Cancer Institute, 2003, 95, s. 46-52.
17. **Davis, P., Arbyn, M., Dillner, J. et al.:** A report on the current status of European research on the use of human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. International Journal of Cancer, 2006, 118, s. 791-796.
18. **Vonka, V., Hamšíková, E.:** Cervical cancer uteri: from the etiology to prophylactic vaccine. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 511-521.
19. **Garnett, G. P., Kim, J. J., French, K., Goldie, S. J.:** Modeling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. Vaccine, 2006, 24 (Suppl. 3), s. 178-186.
20. **Franco, E. L., Cuzick, J., Hildesheim, A., de Sanjosé, S.:** Issues in planning cervical cancer screening in the new era of HPV vaccination. Vaccine, 2006, 24 (Suppl. 3), s. 171-177.
21. **Hakama, M., Kristova, L.:** Effect of screening in the nordic cancer control up to the year 2017. Acta Oncologica, 1997, 36, s. 119-128.

Práce byla podporována grantem č. NR/8852-3/2006 MZ ČR.

Reverzní transmigrace dendritických buněk lymfatickými endoteliemi

Postup aktivovaných dendritických buněk (DC) z epidermis do odvodných lymfatických je dobře znám. Významný je však také interakce DC s lymfatickými endoteliemi, tzv. *reverzní transmigrace*. Autoři pro

studium toho děje použili především laserový skenovací mikroskop, kterým prokázali stimulaci lymfatických endotelií pomocí TNF α , což indukovalo výrazné zvýšení migrace dendritických buněk.

Nový způsob pozorování reverzní transmigrace může sloužit pro pozorování fyziologických i patologických podmínek tohoto významného děje.

Literatura:

Torzicky, M. et al.: Reverse Transmigration von Dendritischen Zellen über lymphatischen Endothelien: Effekte von Tumor Necrosis Faktor alpha. Jahrestagung der ÖGDV 24.-26. 11. 2006, Salzburg, abstr. 15.

P. Barták

Signalizace na celulárních membránách

O membránových mikrodoménách je známo, že regulují buněčnou signalizaci, zejména na cytoplazmatické membráně. Jsou intenzivně studovány, ale dosavadní

poznání není uspokojující. Studie Anne K. Kenworthyové ukazuje, že signalizace mitogen-aktivující protein kinázy MAP pro mikrodomény s obsahem nanoklastrů Ras přispívá k věrnosti transdukce signálů, pokud fungují jako digitální spouště.

Literatura:

Kenworthy, Anne K.: Nanoclusters digitize Ras signalling. Nature Cell Biology, 2007, 9, s. 875-877.

P. Barták

ONKOLOGICKÉ SKRÍNINKOVÉ PROGRAMY

Akutní stav národního programu skríninku rakoviny prsu v České republice

¹Svobodník A., ²Daneš J., ³Skovajsová M., ⁴Bartoňková H.,
¹Májek O., ¹Klimeš D.

¹Institut biostatistiky a analýz LF a PFF MU, Brno

²Radiologická klinika I. LF UK a VFN, Praha

³Mammacentrum DTC, Praha

⁴Masarykův onkologický ústav Brno

SOUHRN

Plošný mamografický skrínink byl v České republice zahájen v září roku 2002. V současnosti probíhá na celkem 59 akreditovaných centrech, je zajištěn systematický sběr dat a jejich centrální statistické zpracování. V období červenec 2003 až prosinec 2005 bylo vyšetřeno celkem 646 056 žen, u kterých bylo zachyceno celkem 2926 případů karcinomu prsu. V celkem 2666 (91,1 %) případech se jednalo o invazivní stadium onemocnění, z čehož 855 (32,1 %) nálezů bylo velikosti ≤ 10 mm a 1624 (60,9 %) případů bylo zachyceno ve stadiu bez zasažení lymfatických uzlin. Vysoký záchyt časných stadií onemocnění je hlavním cílem skríninku a předpokladem dlouhodobého poklesu mortality. Systém centrální správy a statistického zpracování dat projektu je založen na pravidelném jednoročním zpracování všech dat a splňuje mezinárodní požadavky na správu dat s skríninkových programů.

Klíčová slova: mamografický skrínink, karcinom prsu.

SUMMARY

Svobodník A., Daneš J., Skovajsová M. et al.: Acute Situation in the National Program of Breast Cancer Screening in the Czech Republic

Czech National Breast Cancer Screening Program started in September 2002. Currently, a total of 59 accredited screening centres are involved in the program. Central data management and statistical processing of the data is performed. During the period of July 2003 – December 2005 a total of 646,056 women were screened and 2,926 breast cancer cases were detected. A total of 2666 (91.1 %) cancer cases were invasive. Of these, 855 (32.1 %) were ≤ 10 mm in size and 1624 (60.9 %) were node negative. A high rate of detection of early stages of the disease is the main objective of the screening process and a good indicator of long-term decrease in mortality rates. The central system of data management is based on annual data analysis. This system is in line with international standards for such systems.

Key words: mass screening, breast cancer.

Sv.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 945–949.

Schopnost plošného mamografického skríninku snížit dlouhodobě mortalitu na rakovinu prsu byla prokázána v několika mezinárodních studiích (1–7). Centrálně řízené skríninkové programy se tak postupně stávají součástí standardu zdravotní péče vyspělých zemí.

V České republice byla mamografická vyšetření do roku 2002 prováděna nesystematicky na více než 130 pracovištích bez centrální koordinace a kontroly kvality. V roce 2002 byl zahájen akreditační program definující nepodkročitelné parametry kvality budoucích s skríninkových center a tento akreditační program byl otevřen všem pracovištím provozujícím mamografická vyšetření. Akreditační kritéria vycházela z dokumentu European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis (8) a pouze cent-

ra splňující všechna tato kritéria vytvořila základ sítě skríninkových center. Tato síť akreditovaných skríninkových center je i v současnosti založena na principu otevřenosti: Kvalita center je pravidelně monitorována a centra, která přestanou splňovat akreditační podmínky, mohou uvolnit místo novým centrům splňujícím kritéria kvality. Hlavním smyslem tohoto akreditačního procesu bylo zajistit požadovanou kvalitu skríninkového programu jako takového a umožnit přechod od nesystematické prevence k řádnému řízenému skríninkovému programu.

Mamografický skrínink obdobně jako jiné skríninkové programy je mimořádně organizačně i finančně náročným projektem. Je nutné pravidelně monitorovat kvalitu celého programu tak, aby byl zajištěn skutečný vliv na mortalitu

onemocnění v cílové populaci. Za účelem monitoringu programu byl vytvořen sofistikovaný systém centrálního sběru a analýzy dat využívajícího rovněž databázi Národního onkologického registru a demografických dat.

SKRÍNINKOVÝ PROGRAM

Mamografický skrínink probíhá v současnosti na celkem 59 akreditovaných skríninkových centrech. Všechna tato centra prošla řádným procesem akreditace a kvalita jejich práce je průběžně monitorována podle předem stanovených pravidel a doporučení prostřednictvím analýzy dat a osobních návštěv. Počet skríninkových center byl definován na základě principu rovnoměrné dostupnosti péče a podle velikosti cílové populace v jednotlivých regionech. Legislativní rámec projektu je dán vyhláškou Ministerstva zdravotnictví ČR č. 372/2002 Sb., kterou se mění vyhláška Ministerstva zdravotnictví ČR č. 56/1997 Sb., kterou se stanoví obsah a časové rozmezí preventivních prohlídek, ve znění vyhlášky č. 183/2000 Sb. a doporučeným standardem, který byl uveřejněn ve Věstníku Ministerstva zdravotnictví České republiky (MZd ČR) (částka 11/2002), standard pro vedení datového auditu center byl zveřejněn rovněž ve Věstníku MZd ČR (částka 12/2004).

Průběh programu, dodržování stanovených pravidel a vědecký rozvoj projektu je v České republice garantován dvěma nezávislými komisemi, a to *Komísí pro screening nádorů prsu MZd ČR* a *Komísí odborníků pro mamární diagnostiku (KOMD)*. Komise při MZd ČR je složena ze zástupců radiologů – mamodiagnostiků, členů výborů všech odborných společností zabývajících se problematikou diagnostiky a léčení chorob prsu, Státního úřadu pro jadernou bezpečnost (SÚJB), Všeobecné zdravotní pojišťovny (VZP), Svazu zdravotních pojišťoven (sdružuje ostatní zdravotní pojišťovny) a ministerstva zdravotnictví. V KOMD jsou zastoupeni především odborníci z Radiologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, Sdružení nestátních ambulantních radiologů a Asociace mamodiagnostiků ČR.

Datový audit (sběr a statistické zpracování dat) je zajišťován nezávislou institucí, a to Institutem biostatistiky a analýz Lékařské fakulty a Přírodovědecké fakulty Masarykovy Univerzity v Brně. Pro zajištění kvalitního sběru dat byla definována závazná parametrická struktura informací o klientkách a provedených vyšetřeních, tato data jsou ve všech centrech závazně vyžadována jako podmínka jejich reakreditace, a tedy podmínka setrvání v projektu. V průběhu roku 2003 byl nastaven sběr dat v jednotlivých centrech a v roce 2004 bylo zahájeno centrální statistické zpracování. Při zpracování dat jsou respektovány všechny legislativní normy, zejména zák. č. 101/2000 Sb. o ochraně osobních údajů.

Skríninkový program je u nás realizován jako celonárodní, cílová populace je tvořena všemi asymptomatickými ženami ve věku 45–69 let. Skríninkový interval (interval mezi preventivními mamografickými vyšetřeními) je nastaven na 24 měsíců, v případě požadavku klientky je však možno provést opakované vyšetření za 12 měsíců (samoplátkyně). Věková skupina a interval mezi vyšetřeními byl zvolen na základě provedených randomizovaných klinických studií a zkušeností s obdobnými programy v zahraničí. Mamografie je prováděna ve dvou projekcích, v případě nejasného závěru se dopl-

ňuje ultrazvuk nebo doplňující mamografické vyšetření, a to vždy v rámci jednoho dne (tzv. jednodenní diagnostika). Výsledky mamografického a případně doplňujících vyšetření jsou popisovány klasifikačním systémem BI-RADS (9). Pro hodnocení denzity prsní žlázy se využívá typologie dle Tabáry (10). S výjimkou jednoho centra s plně digitální mamografií je na všech centrech používána konvenční filmová mamografie. Standardem na všech centrech je provádění core-cut biopsií pod ultrazvukem, v některých centrech je možnost provedení dalších specializovaných vyšetření, jako jsou např. magnetická rezonance nebo vakuová biopsie.

ANALÝZA DAT

Epidemiologie

Základní data o všech případech karcinomu prsu diagnostikovaných v České republice od roku 1976 jsou dostupná v Národním onkologickém registru. Důležité informace, především o časovém vývoji základních epidemiologických ukazatelů onemocnění jsou tedy dostupná. Pro analýzu epidemiologických dat byl použit informační systém SVOD® (www.svod.cz) (11). Tento softwarový nástroj umožňuje nejen on-line analýzu epidemiologických dat v České republice, ale také srovnání se zahraničím (s využitím databáze GLOBOCAN 2002) (12).

Data o skríninkových vyšetřeních

Systém zpracování dat o skríninkových vyšetřeních a jejich výsledcích je založen na následujících krocích: a) sběr dat, b) přenos dat a jejich validace, c) analýza dat.

Pro všechna centra byla definována závazná datová struktura shromažďovaných dat. Pro zajištění dostatečné kvality shromažďovaných dat byl vyvinut software MaSc®.

Centrální databáze je provozována v Institutu biostatistiky a analýz v Brně, použita je technologie ORACLE 9i. Systém sběru a validace dat probíhá ve dvou fázích. V první fázi jsou shromážděna data ze všech individuálních center a je provedena jejich validace, pro každé centrum je vytvořen validační report obsahující výpis chybějících nebo podezřelých údajů. Po opravě těchto dat centry je ve druhé fázi proveden následný sběr validovaných dat, tato data jsou následně statisticky zpracována.

Statistické zpracování dat se provádí v software STATISTICA (verze 7.1) a v systému SAS (verze 8.0).

VÝSLEDKY

Časový vývoj incidence a mortality rakoviny prsu v České republice za období 1974–2004 je zakreslen v grafu 1. Z grafu je zřejmé, že incidence onemocnění relativně stabilně roste, k výraznému zrychlení nárůstu došlo v období let 1990–2003; v roce 2003 dosáhla incidence počtu 111,8 nově diagnostikovaných případů onemocnění na 100 000 žen. Mortalita na karcinomu prsu se relativně stabilizovala v období let 1995–2004 (40,1 zemřelých na 100 000 žen v roce 2004). Časový vývoj v zastoupení jednotlivých klinických stadií karcinomu prsu při diagnóze je znázorněn v grafu 2. Relativní zastoupení stadia I pozitivně stoupá od roku 1995, v roce 2004 bylo již 35,3 % případů diagnostikováno ve stadiu I.

Cílová populace pro mamografický skrínink (symptomatické ženy ve věku 45–69 let) čítá přibližně 1,7 milionu českých žen. V období 30 měsíců s dostupnými validovanými daty (červenec 2003 až prosinec 2005) se skríninku zúčastnilo celkem 646 056 žen. Průměrný počet žen vyšetřených v jednom skríninkovém centru za rok byl 4737 v roce 2003 a 5663 v roce 2004. Věková struktura vyšetřených žen je uvedena v tabulce 1. Skríninková vyšetření byla v hodnoceném období provedena u 37 % cílové populace žen.

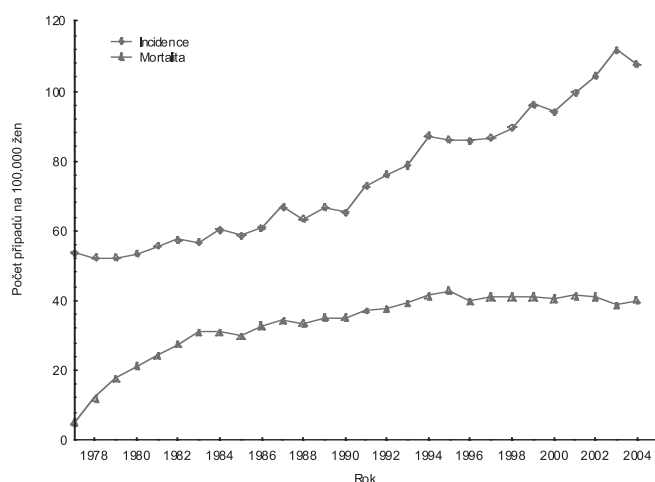
Mezi vyšetřenými ženami bylo zjištěno celkem 2926 karcinomů prsu, zjištěná detekční míra byla tedy 4,53 na 1000 vyšetřených žen. Celkem 2666 (91,1 %) karcinomů bylo

Tab. 1. Věková struktura vyšetřených žen ve skríninku (červenec 2003 až prosinec 2005)

Věková skupina	počet žen
< 45	10 336
45–49	164 048
50–54	162 237
55–59	142 929
60–64	97 784
65–69	56 969
≥ 70	1556

Tab. 2. Výsledky mamografického skríninku v České republice v letech 2003–2006

Rok	počet žen se skríninkovou mamografií	počet žen s doplňujícím USG vyšetřením	počet zjištěných karcinomů prsu	detekční míra (na 1000 žen)	invazivní stadia	nádory ≤ 10 mm (podíl z invazivních)	nálezy bez zasažení lymf. uzlin (podíl z invazivních)
2003	210 308	45 915 (21,8 %)	937	4,46	849 (90,6 %)	271 (31,9 %)	520 (61,2 %)
2004	265 276	55 923 (21,1 %)	1148	4,33	1039 (90,5 %)	315 (30,3 %)	617 (59,4 %)
2005	317 141	53 059 (16,7 %)	1311	4,13	1207 (92,1 %)	387 (32,1 %)	750 (62,1 %)
2006 (předběžné výsledky)	328 327	48 068 (14,6 %)	1284	3,91	1151 (89,6 %)	341 (29,6 %)	640 (55,6 %)

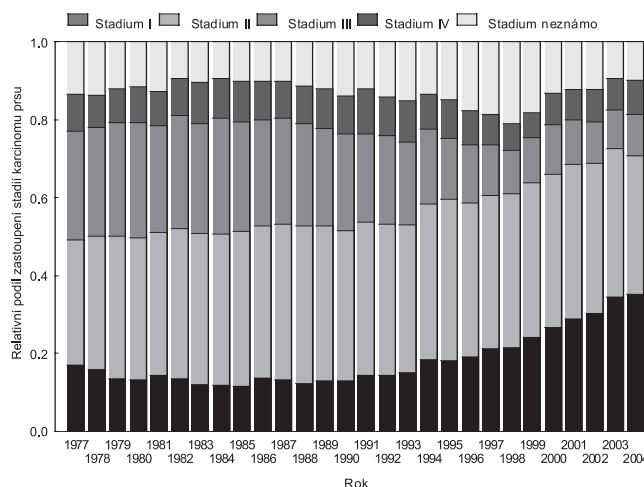


Graf 1. Časový vývoj incidence a mortality na karcinom prsu v České republice

invazivního stadia. Z těchto bylo 855 (32,1 %) velikosti ≤ 10 mm a 1624 (60,9 %) s negativními lymfatickými uzlinami. Sumarizace základních informací skríninkového programu je uvedena v tabulce 2.

