CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 457

ČAS. LÉK. ČES., 146
2008, č. 9, s. 457–508
CLC EAL 147 (5)
457–508 (2008)

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

ROČNÍK 147/2008, č. 9

VEDOUCÍ REDAKTOR

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

REDAKČNÍ RADA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KONZULTANTI

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

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

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

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 458

OBSAH

Přehledové články
Žák A., Slabý A.: Aterogenní dyslipidémie a metabolický syndrom: patofyziologické mechanismy 459
Votruba I., Otová B., Holý A.: Acyklické nukleosidfosfonáty jako potenciální antineoplastika 471

Původní práce
Pešková M.†, Klofanda J., Matek J.: Náhlé příhody břišní v seniorském věku 478
Krška Z., Šváb J., Schmidt D., Ulrych J.: Laparoskopická chirurgie ve vysokém věku 482

Speciální sdělení
Doubková A., Smržová T.: Praktická výuka endoskopických metod v Edukačním centru pro anatomii a endoskopii Anatomického ústavu 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze – lze zajít ještě dále? 487

Dějiny lékařství
Barták P.: Rudolf Virchow – velikán lékařské vědy 490

Vybrané souhrny 491

Dopisy redakci
Svoboda J.: Světové vyznamenání české biologii a medicíně 492

Sjezdy
Blahoš J.: Zpráva o 157. výročním zasedání Americké lékařské asociace (AMA) 493
Brdička R.: Practical Biobanking 495
Blahoš J.: Výroční schůze Britské lékařské asociace (BMA) 495

Osobní zprávy 497

Zprávy 496, 499
Knihy 504
Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých 506

Laureáti Nobelovy ceny 508

CONTENTS

(No. 9, 1st September) Journal of Czech Physicians

Review Articles
Žák A., Slabý A.: Atherogenic Dyslipidemia and the Metabolic Syndrome: Pathophysiological Mechanisms 459
Votruba I., Otová B., Holý A.: Acyclic Nucleoside Phosphonates as Potential Antineoplastic Agents 471

Original Articles
Pešková M.†, Klofanda J., Matek J.: Acute Abdomen in Elderly Patients 478
Krška Z., Šváb J., Schmidt D., Ulrych J.: Laparoscopic Surgery in Senior Age 482

Special Article
Doubková A., Smržová T.: Practical Endoscopic Methods Education in Educational Centre for Anatomy and Endoscopy of Department of Anatomy, Third Faculty of Medicine, Charles University in Prague – is there Room for Further Progress? 487

History of Medicine
Barták P.: Rudolf Virchow – the Eminent Person of Medical Science 490

Selected Abstracts 491

Letters to the Editor
Svoboda J.: International Awards for Czech Biology and Medicine 492

Congress
Blahoš J.: Information on the 157th Annual Meeting of the American Medical Association 493
Brdička R.: Practical Biobanking 495
Blahoš J.: Annual Meeting of the British Medical Association 495

Personal News 497

News 496, 499
Books 504
Instruction to the Authors 506

Nobel Prize Laureates 508

http://www.clsjep.cz

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2008

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH
Vydává Česká lékařská společnost J: Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.
Vedoucí redaktor prof. MUDr. Jiří Horák, CSc. Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Glezgová.
Příspěvky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.
Articles published in the Journal of the Czech Physicians subject to double review.
Tiskne: Tiskárna Prager – LD s.r.o., Kováků 9, 150 00 Praha 5.
Rozšiřuje: V České republice Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, do zahraničí (kromě SR) – Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O. Box 2, 142 01 Praha 4,
ve Slovenské republice Mediaprint Kapa Pressegrosso, a.s. oddelenie inej formy predaja - P.O. BOX 183,
Vajnorská 137, 831 04 Bratislava, tel.: 02/444 588 21, fax: 02/444 588 19, e-mail: predplatne@abompkapa.sk.
Vychází 12× ročně. Předplatné na rok 1212 Kč (1668 Sk, 55,32 €), jednotlivé číslo 101 Kč (139 Sk, 4,61 €).
Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP,
Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Špalová, e-mail spalova@cls.cz
Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,
tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz
Registrační značka MK ČR E 77.
Rukopisy zasílejte na adresu prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: horak@fnkv.cz
Rukopis předán do výroby dne 28. 8. 2008. Zaslané příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jejich užití. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu, Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopií, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 459

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Aterogenní dyslipidémie a metabolický syndrom: patofyziologické mechanismy