DISKUZE

V evropských zemích je v současnosti převládajícím trendem nárůst incidence karcinomu prsu při současné stabilizaci nebo poklesu mortality na toto onemocnění (13). Nako-



Graf 2. Časový vývoj zastoupení klinických stadií karcinomu prsu při diagnóze

lik jsou tyto trendy vysvětlitelné zavedením skríninkových programů v posledních desetiletích, je stále předmětem diskuzí (14).

Incidence a mortalita karcinomu prsu v České republice je srovnatelná se zeměmi s již zavedeným skríninkovým programem. Od počátku 90. let 20. století je u nás pozorován nárůst incidence doprovázený stabilizací a mírným poklesem mortality od roku 1996. Jedním z možných vysvětlení pro tento trend je rozšíření mamografie v 80. a 90. letech minulého století, což by odpovídalo analogickým předpokladům o pozorování efektu skríninku na epi-

demiologické ukazatele za 10–15 let po zahájení programu (15).

Nepříznivá situace v oblasti sekundární prevence rakoviny prsu v 80. a 90. letech 20. století vedla k řešení v podobě akreditace omezeného množství pracovišť schopných zajistit nejkvalitnější péči a zároveň umožnit těmto pracovištím provedení dostatečného množství vyšetření ročně, což je nezbytným předpokladem kvalitní diagnostiky (16). Akreditační proces a snaha center v programu obstat vedly ke spontánnímu zvýšení kvality práce ve většině center. Jednodenní diagnostika vedla ke zvýšení počtu prováděných doplňujících vyšetření. Cena za jedno vyšetření je u nás ve srovnání s péčí ve stejné kvalitě v zahraničí velmi nízká. Akreditační kritéria sestávají mimo jiné z požadavků na přístrojové vybavení, radiační ochranu, kvalifikaci personálu a s tím související počet vyšetření prováděných za rok, multidisciplinární přístup k diagnostice a spolupráci při sběru a zpracování dat.

Účast ve skríninku na akreditovaných pracovištích byla v hodnoceném období 30 měsíců 37 % žen z cílové populace. Toto číslo se může zdát na první pohled nízké, je však třeba vzít v úvahu, že řada žen je stále vyšetřována i na neakreditovaných pracovištích („paralelní oportunní screening“) a je pozitivní, že počet vyšetřených žen na akreditovaných centrech se rok od roku zvyšuje. Účast ve skríninkovém programu v České republice není možné přímo srovnávat s obdobnými programy v zahraničí z důvodů: a) absence adresného zvaní žen (realizováno jako pilotní projekt až od roku 2007), b) časového odstavu v zahájení činnosti center v jednotlivých regionech a c) paralelního oportunního skríninku.

Zhodnocení skutečného vlivu skríninkového programu na cílovou populaci může být teoreticky založeno na analýze celkové mortality nebo mortality na karcinom prsu (17), dále analýzou vlivu na incidenci, zastoupení stadií při diagnóze a celkové přežití (18). Protože srovnání přežití pacientek diagnostikovaných ve skríninku se skupinou diagnostikovanou mimo skrínink je zkresleno ve prospěch skríninku efekty označovanými jako „lead-time bias“, „length bias“, „selection bias“ a „overdiagnosis bias“ (19–24), je v současnosti za nejspolehlivější ukazatel skutečného efektu skríninku v populaci považován pokles mortality (25, 26). Pokles mortality v prostředí České republiky bude bez problémů hodnotitelný prostřednictvím databáze Národního onkologického registru a analytického nástroje SVOD®. V těchto databázích jsou rovněž dostupná data o zastoupení jednotlivých stadií a přežití pacientek.

Druhou možností jak hodnotit potenciální vliv skríninku na cílovou populaci je využití simulačních analytických modelů. Publikováno bylo několik modelů potenciálně využitelných pro Českou republiku (27–30), z nichž se jako nejvýhodnější jeví model MISCAN vyvinutý v Holandsku (aplikovaný však již na data z více zemí), umožňující rovněž provedení cost-effectiveness analýz (31).

Program mamografického skríninku je v současnosti v České republice nastaven tak, že splňuje a v mnohých parametrech i převyšuje srovnatelné programy ve vyspělých zahraničních zemích. Do budoucna je nutné rozhodně zavést systematické adresné zvaní žen (pilotní projekt je již realizován) a pokračovat v průběžné práci spočívající v kontrole a zvyšování kvality práce jednotlivých center. Skríninkový

program je proces, který nelze jen nastavit a udržovat, ale je nutné jej neustále aktivně zkvalitňovat a přizpůsobovat se měnícím podmínkám, spolehlivou zpětnou vazbou ať jsou nám průběžné výsledky podrobného zpracování získaných dat.

LITERATURA

1. **Shapiro, S., Strax, P., Venet, L.:** Evaluation of periodic breast cancer screening with mammography. Methodology and early observations. *JAMA*, 1966, 195, s. 731-738.
2. **Alexander, F. E., Anderson, T. J., Brown, H. K. et al.:** The Edinburgh randomised trial of breast cancer screening: results after 10 years of follow-up. *Br. J. Cancer*, 1994, 70, s. 542-548.
3. **Andersson, I., Aspegren, K., Janzon, L. et al.:** Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammographic screening trial. *BMJ*, 1988, 297, s. 943-948.
4. **Tabar, L., Fagerberg, C. J., Gad, A. et al.:** Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet*, 1985, 1, s. 829-832.
5. **Frisell, J., Glas, U., Hellstrom, L., Somell, A.:** Randomized mammographic screening for breast cancer in Stockholm. Design, first round results and comparisons. *Breast. Cancer Res. Treat.*, 1986, 8, s. 45-54.
6. **Bjurstam, N., Bjorneld, L., Duffy, S. W. et al.:** The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39–49 years at randomization. *Cancer*, 1997, 80, s. 2091-2099.
7. **Nystrom, L., Rutqvist, L., Wall, S. et al.:** Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet*, 1993, 341, s. 973-978.
8. **Perry, N., Broeders, M., de Wolf, C. et al. (eds.):** European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4th ed. Office for Official Publications of the EC, Luxembourg 2006.
9. **American College of Radiology:** Illustrated breast imaging reporting and data system. American College of Radiology, Reston, VA 1998.
10. **Gram, I. T., Funkhouser, E., Tabar, L.:** The Tabar classification of mammographic parenchymal patterns. *Eur. J. Radiol.*, 1997, 24, s. 131-136.
11. **Dušek, L., Mužík, J., Kubásek, M. et al.:** Czech National Cancer Epidemiology Web Portal [Online] Masaryk University, 15. 5. 2007, Available at: www.svod.cz.
12. **Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., Pisani, P.:** Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.*, 2005, 55, s. 74-108.
13. **Botha, J. L., Bray, F., Sankila, R., Parkin, D. M.:** Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur. J. Cancer*, 2003, 39, s. 1718-1729.
14. **Shapiro, S., Coleman, E. A., Broeders, M. et al.:** Breast cancer screening programmes in 22 countries: current policies, administration and guidelines. International Breast Cancer Screening Network (IBSN) and the European Network of Pilot Projects for Breast Cancer Screening. *Int. J. Epidemiol.*, 1998, 27, s. 735-742.
15. **de Koning, H. J.:** Why improvement in survival of screen-detected cases is not necessarily equivalent to benefit? *Breast*, 2003, 12, s. 299-301.
16. **McKee, M. D., Cropp, M. D., Hyland, A. et al.:** Provider case volume and outcome in the evaluation and treatment of

- patients with mammogram-detected breast carcinoma. *Cancer*, 2002, 95, s. 704-712.
17. **Friedman, D. R., Dubin, N.:** Case-control evaluation of breast cancer screening efficacy. *Am. J. Epidemiol.*, 1991, 133, s. 974-984.
 18. **van der Maas, P., de Koning, H., van Ineveld, B. et al.:** The cost-effectiveness of breast cancer screening. *Int. J. Cancer*, 1989, 43, s. 1055-1060.
 19. The International Prostate Screening Trial Evaluation Group: Rationale for randomised trials of prostate cancer screening. *Eur. J. Cancer*, 1999, 35, s. 262-271.
 20. **Habbema, J. D., van Oortmarsen, G. J., van Putten, D. J.:** An analysis of survival differences between clinically and screen-detected cancer patients. *Stat. Med.*, 1983, 2, s. 279-285.
 21. **Walter, S. D., Stitt, L. W.:** Evaluating the survival of cancer cases detected by screening. *Stat. Med.*, 1987, 6, s. 885-900.
 22. **Shwartz, M.:** Estimates of lead time and length bias in a breast cancer screening program. *Cancer*, 1980, 46, s. 844-851.
 23. **Pelikan, S., Moskowitz, M.:** Effects of lead time, length bias, and false-negative assurance on screening for breast cancer. *Cancer*, 1993, 71, s. 1998-2005.
 24. **Boer, R., Warmerdam, P., de Koning, H., van Oortmarsen, G.:** Extra incidence caused by mammographic screening. *Lancet*, 1994, 343, s. 979.
 25. **SOSSEG:** Reduction in breast cancer mortality from organized service screening with mammography: 1. Further confirmation with extended data. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2006, 15, s. 45-51.
 26. **SOSSEG:** Reduction in breast cancer mortality from the organised service screening with mammography: 2. Validation with alternative analytic methods. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2006, 15, s. 52-56.
 27. **Eddy, D., Shwartz, M.:** *Mathematical Models in Screening.* In: Schottenfeld, D., Fraumeni, J. F. (eds.) *Cancer Epidemiology and Prevention.* Philadelphia, WB Saunders, 1982, s. 1075-1090.s
 28. **Prorok, P. C.:** Mathematical models and natural history in cervical cancer screening. In: Hakama, M., Miller, A., Day, N. (eds.) *Screening for cancer of the uterine cervix.* Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1986, s. 185-198.
 29. **Alexander, F. E.:** Statistical analysis of population screening. *Med. Lab. Sci.*, 1989, 46, s. 255-267.
 30. **Baker, S. G., Connor, R. J., Prorok, P. C.:** Recent developments in cancer screening modeling. In: Miller, A., Chamberlain, J., Day, N. et al. (eds.) *Cancer Screening.* Cambridge, Cambridge University Press, 1991, s. 404-418.
 31. **Habbema, J., Lubbe, J. T. N., van Oortmarsen, G., van der Maas, P.:** A simulation approach to cost-effectiveness and cost-benefit calculations of screening for the early detection of disease. *Eur. J. Oper. Res.*, 1987, 29, s. 159-166.

Autoři děkují sponzorům skríninkového programu, společností AVON Cosmetics a AURA Medical.

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

ONKOLOGICKÉ SKRÍNINKOVÉ PROGRAMY

Skrínink sporadického kolorektálního karcinomu
v České republice

Zavoral M., Závada F.
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha
Subkatedra gastroenterologie IPVZ, Praha

SOUHRN

Epidemiologická data kolorektálního karcinomu jsou pro Českou republiku mimořádně nepříznivá. Vysoká míra incidence (78/100 000 – rok 2004) a mortality (43/100 000 – rok 2004) se v posledních letech prakticky nemění. Není zcela jasné, do jaké míry tato skutečnost odráží nepříznivé genetické pozadí české populace, faktory životního prostředí anebo zdejší dietní zvyklosti. Česká gastroenterologická společnost zahájila populační skrínink asymptomatických jedinců v roce 2000. Dvoustupňový systém je založen na kombinaci testu na okultní krvácení (TOKS) v dvouletém intervalu a kolonoskopie u pozitivních. Testování TOKS probíhá v ordinaci praktických lékařů, kolonoskopická vyšetření poskytuje síť endoskopických pracovišť. V letech 2003, 2004 a 2005 bylo provedeno 207 636, 232 930, resp. 239 795 vyšetření TOKS, 86 342, 95 686, resp. 98 134 kolonoskopií a 20 756, 23 802 resp. 24 957 endoskopických polypektomií. Míra akceptability a diagnostická výtěžnost se mezi lety 2001–2005 zdvojnásobily. Každý šestý karcinom byl v roce 2005 diagnostikován díky skríninkovému programu.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, sekundární prevence, test na okultní krvácení ve stolici, kolonoskopie, rizikové skupiny.

SUMMARY

Zavoral M.: Screening of the Sporadic Colorectal Cancer

The epidemiology of colorectal cancer (CRC) in the Czech Republic is extremely unfavourable. The alarmingly high rates of incidence (78/100 000 – in 2004) and mortality (43/100 000 – in 2004) have practically remained unchanged in recent years. It is unclear to what extent this reflects a generally unfavourable genetic heritage, environmental factors or the dietary habits of the Czech population. The Czech Society of Gastroenterology launched a population-based CRC screening program in 2000. The FOBT became the standard procedure for a biannual screening examination performed by the general practitioners. A colonoscopy follows in the event of a positive FOBT result. In three screening rounds in 2003, 2004 and 2005, the number of FOBT performed was 207 636, 232 930 and 239 795, respectively, the number of adenomas found was 4623, 2612 and 6272, respectively. The acceptance and detection rates doubled between 2001 and 2005. In 2005 every sixth case of colorectal cancer was found due to screening programme.

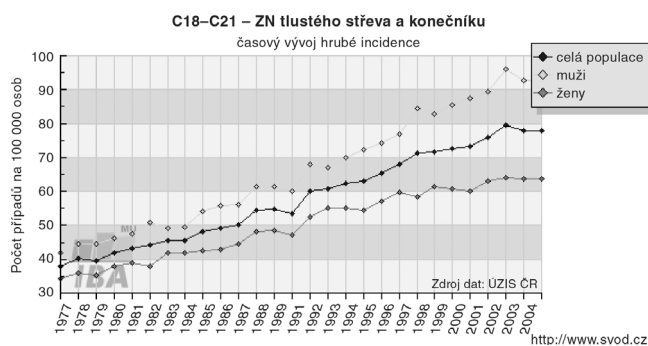
Key words: colorectal cancer, secondary prevention, faecal occult blood test, colonoscopy, risk groups.
Za.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 950–954.

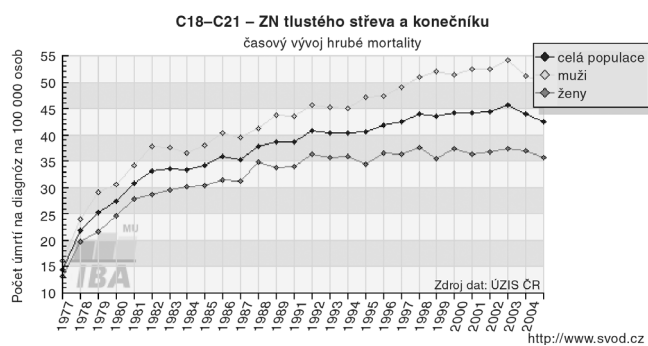
Česká republika zaujímá dlouhodobě první místo v celosvětových epidemiologických statistikách, sledujících výskyt a mortalitu kolorektálního karcinomu (KRK). Incidence (78/100 000 – rok 2004) a mortalita (43/100 000 – rok 2004) obyvatel jsou alarmující údaje, které se v posledních letech prakticky nemění a jsou důsledkem nepříznivé genetické zátěže naší populace, a bohužel odráží i nepříznivé environmentální faktory a dietní zvyklosti obyvatel České republiky, jakými jsou dieta s nízkým obsahem vlákniny, obezita a vysoký podíl živočišných tuků v potravě. Časovou řadu epidemiologických dat znázorňují grafy 1 a 2 (zdroj: ÚZIS).

Vyšší incidence karcinomu rekta bývá spojována s nadměrnou konzumací piva, která je pro naši populaci rovněž typická. Situace v okolních zemích (SRN, Slovensko, Rakousko, Maďarsko) je podobná (tab. 1), a i v geograficky vzdálenějších zemích EU a Severní Ameriky představuje kolorektální karcinom jeden z nejzávažnějších zdravotnických problémů vůbec.

Problematika karcinogeneze u kolorektálního karcinomu je velmi dobře popsána (1) a jsou známy i metody, které umožňují v široké populaci detekovat kolorektální karcinom v časném stadiu a při adekvátním postupu tak omezit nepříz-



Graf 1. Hrubá incidence KRK v letech 1977–2004 dle pohlaví



Graf 2. Hrubá mortalita KRK v letech 1977–2004 dle pohlaví

Tab. 1. Mortalita KRK v evropských zemích dle pohlaví

Země	ženy			muži		
	absolutní počet úmrtí	hrubá míra úmrtnosti	standard. úmrtnost	absolutní počet úmrtí	hrubá míra úmrtnosti	standard. úmrtnost
Česká republika	1893	36,15	15,60	2560	51,57	33,28
Maďarsko	2118	40,99	16,73	2605	50,96	33,24
UK	7647	25,22	9,43	8589	29,71	15,67
Polsko	4303	19,28	7,38	4739	19,10	13,10
Rakousko	1182	28,47	10,14	1301	33,35	19,12

nivý dopad tohoto onemocnění na zdraví populace (2). Právě programy zaměřené na sekundární prevenci kolorektálního karcinomu představují nejvýznamnější směr v boji s tímto onemocněním ve vyspělých zemích. Česká republika nezůstala v posledních letech pozadu za světovými trendy a podařilo se zde vybudovat fungující systém sekundární prevence, který je mezinárodním fórem považován za mimořádně efektivní. Český národní skríninkový program byl úspěšně prezentován na letošním výročním zasedání mezinárodní unie proti rakovině trávicí trubice v Bruselu. Česká gastroenterologie je oceňována za způsob, kterým se prevenci kolorektálního karcinomu daří prezentovat veřejnosti prostřednictvím mediálních kampaní, ale i za vytvoření konsenzuální platformy mezi různými lékařskými odbornostmi, kdy se podařilo jednoznačně definovat kompetence jednotlivých subjektů léčebně–preventivní péče. Neméně kladně je hodnocen i fakt, že se problém kolorektálního karcinomu podařilo zařadit mezi jednu z priorit českého zdravotnictví a vytvořit fungující vztah mezi státní exekutivou a zdravotnickou veřejností. Důkazem je na středoevropské poměry velkorosý program státních subvencí, díky kterým se podařilo v poddimenzovaném systému především na primární úrovni vytvořit na celém území síť odborných pracovišť s moderní endoskopickou technikou, která je přístupná každému, kdo je ochoten akceptovat jednoduchá pravidla preventivní onkologické péče.

SEKUNDÁRNÍ PREVENCE

Sekundární prevence KRK zahrnuje dva druhy programů. První je zaměřen na *depistáž* u asymptomatické populace ve věku nad 50 let. Vychází z premisy, že věk je rizikový faktor sporadického KRK, který se vyskytuje u doposud zdravých

jedinců a představuje 75 % všech případů tohoto onemocnění. Jeho incidence se zvyšuje téměř dvojnásobně s každou věkovou dekádou od 50 let.

Druhou cílovou skupinou pro *dispenzární* programy představují vysokorizikové skupiny. Ty zahrnují 20–25 % všech případů tohoto onemocnění a mají úzký vztah k rodinné nebo osobní anamnéze postižených osob. Je zřejmé, že pro vysokorizikovou populaci je nutno začátek sledování a způsoby vyšetřování přizpůsobit míře rizika a v programu používat v první linii i sofistikovanější techniky. Tyto skupiny jsou jednoznačně definovány v Doporučeních České gastroenterologické společnosti (ČGS) pro skrínink, diagnostiku a léčbu kolorektálního karcinomu (3). Definice vysokorizikových skupin vychází především z prací Winawera et al., které jsou sumarizovány v doporučeních platných v USA (4).

Skríninkové programy, aplikované na širokou populaci, musí reflektovat reálné ekonomické, personální a technické možnosti konkrétního zdravotnického systému. Musí zohledňovat i předpokládanou compliance populace tak, aby bylo dosaženo optimálního poměru mezi vynaloženými prostředky a podílem spolehlivě vyšetřené populace. V současnosti je k dispozici pět různých technik skríninku:

1. test na okultní krvácení ve stolici (TOKS) s následným diagnostickým (kolonoskopickým) programem u pozitivních jedinců,
2. flexibilní sigmoideoskopie,
3. kombinace TOKS a flexibilní sigmoideoskopie,
4. kolonoskopie,
5. virtuální kolografie.

Využití testu na okultní krvácení jako úvodní a nepřímé metody navrhl již počátkem 70. let minulého století Greigor (5) a právě tato metoda dosáhla v celosvětovém měřítku největší popularity. Program se zahajuje u asymptomatických jedinců ve věku 50 let a opakuje se každoročně, nebo ales-

poň ve dvouletém intervalu. Pomalu rostoucí a již v asymptomatickém stadiu intermitentně krvácející nádory, které v 80 % vznikají maligní transformací adenomových polypů, jsou s vysokou mírou spolehlivosti diagnostikovány a mnohdy i vyřešeny při následném kolonoskopickém vyšetření. Právě u této metody byl prokázán pozitivní vliv skríninku na pokles mortality na KRK ve vyšetřované populaci o 15 až 33 % (6–8). Ve prospěch této metody hovoří i velmi dobrý poměr náklady/užitek, který je příznivější, než je tomu u skríninku karcinomu prsu. I přes obtížnou srovnatelnost údajů o nákladech, které se v jednotlivých zdravotnických systémech zásadně liší, je zřejmé, že tento typ skríninku je přijatelný pro vyspělé země, ale i státy s průměrnou ekonomickou výkonností. Pravidelné vyšetření TOKS je pilířem celostátního skríninkového programu, zahájeného v roce 1977 ve Spolkové republice Německo. Česká republika se v roce 2000 stala druhou zemí světa, která zahájila podobný program na celostátní úrovni a zahrnula jej do systému preventivních prohlídek v primární linii zdravotní péče. Je však třeba připomenout, že v SRN ani po 20 letech není compliance optimální a dosahuje cca 25 % ženské a 12 % mužské populace (9).

Programy založené na iniciálním vyšetření pomocí flexibilní sigmoideoskopie umožňují při pečlivém provádění vyšetření detekovat vzhledem k predilekční lokalizaci 50 až 60 % polypů a karcinomů. Z nálezu či absence abnormit pak rezultuje další postup – kolonoskopie, nebo další sledování. Lepší výsledky přináší kombinace TOKS a sigmoideoskopie, která více než dvojnásobně zvyšuje účinnost skríninku. Vysvětlení zřejmě spočívá v tom, že endoskopická diagnostika lézí v oblasti rektosigmatu kompenzuje nižší citlivost TOKS u neoplazií rekta a aborálního sigmatu. U obou typů programů je doporučováno endoskopické vyšetření v intervalu 5 let (10). Efekt metod založených na sigmoideoskopickém vyšetření na mortalitu nebyl doposud zhodnocen žádnou prospektivní randomizovanou studií. Lze rovněž předpokládat, že ve zdravotnických systémech, kde je sigmoideoskopické vyšetření doménou gastroenterologů a chirurgů a ne praktických a rodinných lékařů, by tento program narazil na kapacitní omezení. Program sigmoideoskopického skríninku v poslední době ztrácí v kontextu skríninkových kolonoskopií na významu.

Programy založené na pravidelném opakování kolonoskopie v desetiletém intervalu nebo „jednou za život“ vycházejí ze známého diagnostického a terapeutického potenciálu totální kolonoskopie. Optimálním se jeví skríninkový program, zahájený roku 2006 v SRN. Zde je celé populaci ve věku 50–55 let nabídnuto každoroční vyšetření TOKS. V 55 letech je každému nabídnuta skríninková kolonoskopie. Ti pacienti, kteří kolonoskopii absolvují s negativním výsledkem, nejsou dále sledováni. Pacienti, kteří kolonoskopii odmítnou, jsou nadále sledováni pomocí TOKS ve dvouletém intervalu. Otázkou však zůstává, zda jsou akceptovatelné nevýhody plynoucí z rizik invazivního vyšetření nebo přehlédnutých polypů. Rovněž je málo známo o možné compliance pacientů. Poměr náklady/užitek je zřejmě přijatelný, ale pro kapacitní omezení je širší implementace tohoto modelu nejistá. Zajímavá a často citovaná studie o kolonoskopickém skríninku vznikla v sousedním Polsku, kde u 50 000 skrínovaných jedinců bylo zjištěno 2797 případů pokročilého karcinomu s rizikem nefatálních komplikací

0,1 % (11). Údaje o vlivu na mortalitu rovněž nejsou k dispozici. V některých zemích, nebo jejich správních jednotkách je model kolonoskopického skríninku nabízen jako alternativa k vyšetřování TOKS.

Virtuální kolografie využívá moderních zobrazovacích metod – počítačové tomografie (CT) a magnetické rezonance (MR) – k vytváření počítačově rekonstruovaných obrazů, připomínajících endoskopický obraz. Pomocí specializovaného softwaru je provedena třídímní rekonstrukce rovinných řezů a výsledný obraz umožňuje zhodnotit lumen tlustého střeva podobně, jako je tomu u kolonoskopie. Vypovídací schopnost předčí již dnes dvojkontrastní irigografii. Věrnost obrazu se zlepšuje s každou generací CT a MR přístrojů. Metoda slouží pouze k diagnostice a v případě patologického nálezu je nutné provedení kolonoskopie. Možné použití virtuální kolografie je předmětem intenzivního výzkumu (12).

Rizikové skupiny pacientů jsou dispenzarizovány v gastroenterologických ambulancích. Dle povahy rizika je probandům doporučováno genetické poradenství (familiární adenomová polypóza, hereditární nonpolypózní kolorektální karcinom, Lynchův syndrom I a II) a/nebo kolonoskopické vyšetření s frekvencí v závislosti na typu onemocnění. U pacientů s rodinnou anamnézou KRK stačí zahájit skrínink časněji než u asymptomatických jedinců. U pacientů s dlouhou anamnézou nespecifického střevního zánětu je indikováno pravidelné kolonoskopické vyšetření s odběrem etážových biopsií k detekci dysplastických změn. Přesný časový harmonogram vyšetření je jednoznačně uveden v doporučeních pro skrínink, diagnostiku a terapii KRK (3). Doporučení v dnešní podobě ošetřují globálně celou problematiku diagnostiky a terapie kolorektálního karcinomu, a to nejen u asymptomatické populace, ale i u rizikových nemocných s hereditárními syndromy či jinými onemocněními, která zvyšují pravděpodobnost výskytu nádorového onemocnění. Součástí standardů je i doporučený postup onkologicko-chirurgické terapie u jednotlivých stadií onemocnění, jehož podoba je založena na racionálních, klinickými studiemi ověřených postupech.

SKRÍNINK KRK V ČESKÉ REPUBLICE

Skrínink KRK v Československu a následně v České republice nikterak nezaostával za ostatními evropskými zeměmi. Obsáhlé populační studie jednoznačně potvrdily platnost závěrů zahraničních studií v české populaci a prokázaly i v podmínkách neekonomizovaného zdravotnictví přesvědčivou prospěšnost sekundárně–preventivních programů. Byly provedeny dvě velké multicentrické studie skríninku KRK v letech 1985–1991 (13) a 1997–1998 (14), které prokázaly vysokou compliance české populace (více než 80 % oslovených jedinců provedlo úvodní test na okultní krvácení ve stolici dle návodu). Studie nákladů a užítku provedená na segmentu české populace ve věku 45–60 let prokázala, že skrínink bezpříznakových jedinců umožňuje časnější diagnózu (u osob, které akceptovaly skrínink, bylo zjištěno o jednu třetinu více operabilních nádorů omezených na střevo než u symptomatických nemocných), nezvyšuje diagnostické a krátkodobé terapeutické náklady a pravděpodobně snižuje dlouhodobé náklady vzhledem k nižšímu počtu

Tab. 2. Počty vyšetření TOKS a kolonoskopií v letech 2000–2005 (nepřímá data VZP)

	2000	2001	2002	2003	2004	2005
TOKS	13 716	139 575	188 971	207 636	232 930	239 795
kolono	59 252	68 897	80 274	86 342	95 685	98 134
polypektomie	10 383	13 605	16 882	20 756	23 802	24 957

pokročilých stadií onemocnění zjištěných při skríninku. Dále bylo zjištěno, že bezpříznakový jedinec ve věku 45–60 let s KRK zjištěným skríninkem je schopen pracovat v průměru o 21 měsíců déle než nemocný, u něhož byl KRK diagnostikován v symptomatickém stadiu. Toto období představovalo v tehdejších hodnotách hrubého národního produktu průměrnou úsporu více než 315 000 korun československých (15). Dlouholetá zkušenost a konzistentní data umožnily představitelům české gastroenterologie věcnou a důkazy podloženou argumentaci při jednáních s orgány státní správy a zdravotních pojišťoven. Podařilo se vyzdvihnout problematiku KRK jako jednu z priorit českého zdravotnictví a vyvolat na toto téma poměrně obsáhlou diskuzi nejen mezi poskytovateli zdravotní péče, ale i mezi českou populací. Zájem médií o tuto problematiku a popularizace preventivních onkologických prohlídek vedly ve svém důsledku ke zvýšení obecného povědomí o účelnosti prevence a celkové informovanosti české populace o nepříznivé epidemiologické situaci. Počátkem roku 2000 bylo kodifikováno provádění vyšetření na okultní krvácení v rámci preventivní prohlídky u praktického lékaře ve dvouletém intervalu. Vyšetření TOKS je do této prohlídky inkorporováno. V budoucnu je však cílem vyšetření TOKS od této preventivní prohlídky oddělit, aby jej bylo možno provádět v intervalech ročních. Následně byly ze státního rozpočtu uvolněny prostředky pro rozšíření sítě endoskopických pracovišť v rámci celé ČR. Byla vytvořena síť více než 200 endoskopických pracovišť, která v programu participují. Kolonoskopické vyšetření je nyní dosažitelné ve všech oblastech České republiky v dojezdové vzdálenosti regionální veřejné dopravy a čekací doby se pohybují v řádu 2–6 týdnů, což je z hlediska compliance pacientů a spolupráce praktických lékařů a specialistů optimální.

Z počátku byla registrována v rámci programu vyšší míra falešně pozitivních výsledků TOKS, prováděných v ordinaci praktického lékaře. Ta byla způsobena nedostatečnou erudicí při vyhodnocování a v průběhu dalších let se při intenzivní edukaci personálu dostala na obvyklou úroveň. Zavedení nové generace testů, založených na imunochemických technikách, by pomohlo tento nedostatek zcela eliminovat. S podobnými problémy se setkává i skríninkový program zahájený ve Slovenské republice, kde je pokles míry falešně pozitivních výsledků pomalejší než v České republice.

Od 1. dubna 2007 se podařilo zahájit elektronický sběr dat do centrálního registru, který bude pomocí klíčovaných identifikátorů propojen s Národním onkologickým registrem, který shromažďuje databázi povinných onkologických hlášení. Do systému se kromě identifikátoru pacienta uvádí počet polypů, stupeň dysplazie, výsledek histologického vyšetření, předoperační staging a údaj o další léčebné nebo dispenzární péči. Propojení těchto databází dále zpřesní vyhodnocování efektu programu a jeho dopad na incidenci, mortalitu a morbiditu KRK. Kromě možnosti členění dle věku, pohla-

Tab. 3. Výsledky skríninkového programu v roce 2005 (přímá data center)

	Celkem	pro TOKS+	pro TOKS+ (%)
kolonoskopie	139 926	14 885	10,6
pacienti s KRK	5 707	951	16,7
adenomové polypy	46 304	6 272	13,5
pacienti s adenomovými polypy	26 365	4 682	17,8
endoskopická polypektomie	34 842	5 572	16,0

ví a regionu tak bude možno identifikovat počty onemocnění KRK a jejich staging a charakter další léčby.

Již hrubá data z let 2000–2005 prokázala jednoznačný nárůst počtu provedených skríninkových vyšetření TOKS a tomu odpovídající nárůst kolonoskopických vyšetření a provedených polypektomií. Výsledky shrnuje tabulka 2.

V tabulce 2 byla použita nepřímá data z registru VZP, který zahrnuje zhruba 70 % české populace. Podařilo se prosadit zvláštní kód pro pozitivní výsledek TOKS testu, ale zpětně nelze dohledat počet kolonoskopií a polypektomií, indikovaných pro pozitivitu TOKS v rámci skríninku. To bude u dat VZP možné až od 1. 1. 2008. Přímý sběr dat od participujících endoskopických center za rok 2005 nám umožňuje získat reálnou představu o objemu provedených výkonů. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 3.

Vliv skríninkového programu na incidenci a mortalitu kolorektálního karcinomu bude možno zhodnotit až s odstupem nejméně 10 let od jeho zahájení, tedy v letech 2010–2012. Předpokladem úspěšnosti je však alespoň 50% penetrace cílové skupiny populace. Zahraniční studie, zaměřené na vliv skríninkových programů na mortalitu KRK, měly vyšetřovací interval u TOKS jeden rok. V našich podmínkách se podařilo prosadit zatím jen dvouletý vyšetřovací interval, což činí srovnatelnost údajů poněkud obtížnější.

Souběžně s logistickým zajištěním skríninkového programu byla zahájena kontinuální informační a edukační kampaň cílená na rizikovou populaci. Ve všech významných médiích (TV, rádio, denní tisk) byla publikována řada rozhovorů s experty, několikrát byl v televizi a rozhlase odvysílán populárně-vědecký pořad zaměřený na problematiku onkologické prevence a pro spolupráci byla získána i řada osobností z kulturního a politického života. Pokračuje kampaň pomocí inzerátů v tisku a v dostatečné míře byly vytištěny informační materiály, které jsou pacientům k dispozici ve zdravotnických zařízeních. Kampaň, k níž poskytla své know-how

Nadace Vize 97, je mezinárodními experty rovněž považována za dobře propracovanou. Medicínské aspekty a výsledky evaluace skríninkového programu jsou zdravotnické veřejnosti prezentovány prostřednictvím řady odborných „ask the expert“ seminářů a střední zdravotnický personál je kontinuálně vzděláván v metodice vyhodnocování TOKS kitů.

ZÁVĚR

Česká gastroenterologie dosáhla zavedením populačního skríninkového programu velkého úspěchu na poli preventivní medicíny a zařadila se právem mezi nejvyspělejší země světa. Celonárodní skríninkový program přinese v budoucnosti velký objem dat, jejichž analýza nám pomůže najít optimální strategii prevence tohoto závažného nádorového onemocnění. Zpráva o Českém skríninkovém programu byla publikována v impaktovaném časopise (16). Srovnání efektivity jednotlivých programů nebylo provedeno, především proto, že na zhodnocení vlivu na incidenci a mortalitu KRK bude třeba ještě počkat. To, že národní skríninkový program má v zahraničí dobré renomé, lze dokumentovat i tím, že v červnu 2008 proběhne v Praze mezinárodní sympozium věnované problematice KRK za účasti světových kapacit (M. Classen, S. Winawer, E. Kuipers), které pořádá mezinárodní unie proti rakovině trávicí trubice (IDCA).

Zkratky

CT – počítačová tomografie
 KRK – kolorektální karcinom
 MR – magnetická rezonance
 TOKS – test na okultní krvácení ve stolici

LITERATURA

1. **Morin, P. J., Vogelstein, B., Kinzler, K. W.:** Apoptosis and APC in colorectal tumorigenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, s. 7950-7954.
2. **Rozen, P., Young, G. P., Levin, B., Spann, S. J.:** Colorectal Cancer in Clinical Practice: Prevention, Early Detection and Management. Martin Dunitz, London, 2002
3. **Zavoral, M., Ladmanová, P., Horák, L., Ambruš, M.:** Kolorektální karcinom – screening, diagnostika, léčba. Dostupné na webových stránkách ČLS: <http://www.cls.cz/dokumenty2/os/r067.rtf>
4. **ASGE guideline:** colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointestinal. Endoscopy*, 2006, 64/4, 546-557.
5. **Greggor, D. H.:** Occult blood testing for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Cancer*, 1971, 28, s. 131-134.
6. **Mandel, J. S., Bond, J. H., Church, T. R. et al.:** Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, s. 1365-1371.
7. **Kronborg, O., Fenger, C., Olsen, J. et al.:** Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal occult blood test. *Lancet*, 1996, 348, s. 1467-1471.
8. **Hardcastle, J. D., Chamberlain, J. O., Robinson, M. H. E. et al.:** Randomised control trial of fecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet*, 1996, 348, s. 1472-1477.
9. **Birkner, B., Altenhofen, L., Brenner, G. et al.:** Zwischenbilanz des Modellprojektes zur Foerderung der Frueherkennung des Kolorektalen Karzinoms. *Forum*, 1998, 13, s. 84-93.
10. **Lieberman, D. A.:** Cost-effectiveness model for colon cancer screening. *Gastroenterology*, 1995, 109, s. 1781-1790.
11. **Regula, J. et al.:** Colonoscopy in Colorectal-Cancer Screening for Detection of Advanced Neoplasia. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355, s. 1863-1872.
12. **Chaoui, A. S., Blake, M. A., Barish, M. A. et al.:** Virtual colonoscopy and colorectal cancer screening. *Abdom Imaging*, 2000, 25, s. 361-367.
13. **Frič, P., Zavoral, M., Dvořáková, H. et al.:** An adapted program of colorectal cancer screening – 7-years experience and cost-benefits analysis. *Hepato-Gastroenterology*, 1994, 41, s. 413-416.
14. **Frič, P., Zavoral, M., Čekal, J. et al.:** Screening kolorektálního karcinomu v současném systému zdravotní péče (Pražský projekt). *Endoskopie*, 1999, 8, s. 39-45.
15. **Frič, P., Zoubek, V., Dvořáková, H. et al.:** Náklady a užitek depistáže kolorektálních nádorů Haemoccult® testem u asymptomatických jedinců ve věku 45-60 let. *Čas. Lék. čes.*, 1991, 130, s. 370-373.
16. **Zavoral, M., Závada, F., Šálek, C., Frič, P.:** Colorectal Cancer screening in the Czech Republic. *Endoscopy*, 2006, 38, s. 550-552.

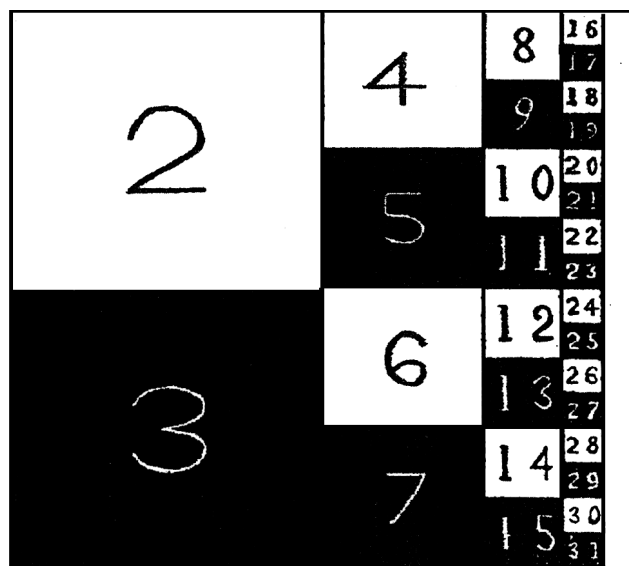
SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

O genetické vzdálenosti

¹Brdička R., ²Černý V.¹Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha²Archeologický ústav ČSAV, Praha

Tématem tohoto článku, který je vlastně pokusem o „uvedení na pravou míru“, jsou naše představy o vztazích mezi členy lidského druhu na úrovni jejich genomů. Je současně reakcí na některé příspěvky, které se čas od času objevují v našich i zahraničních médiích a jejichž propagandistickému duchu by vzdělání lékařů neměli podléhat.

Úhelnými kameny nauky o dědičnosti položenými v obecné rovině již jejími zakladateli Řehořem Mendlem a Francisem Galonem jsou názory na skladbu genomu, který je u jedinců vznikajících pohlavním rozmnožováním tvořen z částí dodaných oběma členy rodičovského páru. Pokud se omezíme na lidský druh, podílí se na vytvoření nového genomu každý z rodičů přibližně polovinou tak, aby celkový objem genetických informací zůstal v všech jedincích na stejné úrovni. Je to zajištěno zvláštním způsobem vytváření gamet, během něhož je z každého chromozomového páru do zralé gamety přenesen jen jeden reprezentant. Spojením dvou gamet mateřské a otcovské se opět vytvoří chromozomální páry a na genové úrovni to znamená přítomnost dvou alel každého genu. Tímto způsobem se chovají všechny chromozomy s výjimkou mužského pohlavního chromozomu Y, který nemá odpovídajícího partnera, alespoň ne obsahem genů a jen nepatrnou částí je partnerem pohlavnímu chromozomu X. Ten tvoří u žen kompletní pár. Je tedy náš genom tvořen z poloviny otcovskými chromozomy a z poloviny mateřskými, přičemž do páru pohlavních chromozomů přispívá matka vždy jedním z chromozomů X, kdežto otec buď chromozomem Y nebo chromozomem X. Při pohledu do minulosti byly všechny naše geny součástí genomů našich předků. Jejich podílů názorně znázorňuje Galtonův diagram z roku 1898 (obr. 1) (1, 2). Pro přesnost reprodukuje jeho původní text: „**The two parents between them contribute on the average one half of each inherited faculty**“. Jinými slovy dítě získalo polovinu své genetické výbavy od otce a druhou polovinu od matky a nemůžeme u něho najít (s výjimkou mutací) jiné alely, než které měli jeho biologičtí rodiče. Protože jeho rodiče měli nepochybně i své rodiče, jsou v jeho genomu části pocházející od rodičů matky i od rodičů otce, a proto tedy geny dědečků i babiček, z nichž každý přispěl jednou šestnáctinou. Jak se k takovému číslu dospěje? Každý z nás má dva biologické rodiče, z nichž každý přispěl dvěma dědečky a dvěma babičkami, což je dohromady 4 a 4, tedy celkem 8 prarodičů. Každý z nich odevzdal svým



Obr. 1. Reprodukce Galtonova diagramu z jeho práce otištěné právě před 110 lety v Nature (s laskavým svolením G. Tredoux: <http://galton.org>)

potomkům jednu polovinu, a to je tedy jejich individuální podíl na našem genomu.

Protože během zrání gamet dochází k přesunům genů v rámci chromozomálních párů, musíme podíly chápat jen jako celkový objem. Kdybychom však měli k dispozici jejich DNA, mohli bychom určit, které alely získali od každého z nich. Dokonce bychom mohli zjistit, zda nedošlo k nějakým změnám ve struktuře některé z alel – k mutacím – vzniku nových alel. Dokázali bychom identifikovat společné alely, které máme s našimi prarodiči a pochopitelně čím dále do minulosti bychom se nořili, tím by společných alel mezi námi a některým konkrétním předkem bylo méně a méně (v závislosti na množství našich předků, které by přibývalo). Přitom by také záleželo na tom, kolika různými alelami je ten který ze sledovaných genů vybaven a jak jsou časté. Shodných alel bychom našli tím více, čím méně alelami by námi zkoumané geny disponovaly. Opět v extrémním případě, kdy by existovala jen jedna, museli by všichni testovaní členové rodokmenu vykazovat shodu. Z hlediska využitelnosti pro zhodnocení příbuznosti by ovšem shoda v alelách genů, které disponují jen malým počtem alel, případně velice často se vyskytujících, měla jen malou výpovědní hodnotu.

prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
128 00 Praha 2, U Nemocnice 1
fax: +420 221 977 371, e-mail: radim.brdicka@uhkt.cz

Musíme mít stále na paměti ono Galtonovo „average“, které znamená, že v rámci mnohotvárnosti testovaných genů = jejich polymorfismů – představuje podle současných odhadů 1/16 jednoho z prarodičů 1250 genů. Konečně budeme-li testovat jen 10 genů, klesne úměrně i naděje na nalezení *původem* společné alely, nehledě na naše technické možnosti vyjádření specifictou a senzitivitou daného testování. Z toho vyplývá, že množství vyšetřených genů je pro výsledek zásadní. Sledování „dostatečně“ velkého počtu genů je bez použití nových technologií (čipy) zatím prakticky málo reálné. Klasické způsoby vyšetřování, kdy postupujeme po jednotlivých genech, či jejich relativně malých skupinách, jsou příliš nákladné. K tomu, abychom získali obraz o celkové stabilitě lidského genomu, jeho proměnlivosti, a v celé jeho šíři, povede zřejmě jen cesta čipového testování namířené na všechny druhy polymorfismů. Počínaje jednonukleotidovými označovými SNP, přes testování repetitivních sekvencí, převážně krátkých (STR) nebo VNTR (variable number of tandem repeats) až po polymorfismy v počtu genů CNP (copy number polymorphism). Již dnes se objevují práce sledující individuální „osobní“ genomy, na nichž je dobře vidět, jak nepatrnou částí lidského genomu se zatím většinou zabýváme (3).

Z hlediska vývoje genomu lidského rodu, jehož začátek odhadujeme cca 200 000 let nazpět, což může odpovídat 8000 generacím (3–5 na sto let), došlo k tolika změnám – dnes je mezi jedinci lidského druhu tolik rozdílů, že se dají použít k identifikaci, která je například využívána v hojně míře v kriminalistickém dokazování a při určování rodičovství (4). Během vývoje, především díky genovému driftu (náhodnému výběru) a patrně i selekčním tlakům, došlo ke vzniku a rozšíření, ale rovněž i ke ztrátě mnohých alel (4, 5). Pravděpodobně by analýza jejich výskytu před deseti tisíci lety dopadla jinak než dnes, nehledě na geografické rozšíření. Vedle pohybu alel v čase existuje i pohyb v prostoru a pro každou oblast (území) je nezbytné určit „místní“ hodnoty.

Jediní jedinci se stejným genomem jsou jednovaječní sourozenci (dvojčata, trojčata atd.). Rozdíl se omezují na takové, které vznikají během ontogeneze (individuálního vývoje). Jednovaječní sourozenci vykazují nejvyšší stupeň příbuznosti, který můžeme číselně vyjádřit jedničkou. Normální sourozenci mají polovinu genů stejných mezi sebou navzájem a podobně i vzhledem k rodičům. Jak jsme již ukázali, čím vzdálenější příbuzný, tím menší je podíl stejných alel. Nikdy ovšem předem nevíme, které konkrétní geny (alely) budou shodné. Obdobou genetické příbuznosti je míra genetické vzdálenosti. Prvou používáme spíše pro jednotlivce, druhou pro skupiny (populace). Malá genetická vzdálenost vyjadřuje vysokou míru podobnosti, velká nízkou. Již Cavalli-Sforza (6) ukázal, že rozmanitost uvnitř určité skupiny osob může být větší než rozdíl mezi rasami (populacemi). Nicméně rozdíl mezi rasami, etniky, populacemi mohou být charakteristické, tj. některé alely mohou být v určité populaci vzácné, nebo dokonce chybět, v jiné mohou být časté (7, 8). Pro vyjádření stupně rozmanitosti používáme míru pravděpodobnosti, že dvě náhodně vybrané osoby budou mít stejný genotyp. Tato hodnota *pravděpodobnosti* klesá s velikostí genetické vzdálenosti a opět závisí na počtu vyšetřených genů. Ze znalecké praxe víme, že vyšetření i více než 10 genů nemusí stačit k vyloučení neprávem nařčeného muže v paternitním sporu. Jeden americký kolega

uvedl, že kdyby byl označený neprávem a běžně používané soubory genů ke stanovení paternity by ho nevyloučily, požadoval by vyšetření dalších genů, i když by to pro něho znamenalo další a další náklady (vždy však rozhodně menší, než které by vyplynuly z uznání jeho otcovství). Jinými slovy: Pohybujeme se v rámci pravděpodobnosti, kdy i vysoká míra pravděpodobnosti vycházející ze shody testovaných znaků nevyklučuje obrácený výsledek.

Kam bychom mohli dospět zvyšováním počtu vyšetřených genů a jejich polymorfismů, o nichž víme, že jejich počet je vysoký, ale konečný. Nejspíš ke zjištění, že všichni jsme si trošinku příbuzní. Souhlasilo by to s představou o praotci Adamovi a pramáti Evě.

Můžeme teoretizovat i více vědeckým způsobem. Kdyby nedocházelo k mutacím – přeměnám v genomu během evoluce člověka, byl by náš genotyp kompletně homozygotní, měli bychom všechny alely stejné a vlastně by se o alelách ani nedalo mluvit. Proměnlivost způsobila to, že geny mohou mít a většinou mají mnoho konkrétních podob – alel a díky tomu je mnoho našich genotypů tzv. heterozygotních. Míra heterozygotnosti je dána tím, kolik je v našem genomu heterozygotních genotypů, což závisí mimo jiné na počtu alel těch kterých genů. Pro některé geny je typický veliký počet alel (HLA), a proto prakticky každý z nás má v tomto systému histokompatibilitních genů heterozygotní genotyp. Nicméně takto bohaté jsou jen některé geny, stejně jako ty, které mají alel velice málo – třeba jen jednu. Pro účely identifikace osob (buněk) používáme proto části genomu s vysokou heterozygotností a z tohoto hlediska jsou za nevhodnější považovány tzv. repetitivní sekvence, ve kterých se určitý motiv vícekrát opakuje a jednotlivé alely se liší právě počtem opakování. Zvláště výhodné jsou krátké repeticie, kde opakující se motiv sestává jen z několika málo nukleotidů. Tento druh variability patří pod pojem genetických polymorfismů krátkých repetití označovaných jako STR (short tandem repeats). Mají výhodu ve velkém počtu alel, ale často bohužel i nevýhodu ve vysoké proměnlivosti – vysoké míře mutability. Pro praktické použití bylo třeba mezi velkým množstvím v genomu přítomných STR vybrat ty, které při vysokém počtu alel mají co nejnižší mutabilitu – jsou dostatečně stabilní. Současně musel být brán zřetel na techniku analýzy. Když bývala nejužívanější technikou gelová elektroforéza, bylo k jednoznačnému odečtení nezbytné používat akrylamidový gel, dnes je stejných ne-li ještě lepších výsledků dosahováno tzv. kapilární elektroforézou. Tak byly sestaveny soubory STR markerů v komerčních kitech, které mají počet alel v rozsahu 9–16. Už počet 9 STR markerů je z hlediska velmi nízké pravděpodobnosti výskytu náhodně shodných DNA profilů považován za dostatečný pro individuální identifikaci jedince. Z hlediska paternitního zkoumání je výhodnější používat kity obsahující větší počet markerů, tak jak jsou nabízeny například firmou Promega (PowerPlex® 16 System) nebo firmou AppliedBiosystems (kit Identifiler).

LITERATURA

1. Galton, F.: The average contribution of each several ancestor to the total heritage of the offspring. Proceedings of the Royal Society, 1897, 61, s. 401-413.

2. **Galton, F.:** A diagram of heredity. *Nature*, 1898, 57, s. 292.
3. **Levy, S. et al.:** The diploid genome sequence of an individual human. *Plos. Biology*, 2007, 5, s. e254 (www.plosbiology.org).
4. **Giblett, E. R.:** Genetic markers in human blood. Blackwell Sci. P., Oxford + Edinburgh, 1969.
5. **Brdička, R., Černý, V.:** Kam směřuje naše genetická výbava? *Čas. Lék. čes.*, 2006, 145, s. 683-687.
6. **Cavalli-Sforza, L. L., Bodmer, W. F.:** The genetics of human populations. Ed.: Kennedy, D., Park, R. B. W H Freeman and Company, San Francisco 1971.
7. **Myles, S. et al.:** Identification and analysis of genomic regions with large-between-population differentiation in humans. *Ann. Hum. Genet.*, 2007, OnlineEarly Article, s. 1-12.
8. **Wade, N.:** Before the dawn. Ed.: Duckworth, London 2007.

KNIHY

**Camm, A. J., Lüscher, Th. F.,
Serruys, P.W. (eds.):
THE ESC TEXTBOOK OF
CARDIOVASCULAR MEDICINE**

*Malden, USA, Oxford, GB, Victoria, AUS,
Blackwell Publ., 2006, 1122 s., 700 obr.,
230 tab. Cena 422,60 Schf. ISBN 13-978-1-
4051-2695-3.*

Dlouho ohlašovaná „Evropská učebnice kardiologie“ se v tomto roce dostává na trh. Vyšla již i v polské verzi a byla přeložena do španělštiny, italštiny a připravuje se turecké vydání. Do konce roku 2007 bude v Evropě distribuováno 16 000 výtisků – polovina připadá na anglický originál. Kniha je středně objemná, grafickou úpravou působí svěže. Nepřilíší hustý text, tištěný na počátku a v závěru kapitol i v tabulkách na modrém podkladu, je doplněn více než 700 mnohobarevnými obrázky a 230 tabulkami. Na sepsání se podílelo 127 autorů. Text je rozdělen do 36 kapitol; každá kapitola má tedy několik autorů.

Ve stručném úvodu je zdůrazněno, že jde o text cíleně vypracovaný v souladu se směrnici Evropské kardiologické společnosti a zároveň s její podporou. Cílem je „shrnutí současných relevantních informací v oboru („up-to-date strands“) za použití vhodných prostředků k zajištění dobrého zhuštěného učebního textu, ve kterém jde především o kompendium kardiologické medicíny pro praxi“.

Vlastní text začíná šesti kapitolami označenými jako „diagnose imaging“ – jde o přístrojová pomocná vyšetření a zobrazovací metody: Morfologii elektrokardiogramu, ECHO, MRI, CT, nukleární kardiologii a invazivní metody s hemodynamikou. Následující kapitoly pojednávají o genetice, klinické farmakologii kardiologických léků, prevenci, hypertenzi, diabetu, akutním koronárním syndromu, chronické ischemické chorobě srdeční, angině pectoris, onemocněních myokardu, chorobách perikardu, srdečních tumorech, vrozených vadách v dětství, o těhotenství u kardiacek, chlopenních vadách (dospělých), infekční endokarditidě, srdeční slabosti (heart failure), plicní hypertenzi, rehabilitaci kardiaků,

bradykardii, supra-ventrikulární tachykardii, fibrilací síní, synkopě, komorové tachykardii, náhlé smrti a resuscitaci. Poslední tři kapitoly jsou o onemocnění aorty a poranění srdce, periferní okluzivní chorobě a žilní trombóze + tromboembolické chorobě. Zcela chybí oddíl o anamnéze a fyzikálním vyšetření, zatím i dnes považovaný za základ kardiologie v praxi, dále soustavné pojednání o fyziologii a regulaci oběhového systému s odkazy na renální problematiku a vodní a elektrolytové hospodářství.

Poznámky o patofyziologii v textu jednotlivých speciálních kapitol jsou většinou stručné až neúplné, takže jejich význam pro kliniku a běžnou praxi se přehlédne. Chybí jakákoliv zmínka o vlivu psychologických faktorů a chorob; i když se neurocirkulační astenie „nenosí“, v praxi existuje. Prolaps mitrální chlopně jsem našel jen ve zmínce pod obrázkem ECHA u mitrální insuficience. Důležitost časného zachytu a diferenciálně diagnostický význam asi autorům uniká. Také prodloužení QT (LQTS) je krátce systematicky probáno jen v oddílu o genetice.

Nenašel jsem pojednání o hypertenzi v těhotenství, o chronickém pulmonálním srdci je zmínka jen v kapitole o srdeční slabosti (s poukazem – neodůvodněným – na jeho zastaralost). Kapitola o srdeční insuficienci je nevyvážená: Jsou uvedeny historické formulace definice, chybí však alespoň pokus o moderní formulaci současnou. Možnosti léčebných postupů nejsou vyčerpány. Digoxin není zhodnocen adekvátně – i když je vyzdvížen jeho význam při fibrilaci síní – evidence A. Možnosti kombináční léčby nejsou popsány dostatečně, jsou však zmíněny obsoletní preparáty (xamoterol). Odkazy na podpůrnou léčbu přístrojovou a problematiku transplantace neodpovídají současné praxi. V kapitole o vrozených vadách není věnována dostatečná pozornost jejich problematice v dospělosti, stejně jako chybí praktická doporučení u nemocných s různými formami arytmií a s implantovanými kromoměry a stimulátory.

Nevyváženost obsahu a rozsahu kapitol je odrazem různého odborného zaměření

autorů. Určitá nejednotnost je patrná též v EKG názvosloví v textech pod obrázky: Není důsledně rozlišováno mezi polohou, hypertrofií a přetížením. U křížových odkazů v textu („as described elsewhere“) chybí údaje příslušného oddílu či strany a věcný rejstřík by si zasloužil doplnění.

Velikost či hmotnost knihy nesmí potenciálního čtenáře odradit. Text není tak rozsáhlý, jak se zdá: kniha má 1122 stran textu, na každé stránce jsou dva sloupce. Plně vtištěný sloupec má 53 řádek po 50 znacích. Podobně tištěná Kardiologie Aschermannova má text o jednu pětinu hustší, Hurstova monografie dokonce o jednu třetinu. Při značně menším počtu stran ESC-textu s množstvím obrázků – i celostránkových – je obsahová náplň menší než ve velkých monografiích. Některé ilustrace jsou dokumentačně velmi dobré, ne všechny jsou však didakticky nutné. Jiné – bohužel – chybí, např. typické skiagramy vicií.

V literárních odkazech převažují citace z let 1985 až 2000, poslední jsou z roku 2004. Kniha shrnuje tedy podstatnou část informací do začátku tohoto století; opírají se většinou o studie odpovídající formálně EBM a o současně užívané zobrazovací metody. Shrnuje látku, kterou ECS považuje za základ vědomostí dnešního kardiologa – odborníka. Nepřesahuje tedy většinou rámec zkušební látky k odborné kvalifikaci, i když někdy zabíhá do detailů, jež zná či umí jen zkušený specialista. Pokud jde o klinické znalosti užitečné pro praxi – časnou diagnózu, léčbu a prevenci v terénu – musí si zájemce vědomostí doplnit jinde. V české a vybrané zahraniční literatuře má mnoho možností. Čtenář, který má klinický základ a sleduje odbornou literaturu, těžko zde najde něco nového.

Cena knihy je nezvykle vysoká. Elektronická verze je dosažitelná přes www.escardio.org/textbook, Access number esc0329731 (dle údajů v anglickém vydání).

*Pavel Jerie
CH-4153 Reinach, Leymenstrasse 49,
Switzerland*

„Pomoci kuřákům přestat“

9. konference Society for Research on Nicotine and Tobacco Europe

¹Králíková E., ²Sochor O., ³Světlák M.

¹Ústav hygieny a epidemiologie a III. interní klinika I. LF UK a VFN, Praha

²I. interní klinika FN U svaté Anny v Brně

³Fyziologický ústav LF MU, Brno

„Helping Smokers to Quit“, tedy Pomoci kuřákům přestat, bylo mottem 9. konference SRNT Europe, která se konala 3.–6. října 2007 ve španělském Madridu. SRNT (Society for Research on Nicotine and Tobacco) je mezinárodní společnost se sídlem v USA (www.srnt.org), která má tisícovku členů ze všech kontinentů. Setkání její evropské části (SRNT Europe) tradičně přitahují odborníky ze základního výzkumu i kliniky, tentokrát bylo účastníků 400.

Historie léčby závislosti na tabáku

Historický pohled na léčbu závislosti na tabáku nám připomněl, že se za posledních několik desetiletí mnohé změnilo, alespoň v Evropě, respektive její západní části: Klesla prevalence kouření, kuřáctví dříve považované za normální se denormalizovalo, veřejně činné osoby si dnes rozmyslí, zda se nechat vyfotografovat s cigaretou. Cena cigaret výrazně stoupla. Tady si dovoluji poznámku: ne u nás. Porovnáme-li cenu cigaret a průměrný český plat roku 2007 s platem před 15 lety, koupíme si dnes za tento průměrný plat dvakrát tolik krabiček nejprodávanější značky než tehdy. Reálná cena cigaret je tedy v Česku poloviční v porovnání s cenou před 15 lety. I u nás se ale začal zvyšovat zájem zdravotnické komunity o léčbu závislosti na tabáku, navíc existují účinné léky. Objevil se i sociální gradient: Také u nás dnes kouří mnohem více lidí se základním vzděláním než vysokoškoláci. Když porovnáme výsledky studií během posledních dekád, zjistíme pokles úspěšnosti v placebo skupině – zhruba kolem 16 % do roku 1989, dnes při intenzivním intervenování maximálně kolem 10 %. Stoupá také míra závislosti na nikotinu. Jinými slovy, ti, kdo nebyli tolik závislí a mohli přestat, přestali, kuřáky zůstávají dnes především ti silně závislí na nikotinu. Práce s těmito kuřáky bude v budoucnu vyžadovat daleko větší důraz na odbornou přípravu terapeutů a povede ke změně terapeutických postupů: Přestat kouřit ze dne na den se nemusí většině podařit, k abstinenci může vést i redukce spotřeby cigaret, kuřáci budou stále podobnější klasicky drogově závislým. Kromě naprosté abstinence bychom měli posuzovat i počet dnů bez cigaret, jejich vykouřené množství, snížení rizika (čistší nikotin). Co tedy lze očekávat: účinnější farmakoterapie, lepší hrazení léčby, její jasnou nutnost a více indikací.

Právě nové léky, redukce rizika a hrazení léčby byly hlavními tématy konference.

Nové léky

Mezi nové léky patří již především i u nás dostupný vareniklin a dále připravované vakcíny. Vareniklin je v České republice na trhu od 1. března 2007, vázaný na recept, bez preskripčního omezení. Jedná se o parciálního agonistu $\alpha 4\beta 2$ acetylcholin-nikotinových

receptorů. Naváže se na ně, čímž dojde k vyplavení dopaminu v nucleus accumbens podobně jako po potažení z cigarety, i když v menší intenzitě. Tento efekt léku zabraňuje abstinčním příznakům, přičemž ale není riziko návkyku na vareniklin. Antagonistická aktivita znamená, že pokud by si pacient s vareniklinem zapálil, cigareta mu neposkytne obvyklou odměnu, protože receptory jsou obsazené vareniklinem a k masivnímu vyplavení dopaminu tak nemůže dojít. Celosvětově jej užívalo již více než 3 miliony pacientů, bez lékových interakcí, bez závažných vedlejších účinků a prakticky bez kontraindikací (těhotenství, těžké selhání ledvin). Účinnost ze studií se potvrzuje: V klinické praxi je přinejmenším stejná. Ačkoli není závažným lékem a není ani vhodný pro všechny kuřáky, je překvapivě účinný především u silně závislých. Naše klinické zkušenosti s vareniklinem to potvrdily a vzbudily zájem kolegů.

Už dlouho se mluví o nikotinových vakcínách, na nichž pracují nejméně čtyři pracoviště. Obecně je jejich principem navázání malé molekuly nikotinu na velký imunoglobulin, aby více než 50 % vstřebaného nikotinu neprošlo hematoencefalickou bariérou: Poruší se tak vztah dávka – odměna. Současné výsledky nejsou zatím přesvědčivé. Byla prezentována 6měsíční abstinence (NicVax) u 30 % po opakovaných injekcích a při psychologické podpoře. Přesvědčivější výsledky (až 57% úspěšnost po 6 měsících) byly u pacientů s vysokým titrem protilátek. Kdo však má výraznou imunitní odpověď na vakcínu, tč. nelze předpovědět. Z nežádoucích účinků byl flu-like syndrom u 60 % pacientů s účinnou látkou. V diskuzi autoři přiznali, že během podávání vakcín zaznamenali i jeden případ anafylaktického šoku.

Jako vhodný k dalšímu studiu byl označen cytisin (z něhož vyšel vareniklin) i některé aspekty psychologických postupů Alena Karra, ačkoli sama o sobě tato metoda účinná není (kognitivní terapie). Stejně tak je zcela neúčinná v poslední době velmi komerčně propagovaná hypnóza.

Redukce kouření

Ačkoli jsme dosud doporučovali přestat kouřit naráz, musíme vzít na vědomí, že podstatná část kuřáků to nedokáže. Redukce počtu kouřených cigaret (méně než 50 %) sice neznamená prokazatelně nižší riziko a není cílem sama o sobě, ale může být cestou k abstinenci: Ti, kdo dokázali redukovat s NTN (náhradní terapií nikotinem), mají významně vyšší pravděpodobnost abstinence v budoucnosti.

Hrazení léčby závislosti na tabáku

Výhodnost hrazení léčby závislosti na tabáku byla demonstrována na příkladu USA a UK. Jen velmi malé procento kuřáků, kteří zkoušejí přestat, používá účinné léky – v uvedených zemích (kde se léčba po léta propaguje a hradí!!!) kolem 25 %, u nás kolem 3 %.

Bariérou je nedostatečná znalost, obava ze selhání, nedůvěra ve specializované intervence, neporozumění medikaci (obava z vedlejších účinků, „nebezpečných“ léků – v porovnání s cigaretami absurdní) a vysoká cena léčby. Přitom hrazení léčby prokazatelně zvyšuje užívání léků, zvyšuje dlouhodobou léčbu, a tím vším samozřejmě abstinenci. Hrazení léčby zvyšuje i počet pokusů přestat. V USA má naprostá většina kuřáků přístup k hrazení léčbě své závislosti, v UK všichni, a sice od roku 1999 intervence odborníků, od roku 2001 náhradní léčbu nikotinem, od roku 2000 bupropion a od roku 2007 vareniklin. Za intervence zaplatí NHS (National Health System) ročně 71 milionů euro, za léky 62 milionů euro a čtyřtýdenní abstinence jednoho kuřáka tak vyjde na 225 euro. Podstatná je cena roku zachráněného života: Léčba závislosti na tabáku je zhruba 15× levnější než průměr léčby hrazené NHS, stojí kolem 1120–2800 euro podle zvolených léků. Prezentovaná španělská data byla podobná, kolem 241 euro za jendoho abstinujícího kuřáka. Britský NICE (National Institute of Clinical Excellence), který vydává nezávislá doporučení efektivity a cost-efektivitu léčby, nejen jasně doporučil léčbu závislosti na tabáku hradit jako extrémně výhodnou, ale doporučuje i podporovat kuřáky, kteří chtějí přestat, aby to zkusili. Lék si může při dodržení kontraindikací volit pacient, ovšem po řádném vysvětlení. Medikace se má vydávat maximálně na 1–2 týdny, po relapsu pojišťovna hradí další léčbu až po uplynutí 6 měsíců. DPH náhradní terapie nikotinem byla snížena na 5 %, je doporučována v indikovaných případech rovněž kardiakům, dětem od 12 let, těhotným, lékové interakce byly z příbalových letáků odstraněny. Inhalátor a žvýkačka mají rovněž indikaci redukce kouření, ačkoli britští kuřáci pro tento účel nejčastěji používají nikotinovou náplast.

Bezdyhmý tabák

Zajímavá sekce se věnovala bezdyhmému tabáku – kontroverznímu tématu zejména v Evropě. Ve fromě porcovaného tabáku (moist snuff, tedy doslova vlhký šňupec, ačkoli se cucá, česky porcovaný tabák nebo i švédský výraz snus) je v EU zakázán direktivou z roku 1992. Výjimku má Švédsko, kde snus (= švédská forma porcovaného tabáku) užívá kolem 25 % populace. Kouří ale jen méně než 15 % Švédů, údajně díky snusu. Navíc, švédský snus je vyráběn jinak než moist snuff ve zbytku světa – má mnohem nižší obsah toxických látek a zvýšení kardiovaskulárního rizika i rizika nádorů je kromě rakoviny pankreatu sporné (na rozdíl od porcovaného tabáku obecně). Přesto však všechny formy porcovaného tabáku obsahují toxické látky včetně olova, kadmia, niklu, chromu nebo arzenu nebo tabákově specifických nitrosaminů. Porcovaný tabák je nepochybně návykový a není neškodný, představuje však mnohem menší riziko než cigarety. Z lékařského hlediska jej tedy není možné doporučit stejně jako žádnou formu tabáku, ale měli bychom vzít na vědomí realitu nižšího rizika. Na druhou stranu silným argumentem proti povolení porcovaného tabáku je fakt, že například v Kalifornii dnes kouří stejné procento populace (15) jako ve Švédsku a to bez doporučování porcovaného tabáku, v sousedním Norsku užívá tabák (jakoukoli formu) 25 % oproti celkovým 40 % uživatelů tabáku ve Švédsku.

Neúčinná či kontraproduktivní prevence

Odsouzeníhodné jsou tzv. „preventivní programy“ tabákového průmyslu, bohužel i v České republice, kde je jejich program „Dokážu to“ dokonce podporován ministerstvem školství. Bohužel, namísto skutečné prevence představují kouření jako dospělou aktivitu – „Můžeš kouřit, až ti bude 18.“ Kromě toho, že působí kontraproduktivně, mají zlepšovat image tabákového průmyslu a zakrývat fakt, že hlavním cílovým segmentem trhu jsou pro tabákový průmysl právě děti: Naprostá většina kuřáků si zapálila první cigaretu před svými 18. narozeninami, dospělí s kouřením prakticky nezačínají. V Praze je věk první cigarety cca 9,5 roku. Také školní preventivní programy nejsou účinné, na úrovni základních škol jsou ale dobré výsledky s peer-lead programy (po zaškolení dětmi vybraných zástupců debaty, ale i scénky v malých skupinách).

Madridští kolegové

Velmi zajímavá byla návštěva madridského centra léčby závislosti na tabáku (Unidad Especializada en Tabaquismo). Pracují tam tři lékaři, psycholog, dvě sestry a sekretářka. V krásném, moderní technikou vybaveném prostředí na zhruba 300 m² mají ročně cca 700 nových pacientů, tedy podobně jako v našem pražském centru – ovšem u nás s třetinovým personálem, na ještě menší ploše než třetinové, o vybavení nemluvě. Navíc díky podpoře madridského magistrátu mají jejich pacienti léky zdarma po tak dlouhou dobu, jak potřebují.

Naše účast

Z České republiky se konference zúčastnili tři aktivní účastníci a prezentovali práce na téma ulcerózní kolitida a kouření, věk první cigarety ve vztahu k antropometrickým parametrům kuřáků, vztah kouření k obstrukci periferních tepen, epileptiformní symptomy u kuřáků a vlastní klinické zkušenosti s vareniklinem.

Závěr

Shrnout lze obvyklým konstatováním: Závislost na tabáku je závažné pandemické onemocnění, které je nejvýznamnější preventabilní příčinou morbidity a mortality a které nelze ignorovat. Jak zaznělo opakovaně i na této konferenci, dosavadní stav není přijatelný. Účinná léčba existuje, patří mezi ekonomicky nejvýhodnější medicínské intervence a měla by být kuřákům dostupná a hrazená zdravotními systémy. Cestou k abstinenci může být i redukce, zejména s náhradní léčbou nikotinem.

Příští, 10. konference SRNT Europe se koná 23.–26. září 2008 v Římě s mottem: „Vědecké důkazy: kritéria léčby, potřeba prevence“. Informace jsou na www.srnt2008rome.com

MUDr. Eva Králíková, CSc.
128 00 Praha 2, Studničkova 7
eva.kralikova@lf1.cuni.cz

SJEZDY

Drobnosti ze 68. výroční schůze Společnosti pro investigativní dermatologii (SID) Hyatt Regency Century Plaza Hotel, Los Angeles, California, 9.–12. května 2007

Barták P.

Hned prvních 25 abstrakt potvrdilo aktuální preferenci angiogeneze, zejména lymfangiogeneze. Mísila se hlediska genetická (signalizace hedgehog), histochemická, zejména v souvislosti s UV radiací.

Přednáška na počest slavného dermatologa a příznivce české dermatologie Eugena Farbera se jako vždy týkala psoriázy. Jakkoliv velké psoriatické plaky se hojí bez jizvy a může to mít souvislost s konečnou fází hojení, kdy dominuje IL-23 a IL-17. Nestle z Londýna podpořil tuto hypotézu genetickou i funkční úvahou o IL-23 v patogenezi psoriázy. Psoriatický genom má přes 300 000 markerů a specifický receptor IL-23 R381Q je spojen s psoriázou.

Velmi aktuálním tématem současné dermatologie jsou antimikrobiální peptidy, zejména ve vztahu k atopické dermatitidě. Kalifornský dermatolog R. Modlin přednášel o katelicidinu, což je antimikrobiální peptid, který je hlavním činitelem aktivity vitamínu D3 v potírání tuberkulózního mykobakteria. Jde o aktivaci Toll-like receptorů monocytů, které indukují katelicidinovou expresi, a tím je navozena antimikrobiální aktivita vůči mikrobu. Procesu se účastní také cytokin IL-15 jako mediátor TLR aktivace receptorů vitamínu D3 (VDR).

Podobně vyzněl i příspěvek kalifornského Schaubera, který poukázal na účinek traumatu, provokujícího funkci TLR2 a expresi antimikrobiálního peptidu cestou VDR. Také tam je účastníkem IL-15. Na souvislost infekce s psoriázou poukázal Tissa Hata, když zjistil, že infekční náchylnost při atopické dermatitidě (AD) a při psoriáze hraje svou roli: AD je velice náchylná k infekci a v lezích je podstatný pokles hladiny antimikrobiálního peptidu. Naproti tomu v psoriáze, která je vůči infekci velmi odolná, je exprimována vysoká hladina katelicidinu, a to nejen v kůži, ale i ve slinách a v krvi. Takové nálezy svádějí k myšlence použít manipulaci antimikrobiálních peptidů v léčebném schématu.

Podobně aktuálním tématem je dysfunkce bariery. Referát densverského pediatra Leunga zdůraznil oborovou interakci imunologie, genetiky a vlivu prostředí. Přitom zdůraznil nebezpečí dětské vakcinace u atopiků, kteří mají porušenou regulaci Th2 buněk s expresí IL-37, a tak je posílen růst vakcíny. Aplikace IL-4 a IL-13 může stimulovat IL-37, a tak posílit imunitní odpověď proti vakcínovému viru.

Pozornost byla věnována velice aktuální genové terapii a týkala se bulózní epidermolýzy, kde slibnou se ukázala proteinová terapie, zatím jen u myši.

Byly pojednány také poruchy z UV poškození, kde chyba nebo mutace vedou k abnormální proliferaci a k nádorovému bujení. Byly popsány somatické alterace v melanomu, jakož i genotypické rozdíly v UV poškozené kůži nebo sliznici. Melanomy na krytých místech byly geneticky nestabilní. To vše ukazuje na rozdílné molekulární mechanismy. S UV a kancerogenezi souvisejí i pozorování newyorského Bickerse, který zdůraznil, že blokáda nukleárního faktoru NF- κ B inhibuje fotokarcinogenezi u myši, zřejmě cestou kaspázy 3.

Důležitou součástí dermatologie jsou telomery, jejichž porucha vede k senescenci, k vadné odpovědi na poruchu DNA, eventuálně působí genomickou nestabilitu. Thomas Rüger z Bostonu prezentoval případ Fanconioho anémie jako příklad poruchy telomerového konce (T-oligos). Právě T-oligos mohou podle Levina z Bostonu inhibovat angiogenezi v nádorech, zejména v melanomu by tento efekt ve spojení s proapoptotickými faktory byl velkým pokrokem v terapii.

V přednášce na počest Williama Montagniho filadelfský Cotarelis prezentoval aktuální nálezy folikulárních kmenových buněk a možnosti vlasové regenerace. Zdá se, že vlasový folikl je skutečně permanentní, tedy definitivní. Nicméně, u myši byla prokázána regenerační možnost při reepitelizaci z interfolikulárních epitelů při závislosti na Wnt signalizaci. To by byl velice efektivní i efektivní objev, který by potěšil většinu alopetiků.

Ceramidy jsou hlavní součástí epidermální bariery, jejich poruchy, hlavně absence enzymu prodlužujícího mastné kyseliny ELOVL4 je kritická pro stavbu bariéry, a tím i pro přežití organismu v permanentně nepřátelském životním prostředí.

Byly zmíněny také prenatální diagnostické postupy z fragmentů fetální DNA a RNA i z mateřské krve a fototerapie pro léčení sklerodermie, kdy UV posilují produkci matrixmetalo-proteináz.

Výroční schůze SID shromažďují dermatology, aby se potkali a vyměnili si navzájem výsledky své práce a zároveň aby získali další mladé badatele jak pro klinickou, tak výzkumnou práci. Do toho zapadají i pozvaní hosté z různých zemí celého světa, a tak právě popsáný kongres splnil svůj úkol.

prof. MUDr. Pavel Barták, CSc.

186 00 Praha 8, Jirsíkova 4

fax: +420 224 818 700, e-mail: pbartak@volny.cz

VYBRANÉ SOUHRNY

Strine, T. W., Balluz, L. S., Ford, E. S.

The Associations between Smoking, Physical Inactivity, Obesity, and Asthma Severity in the General US Population*J. Asthma, 2007, 44(8), s. 651-658.***Asociace mezi kouřením, nedostatkem pohybu, obezitou a tíží astmatu v obecné populaci dospělých Američanů**

Účelem předkládané studie provedené v Centru pro prevenci a kontrolu chorob v Atlantě bylo prověřit asociaci mezi kouřením, nedostatkem fyzické aktivity, obezitou a závažností astmatu v populaci dospělých jedinců v USA. Významnost těchto asociací byla značná. Například jedinci, kteří prošli ambulancí lékařské pohotovosti v posledním roce, měli 60% pravděpodobnost, že kouří. Dále ti, kteří alespoň 15× použili inhalátor (v porovnání s těmi, kteří ho nemuseli použít), měli 90% pravděpodobnost, že trpí nedostatkem pohybu. A ti, kteří měli v posledních 30 dnech příznaky astmatu (v porovnání s bezpříznakovými astmatiky), měli z 80 % větší pravděpodobnost, že jsou obézní.

Sutherland, T. J., Taylor, D. R., Sears, M. R. et al.

Association between exhaled nitric oxide and systemic inflammatory markers*Ann. Allergy Asthma Immunol., 2007, 99(4), s. 334-339***Asociace mezi vydechovaným oxidem dusnatým a ukazateli systémového zánětu**

Astma je zánětlivý stav dýchacích cest a existují jisté indicie ukazující na asociaci se systémovou zánětlivou odpovědí. Cílem studie bylo prověřit tuto asociaci mezi astmatem hodnoceným dle vydechovaného oxidu dusnatého a zmíněným zánětem systémovým, hodnoceným dle CRP a fibrinogenu. Kohorta přibližně 1000 jedinců narozených mezi lety 1972 a 1973 byla vyšetřena pro diagnózu astmatu, provedeny kožní testy, zjišťováno zda kouří, BMI a dále FENO (vydechovaný oxid dusnatý) a vysoce senzitivní CRP a hladina plazmatického fibrinogenu. Z výsledků plyne, že žádná asociace mezi FENO a CRP zjištěna nebyla ($p=0,99$). Byl zaznamenán trend v inverzní asociaci mezi FENO a fibrinogenem ($p=0,49$), avšak tento nálezný se už nejevil jako signifikantní po adjustaci na kouření, užívání kortikosteroidů a po další adjustaci na BMI a atopii.

Resumé: V populaci mladých dospělých nebyla nalezena žádná asociace mezi zánětem v dýchacích cestách hodnoceným pomocí FENO a systémovým zánětem posuzovaným dle CRP a fibrinogenem.

Litonjua, A. A., Weiss, S. T.

Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic?*J. Allergy Clin. Immunol., 2007 (epub ahead of print)***Působí deficiencie vitamínu D epidemii astmatu?**

Prevalence astmatu a alergických chorob začala v 60. letech minulého století celosvětově vzrůstat. V součas-

né době zatěžuje toto onemocnění více než 300 milionů lidí. Naším hypotetickým předpokladem bylo, že jak populace bohatne, tráví více času v interiérech a méně se vystavuje slunci, což vede k nižší kožní produkci vitamínu D. Tato skutečnost navíc ve spojení s neadekvátním složením stravy, má za následek nedostatek vitamínu D, obzvláště u těhotných žen, což může vyústit v astma a alergická onemocnění u jejich potomků.

Vitamin D je dáván do souvislosti s imunitním systémem a nitroděložním vývojem plic. Naše epidemiologické studie ukazují, že vysoký příjem vitamínu D u těhotných redukuje riziko astmatu až o 40 % u dětí ve věkovém rozmezí od 3 do 5 let věku. Nedostatek vitamínu D je spojován s obezitou, afroamerickou rasou (obzvláště městskou mimo okrajové čtvrti), imigranty do západních zemí z poslední doby, což odráží epidemiologické vzory pozorované při epidemiích astmatu.

Resumé: Adekvátní suplementace vitamínem D u těhotných může vést k významnému snížení incidence astmatu u malých dětí.

Piquer-Gibert, M., Plaza-Martín, A., Martorell-Aragonés, A. et al.

Recommendations for administering the triple viral vaccine and antiinfluenza vaccine in patients with egg allergy

Allergol. Immunopathol. (Madr), 2007, 35(5), s. 209-212.

Doporučení vztahující se k vakcinaci proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám + vakcinace proti chřipce u pacientů s alergií na vejce

Potravinová alergie patří mezi naléhavé patologické stavy. Alergie na vejce se nejčastěji vyskytuje u dětských pacientů. Doporučení očkovat pacienty proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (tzv. MMS trojvaccína) a chřipce se objevují stále důrazněji každý rok. Tyto vakcinace však zvyšují expozici pacientů s potravinovou alergií na vejce. Od roku 2004 je ve Španělsku dostupná pouze vakcína MMR vyvíjená na kulturách z kuřecích embryí. Dříve byli pacienti s potravinovou alergií na vejce vakcinováni alternativními vakcínami kultivovanými na diploidních lidských buňkách, které již dále komerčně využívány nebyly. Chřipkové vakcíny rostou na kuřecím vejci a finální produkt obsahuje vaječné bílkoviny. Vzhledem k tomu, že v této oblasti panují kontroverze, vydal Výbor pro potravinové alergie Španělské společnosti klinické imunologie určitá doporučení pro tyto rizikové jedince.

Resumé: MMR vakcína je pro děti s alergií na vejce bezpečná, pouze u pacientů s těžkou anafylaktickou reakcí po požití vajec v anamnéze se doporučuje její podání v nemocnici. Vakcína proti chřipce je u pacientů s těžkou anafylaktickou reakcí na vejce kontraindikována. Zbylí jedinci mohou dostat vakcínu proti chřipce dle protokolu se 2 dávkami, a to s vakcínou, která neobsahuje více než 1,2 mikrogramu vaječné bílkoviny v 1 ml.

Robroeks, C. M., van de Kant, K. D., Jöbsis, Q. et al.

Exhaled nitric oxide and biomarkers in exhaled breath condensate indicate the presence, severity and control of childhood asthma

Clin. Exp. Allergy, 2007, 37(9), s. 1303-1311. 1.

Vydechovaný oxid dusnatý a biomarkery v kondenzátu vydechovaného vzduchu určují přítomnost a tíži astmatu u dětí

Vydechovaný oxid dusnatý (NO) a biomarkery v kondenzátu vydechovaného vzduchu (EBC) mohou být užitečné pro diagnózu a monitorování dětského astmatu. Avšak jejich schopnost určit tuto diagnózu a hodnotit tíži tohoto onemocnění je značně nejasná. Cílem studie bylo zkoumat schopnost NO a zánětlivých biomarkerů v EBC (dusitany a dusičnany, pH, peroxid vodíku, 8-isoprostany, IFN γ , TNF α , IL-2, 4, 5, 10) odlišit dětské astma od kontrol a schopnost určit tíži onemocnění. Vyšetřováno bylo 64 astmatiků proti 50 kontrolám. Vydechovaný NO, IL-4 a IFN γ v EBC odlišily signifikantně astma od kontrol. Dle multivariantních regresních logistických modelů se ukázalo, že jediný signifikantní indikátor pro diagnózu astmatu byl IL-4 (odds ratio 7,9, 95% interval spolehlivosti). Astmatické kontroly byly nejlépe hodnoceny vydechovaným NO, 8-isoprostany, IFN γ a IL-4 (senzitivita 82 %, specifická 80 %, $p < 0,05$). Naproti tomu vydechovaný NO, 8-isoprostany, dusitany a dusičnany v EBC byly nejlepšími indikátory tíže astmatu (senzitivita 89 %, specifická 72 %, $p < 0,05$).

Resumé: Různé markery v EBC mají přídatnou hodnotu k vydechovanému NO a jsou potřebné v neinvasivním monitorování zánětu u astmatu.

OSOBNÍ ZPRÁVY

**K ŠEDESÁTINÁM
PROF. MUDr.
KARLA INDRÁKA, DrSc.**

Profesor MUDr. Karel Indrák, DrSc., přednosta Hemato-onkologické kliniky Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UP v Olomouci, se narodil 4. prosince 1947 v Olomouci. Po promoci na Lékařské fakultě UP v roce 1972 nastoupil na I. interní kliniku FN Olomouc. FNO zůstal věrný až do současnosti. V roce 1975 se stal odborným asistentem, v roce 1990 docentem a v roce 1997 profesorem pro choroby vnitřní.

S profesorem Indrákem jsem se blíže seznámil jako oponent jeho kandidátské dizertační práce věnované polycytemickému syndromu se zaměřením na racionální rozpoznávání a léčbu pravé polycytemie v roce 1986. Po jejím přečtení jsem musel dát plně za pravdu slovům jeho bývalého přednosty prof. Boleslava Wiedermanna, vynikajícího hematologa a učitele, který Dr. Indráka charakterizoval jako velmi vzdělaného, čestného a pro hematologii zapáleného lékaře. Některé v této práci popsané jednotky (familiární polycytemie při idiopatické nadprodukci erythropoetinu a familiární a kongenitální idiopatická polycytemie) byly popsány v jeho kandidátské práci dříve než ve světovém písemnictví a problémem – uznání priority jejich objevu – bylo jen to, že nebyly publikovány ve světovém písemnictví.

V roce 1985 se stal Dr. Indrák přednostou samostatného oddělení klinické hematologie. Od té doby hematologii ve FN soustavně cílevědomě rozvíjel a budoval, takže OKH byl v roce 1991 přiznán akademickým senátem UP statut Hemato-onkologické kliniky (HOK) LF UP, který byl v roce 1996 oficiálně potvrzen ministerstvy zdravotnictví a školství ČR. Jeho atestace II. stupně z vnitřního lékařství (1981), nastavbové atestace z hematologie a krevní transfuze (1988) a z klinické onkologie (1996) a habilitace z vnitřního lékařství k tomu z hlediska existující legislativy dávaly plné oprávnění.

Velkou zásluhou prof. Indráka je, že ve smyslu usnesení výboru Světové hematologické společnosti v Bostonu v roce 1990, které bylo pravidelně deklarováno i na dalších světových kongresech, pokládá a prosazuje hematologii klinickou a laboratorní jako jeden nerozdílný celek a laboratorní částí OKH věnuje mimořádnou pozornost. Laboratorní část HOK v Olomouci tak zahrnuje kromě rutinní hematologické a cytomorfologické laboratoře i laboratoř



koagulační, laboratoř průtokové cytometrie a laboratoř tkáňových kultur. Součástí HOK je i cytogenetická a molekulárně genetická laboratoř, které pod vedením prof. RNDr. Marie Jarošové, CSc. patří k absolutní špičce v České republice a jsou uznávány i v zahraničí, jak jsem se mohl osobně přesvědčit. Skutečnost, že tu pracuje 7 vysokoškoláků a 6 laborantek dokumentuje, jaká pozornost je zde genetice po zásluze věnována. Úzké propojení klinické a laboratorní části je garancí, že laboratoře se budou rozvíjet a pružně reagovat na potřeby kliniky v souladu s neobyčejně progresivně se vyvíjejícím oborem, který hematologie dnes představuje.

K rozvoji hematologie v Olomouci přispěly i stáže prof. Indráka v cizině. Kromě krátkodobých stáží ve Volgogradu, v Lipsku a v Berlíně to byla jeho roční stáž u prof. T. H. J. Huismana na Oddělení buněčné a molekulární biologie na Medical College of Georgia v Augustě, GA, USA. Tato stáž umožnila, že se tehdejší Československo dostalo na genetickou mapu světa v problematice hemoglobinopatií. Poprvé v historii České a Slovenské republiky se podařilo prokázat a molekulárně geneticky identifikovat u 135 osob z 54 rodin 12 β -talasemických mutací, z nichž 3 byly popsány prioritně. Prioritní byl i popis rozsáhlé α -talasemické delece, která umožnila odhalit dosud neznámý mechanismus regulace genové transkripce a popis nedeletního typu dědičné perzistence hemoglobinu F. Získané zkušenosti umožnily prof. Indrákovi po návratu z USA v roce 1991 založit na OKH první laboratoř molekulární genetiky na UP v Olomouci, na jejímž uvedení do provozu se významně podíleli i doc. Vladimír Divoký a RNDr. Marian Luhový. Když jsem měl

na kongresu v Istanbulu v roce 1995 možnost hovořit s prof. Huismanem, vysoce hodnotil výsledky práce prof. Indráka a doc. Divokého, kteří na jeho oddělení pracovali. Olomoucké pracoviště se stalo mezinárodně známým svým výzkumem v oblasti hemoglobinopatií a talasemií a v této problematice referenčním centrem pro Českou a Slovenskou republiku. Za soubor prací věnovaných molekulárně genetické charakteristice talasemií byla v roce 1992 prof. Indrákovi udělena cena předsednictva České lékařské společnosti JEP. Na problematiku hemoglobinopatií v české a slovenské populaci se zaměřením na problematiku β -talasemií a jejich molekulárně genetickou identifikaci obhájil v roce 1994 vědeckou hodnost DrSc.

Olomoucké pracoviště je u nás jedním z předních pracovišť v diagnostice a terapii všech typů leukemií a maligních lymfomů, na kterých se pod vedením prof. Indráka významně podílejí jeho žáci – doc. E. Faber, primář T. Papajík, dr. L. Raida, dr. J. Hubáček a další. Úspěšně se rozvíjí transplantáční program kostní dřeně, zahájený v roce 1997. Transplantáčnímu programu slouží separační jednotka s odběrem, kryopreservací a bankou krevtvorných buněk. V roce 1998 uskutečnil prof. Indrák stáž na transplantáčních jednotkách kostní dřeně v Londýně. Pro transplantaci krevtvorných buněk získala HOK evropskou akreditaci.

Pracoviště se v terapii hematologických malignit podílí na práci kooperativních skupin pro diagnostiku a léčbu v rámci protokolů a studií, které buď pracovníci HOK sami zakládali (projekt ALERT pro akutní leukémie, projekt CAMELIA pro chronickou myeloidní leukémii) nebo jsou aktivními členy jiných kooperativních skupin. Klinika je zapojena na mezinárodní úrovni do spolupráce s ostatními evropskými centry v rámci svého členství v EORTC a EBMT i v nově vzniklé ELN (Evropské leukemické síti), kde byla přijata jako „Center of excellence“.

Významným počinem a zásluhou prof. Indráka bylo založení dnes již tradičních Olomouckých hematologických dnů. Z původního pracovního odpoledne v roce 1986 uspořádaného na památku zakladatele olomoucké hematologické školy prof. Wiedermanna vznikly pravidelné čtyřdenní každoroční konference. Dokonalá organizace, satelitní sympozia, edukační přednášky, původní odborná sdělení, prezentace činnosti kooperativních skupin a přednášky významných zahraničních hostů shromažďují v Olo-

mouci v posledních letech několik stovek hematologů z českých zemí a ze Slovenska a představují nejvýznamnější každoroční, letos již XXI. hematologickou akci v České republice konanou v neobyčejně příjemném prostředí. V posledních deseti letech jsou zastoupeny i sekce zdravotních sester a laborantů. Vysoká odborná úroveň konference našla své vyjádření v mezinárodní akreditaci jako vzdělávací akce ECAH v programu CME.

V roce 1999 založil prof. Indrák se svými spolupracovníky Nadaci Haimaom. Získané finanční prostředky slouží ke zlepšení hospitalizačních podmínek nemocných, k doplnění a zlepšení přístrojového vybavení a na podporu vzdělávání pracovníků OKH.

Značná je publikační a přednášková činnost prof. Indráka. Publikoval na 250 prací, z toho 1/3 v zahraničí, a to i v časopisech s vysokým IF. Přednesl více než 300 přednášek, z nich přes 50 v zahraničí. K nejvýznamnějším pracím patří identifikace hemoglobinu Olomouc způsobující polycytemii u otce a syna z Olomoucka (časopis Hemoglobin 1987), oceněná cenou ČHS JEP za rok 1988 a soubor prací

věnovaných molekulární genetice talasemií a polycytemií. Jeho výtečnou učebnici Hematologie, kterou vydal se spolupracovníky v roce 2006, ocení po zásluze všichni hematologové i praktičtí lékaři.

Prof. Indrák získal a úspěšně obhájil celou řadu grantových projektů v rámci IGA MZ a GA ČR a v současnosti je i odpovědným řešitelem rozsáhlého 7letého vědecko-výzkumného záměru MŠMT věnovaného studiu genů a molekulárních mechanismů podílejících se na regulaci hematopoézy.

Je pochopitelné, že pracovník s takovými odbornými a organizačními schopnostmi se stal členem Vědecké rady MZd ČR a byl jmenován do dalších komisí a agentur na MŠMT, MZd, do vědecké rady UP v Olomouci a do vědeckých rad LF UP v Olomouci, FTK UP v Olomouci, Univerzity Komenského v Bratislavě, Jeseniovej LF v Martině a členem oborových rad na lékařských fakultách v Hradci Králové a v Brně. Byl členem předsednictva ČLS JEP a v letech 1994 až 2006 byl po 3 funkční období po sobě předsedou výboru ČHS ČLS JEP, jehož je nyní místopředsedou. Je členem European Haematology

Association, American Society of Hematology, International Society of Hematology, European Society for Medical Oncology a členem redakčních rad tří odborných časopisů.

Za své zásluhy byl vyznamenán cenou předsednictva České lékařské společnosti JEP (1992), třikrát cenou ČHS JEP (1985, 1988, 1993), cenou Heřmanského za nejlepší hematologickou publikaci (1993). Bylo mu uděleno čestné členství ČHS (1998), Hematologické a transfuzní společnosti Slovenské lékařské společnosti (1999), České lékařské společnosti JEP (2007). Byl oceněn stříbrnou medailí UP (1997) a medailí ČLS JEP (2006).

Prof. Indrák je mezinárodně uznávaným hematologem, který se významnou měrou zasloužil o rozvoj naší hematologie. Nepochybně tím prospěl i k rozvoji, dobrému jménu a propagaci olomoucké Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty. Jde o lékaře a učitele vysokých morálních kvalit s mimořádně kultivovaným způsobem jednání, které ocenil každý, kdo se s ním setkal. Jsem potěšen, že se mohu počítat k jeho přátelům.

prof. MUDr. Ladislav Chrobák, CSc.

Erratum

V minulém čísle Časopisu lékařů českých (Čas. Lék. čes., 2007, 149. s. 886) v příspěvku Ke dvacátému výročí úmrtí prof. MUDr. Karla Rašky, DrSc. bylo chybně uvedeno datum narození. Profesor Karel Raška se narodil 17. 11. 1909. (ivr)

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

UPOZORNĚNÍ

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

Pokyny pro autory

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

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

Blíže informace Vám poskytne Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 224 266 258 (Marcela Havlíková), fax: 224 266 226, e-mail: havlikova@cls.cz.

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

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

OBCENÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

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

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

Redakce netrvá na „Imprimatur“ vedoucího pracoviště; jeho udělení ponechává na zvyklostech pracoviště. **K originálu rukopisu přiložte prohlášení, že text nebyl a nebude publikován v jiném časopisu, a prohlášení podepsané všemi uvedenými autory, že splňují požadavky autorství a že souhlasí s jeho uveřejněním v předkládaném znění.**

Práce musí být formulovány s konečnou platností.

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

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

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

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

NÁZVY LÉČIV

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

ZKRATKY A SYMBOLY

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

TABULKY

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

OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

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

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

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

KLÍČOVÁ SLOVA

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

LITERATURA

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

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

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

1. **Haškovcová, H.:** Informovaný souhlas. Praha, Galén, 2007, 104 s.
2. **Máček, M.:** Stárnutí a tělesná aktivita. In: Kalvach, Z., Zadák, Z., Jiráček, R. et al.: Geriatrie a gerontologie. 1. vyd. Praha, Grada Publishing, 2004, s. 153–164.

3. **Dunovský, J.:** Úmluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech, České Budějovice, Zdravotně sociální fakulta JU, 2003, s. 5-15.
4. **Gürlich, R., Novotný, J., Stríž, I. et al.:** Riziko vzniku malignity po orgánové transplantaci. Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 597-600.

POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

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

ETICKÉ ASPEKTY

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

KONFLIKT ZÁJMŮ

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

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

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

FORMY PUBLIKACÍ A JEJICH ROZSAH

Přehledový článek

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

Aktuální téma, Původní práce, Speciální sdělení, Vyšetřovací metody

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

Farmakoterapie, Kazuistika, Lékařská etika, Dějiny lékařství, Vzdělávání

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

Komentáře

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

Zprávy ze sjezdů a konferencí

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

Recenze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov.

Dopisy redakci, Diskuze

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

Zprávy, Osobní zprávy

Maximální rozsah 1,5 strany.

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

Otázky z praxe

Maximální rozsah půl strany, bez citací.

ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

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

Titulní strana:

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

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

Vlastní text. Seznam použitých zkratk. Literatura. Poděkování. Celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

Původní práce, Vyšetřovací metody

Titulní strana:

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

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

Části abstraktu:

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

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

Závěry: co z dané studie vyplývá.

Klíčová slova: 3–10 slov.

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

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

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

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

Zprávy ze sjezdů, Dějiny lékařství, Dopisy redakci, Diskuze

Titulní strana:

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

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

U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

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

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

Redakce nepřijme práce:

- které neodpovídají uvedeným požadavkům,
- které byly nepříznivě posouzeny recenzenty,
- jestliže redakce v poslední době práci stejného tématu přijala nebo již publikovala,
- není-li v záměru redakce a posláním časopisu danou problematiku publikovat,
- pokud k článku charakteru původní práce či vyšetřovacích metod není přiložen anglický překlad.

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu:

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

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

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

e-mail: horak@fnkv.cz

LAUREÁTI NOBELOVY CENY

Nositeli Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu se v roce 1932 „za objevy týkající se funkce neuronů“ stali společně Sir Charles Scott Sherrington a Edgar Douglas Adrian.

SHERRINGTON, SIR CHARLES SCOTT

(1857–1952)

Sherrington se narodil 27. listopadu 1857 v Londýně. Záhy osiřel a vychovával jej druhý manžel jeho matky, klasický vědec a archeolog, který v chlapci vzbudil zájem o literaturu. Medická studia započal Sherrington roku 1876 a roku 1878 skládal první zkoušky na Královské koleji pro chirurgy. Studoval fyziologii na Gonville and Gaius College v Cambridge (graduoval roku 1883) a ve fakultní nemocnici sv. Tomáše v Londýně získal kvalifikaci pro medicínu. Odbornou asistenturu získal v roce 1887. Vzdělání si rozšířil mj. na berlínské univerzitě jednorokovým studiem bakteriologických technik a histologie u Roberta Kocha v době vzplanutí choleryvé epidemie v Berlíně. Po studiích pracoval v Londýně a vyučoval zprvu histologii, později fyziologii v nemocnici sv. Tomáše, učil na londýnské univerzitě (1891–1895) a následně se stal profesorem fyziologie na univerzitě v Liverpoolu (1895–1913) a v Oxfordu (1913–1935). I po odchodu z oxfordské univerzity na odpočinek pokračoval v přednáškách a psaní.

Oženil se v roce 1891. V roce 1893 se stal členem Královské společnosti, v letech 1920–1925 byl jejím předsedou. Už dříve

ho Společnost jmenovala členem komise pro studium asijské cholery ve Španělsku (1885), cestoval za účelem zkoumání této choroby po dalších evropských zemích a byl i členem komise pro výzkum malárie a spavé nemoci. Sloužil i v řadě vládních zdravotních komisí. V roce 1922 byl vyznamenán šlechtickým titulem, v roce 1924 řádem za zásluhy.

Jako lékař významně přispěl k výzkumu nejen nebezpečných nemocí, jako je cholera, záškrt a tetanus, ale hrál také důležitou roli ve zlepšení zdravotních podmínek v britských továrnách v období 1. světové války. Život však zasvětil studiu nervového systému. Jeho práce vytvořily základ pro moderní neurofyziologii. Zabýval se fyziologií nervové soustavy, zákonitostmi reflexů, činností míchy a mozku při svalové kontrakci. Prokázal motorickou i senzoric-kou složku nervů. Zastával názor, že nejdůležitější funkcí nervového systému u vyšších živočichů je koordinace jednotlivých součástí organismu. Vymezil tři hlavní skupiny smyslových orgánů: exteroceptivní (zjišťující světlo, zvuk, pach a hmatové stimuly), interoceptivní (chuťové receptory) a proprioceptivní (tj. receptory zjišťující stav uvnitř organismu). Při pokusech na psech, kočkách a opicích s odebranými cerebrálními hemisférami zjistil, že reflexy jsou propojené aktivity celého organismu, ne izolovaných reflexních oblouků, jak se do té doby soudilo. Důkazem této „totální integrace“ byla demonstrace „reciproční inervace“ svalů (1895–1898), tzv. Sherringtonův zákon: Když je podrážděna skupina svalů, jsou zároveň blokovány svaly potlačující inhibici. Prozkoumáním před-

ních míšních kořenů určil přesnou inervaci příslušných svalů. Vymezil kožní inervační zóny příslušící zadním míšním kořenům („první Sherringtonův zákon“). Držení těla živočichů vyložil rolí, kterou hrají svalové proprioceptory a jejich nervové kanály v reflexní akci udržující vzpřímený postoj proti zemské přitažlivosti. Pojem propriocepce, funkce synapse, popsal v klasickém díle *The Integrative Action of the Nervous System* (1906, 2. vydání 1948).

V následujících desetiletích publikoval přes dvě stovky významných pojednání. Jeho výzkumy rozličných aspektů nervových funkcí savců bezprostředně ovlivnily rozvoj chirurgie mozku a léčbu nervových onemocnění (např. paralýzy a atrofie). Sherrington zavedl do lékařského slovníku termíny neuron, kterým označil nervovou buňku, a synapse, tj. bod, ve kterém je nervový impulz přenášen z jedné nervové buňky do druhé. Tento teoretický postulát rozpracoval později jeden z jeho žáků John Carew Eccles, který za práci o synapsi získal Nobelovu cenu v roce 1963.

Dále Sherrington publikoval mj. *Mammalian Physiology* (1919, dopln. 1929), *The Reflex Activity of the Spinal Cord* (1932), *The Brain and Its Mechanism* (1933) a *Man on His Nature* (1940) – shrnující jeho přednášky z let 1937–1938 o filozofii a vědě 16. a 17. století. Zabýval se nejen studiem nervového systému, ale i bakteriologií, metabolismem organismu napadeného rakovinou, histologií atd.

Charles Scott Sherrington byl rovněž znám jako filozof a básník, ale i sportovec. Zemřel ve vysokém věku 4. března 1952 v Eastbourne v Sussexu.

EDGAR DOUGLAS ADRIAN, 1. BARON ADRIAN

(1889–1977)

Elektrofyziolog Edgar Adrian se narodil 30. listopadu 1889 v Londýně jako druhorozený syn právníka. Od roku 1908 studoval fyziologii a přírodní vědy na Trinity College v Cambridge a působil v laboratoři. Věnoval se prověřování základního principu nervové soustavy (objevil princip nervu „všechno, nebo nic“), za což získal roku 1913 odbornou asistenturu. Poté studoval medicínu, praktikoval v nemocnici sv. Bartoloměje v Londýně a v roce 1915 získal doktorát. Zpočátku, po vojenské službě, kdy za 1. světové války léčil vojáky s nervovými zraněními a poruchami, pracoval jako kli-

nický neurolog, od roku 1919 se věnoval vědecké a pedagogické činnosti v Cambridge, kde strávil většinu svého profesního života; zde přednášel o nervovém systému. Od roku 1937 do roku 1951 zde působil jako profesor fyziologie, v letech 1951–1965 vedl Trinity College, v letech 1967–1975 byl také rektorem této univerzity (když už od roku 1957 byl rektorem univerzity v Leicesteru).

V roce 1923 se oženil, téhož roku se stal členem Královské společnosti, v letech 1950–1955 byl jejím předsedou. Předsedou Královské lékařské společnosti byl v letech 1960–1962, stal se nositelem mnoha čestných britských i zahraničních funkcí a řádů.

V roce 1925 začal zkoumat smyslové orgány elektrickými metodami. Používal kapilární elektrometr a katodové záření

k mnohonásobnému umocnění signálů tvořených nervovým systémem a podařilo se mu zaznamenat elektrický výboj jednotlivých fyzicky stimulovaných nervových vláken. Popsal přenos elektrických impulzů od receptorů smyslových orgánů k orgánům výkonným. V roce 1928 prokázal přítomnost elektřiny v nervových buňkách. Konstatoval, že podráždění kůže trvalým podnětem je původně silné, ale postupem času klesá, ježto smyslové impulzy postupující nervy od místa kontaktu jsou stále v síle, ale jsou postupně redukovány ve frekvenci, a v důsledku toho mozkový vjem slábne. Prokázáním významu faktoru času pro impulz procházející neuronem tak vytvořil novou kvantitativní bázi pro studium nervového fungování. Když tyto závěry aplikoval na studium příčin bolesti způsobené dráždě-

ním nervového systému, objevoval vnímavost takových signálů v mozku a prostorové rozložení smyslových oblastí mozkové kůry rozličných živočichů, což vedlo k myšlence sensorické mapy v somatosenzorickém systému, zvané homunculus.

Po roce 1934 studoval elektrickou aktivitu lidského mozku za pomoci elektroencefalogramu. Jeho práce otevřela

nová pole zkoumání epilepsie a jiných mozkových onemocnění. Dále se věnoval studiu čichu. Napsal mj. *The Basis of Sensation* (1927), *The Mechanism of Nervous Action* (1932) a *The Physical Background of Perception* (1947), byl spoluautorem knihy *Factors Determining Human Behaviour* (1937).

V roce 1942 získal řád za zásluhy a v roce 1955 obdržel titul baron Adrian of

Cambridge. Zemřel v Cambridge 4. srpna 1977.

Zdroj: internet a *The McGraw-Hill Encyclopedia of World Biography*, 1973.

PhDr. Hana Mášová, Ph.D.

Ústav dějin lékařství

a cizích jazyků I. LF UK

121 08 Praha 2, Kateřinská 32

e-mail: hana.masova@lf1.cuni.cz



*Člověka vytváří příroda,
ale rozvíjí a vzdělává ho společnost.*

VISSARION GRIGORJEVIČ BĚLINSKIĀ