Žák A., Slabý A.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Aterogenní dyslipidémie (ADL), metabolická porucha častá u pacientů s manifestní aterosklerózou, se vyznačuje souborem biochemických příznaků, k nimž patří hypertriglyceridémie, nízká plazmatická koncentrace HDL-C a převaha malých denzních částic v třídě LDL. Základní patogenetické mechanismy ADL mají těsnou kauzální spojitost s inzulínovou rezistencí, nedostatečnou odpovědí na působení inzulínu, která se projevuje zejména v tukové tkáni, kosterním svalstvu a játrech. V důsledku porušené inzulínové signalizace nedochází v tukové tkáni k supresi lipolýzy, snižuje se schopnost adipocytů skladovat triglyceridy a stoupá přítok volných mastných kyselin do jater, který se spolu s posttranslační stabilizací molekul apolipoproteinu B podílí na zvýšené tvorbě a sekreci částic VLDL. Snížená aktivita lipoproteinové lipázy přispívá ke zpomalenému štěpení lipoproteinů bohatých na triglyceridy, což má též negativní vliv na metabolismus LDL. Porucha syntézy, intravaskulární remodelace a katabolismu HDL vede k omezení zpětného transportu cholesterolu z periferních tkání, z hepatocytů a makrofágů. Malým denzním částicím LDL se připisuje vysoký aterogenní potenciál, vzhledem ke snadné penetraci intimou a snížené antioxidační kapacitě. Lze očekávat, že lepší porozumění patofyziologickým mechanismům ADL přinese nové terapeutické metody, ale současně též zvýší pozornost k nezbytným změnám životního způsobu.
Klíčová slova: aterogenní dyslipidémie, inzulínová rezistence, hypertriglyceridémie, zpětný transport cholesterolu, velikost částic LDL.

SUMMARY

Žák A., Slabý A.: Atherogenic Dyslipidemia and the Metabolic Syndrome: Pathophysiological Mechanisms

Atherogenic dyslipidemia (ADL), a frequent metabolic derangement found in patients with manifest atherosclerosis, is characterized by hypertriglyceridemia, low plasma HDL cholesterol and prevalence of small dense LDL particles. The key pathogenetic mechanisms of ADL are closely linked to insulin resistance, the lack of appropriate responses to insulin in peripheral cells, especially in adipose tissue, skeletal muscles and liver. Impaired insulin signalling leads to a decreased suppression of lipolysis, defective fat storage in adipocytes, and increased flux of free fatty acids to the liver, which together with posttranslational stabilization of apolipoprotein B enhances the assembly and secretion of VLDL particles. Decreased activity of lipoprotein lipase contributes to slow clearance of triglyceride-rich particles, with negative consequences in LDL metabolism. Impaired HDL synthesis, intravascular remodelling, and catabolism decreases reverse cholesterol transport from peripheral tissues, hepatocytes and macrophages. Small dense LDL particles are considered to be highly atherogenic, due to increased penetration of arterial intima, and decreased antioxidant capacity. Better understanding of pathophysiological mechanisms involved in ADL could promote new therapeutic methods, as well as increase the compliance with essential lifestyle interventions.
Key words: atherogenic dyslipidemia, insulin resistance, hypertriglyceridemia, reverse cholesterol transport, low-density lipoprotein size. *Žá.*

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 459–470.

Porucha lipidového metabolismu, která se u pacientů s manifestní aterosklerózou vyskytuje nejčastěji, úzce souvisí s inzulínovou rezistencí a řadí se dnes jako aterogenní dyslipidémie (ADL, *syn.* aterogenní lipoproteinový fenotyp) do jednotícího rámce metabolického syndromu (MS). U pacientů s ischemickou chorobou srdeční lze příznaky ADL zjistit v 50–70 % případech a epidemiologické studie prokázaly, že zdraví nositelé aterogenního lipoproteinového fenotypu mají tři- až čtyřnásobně zvýšené kardiovaskulární riziko (1).

prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
fax: +420 224 923 524, e-mail: azak@vfn.cz

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 460

Tab. 1. Definice metabolického syndromu podle IDF 2005

- MS – centrální obezita (w > 94 (resp. 80) cm u M (resp. Ž) u Indoevropanů)
- a další 2 faktory ze 4 následujících:
  1. TG ≥ 1,70 mmol/l
  2. HDL-C < 1,0 (resp. 1,30) mmol/l u M (resp. Ž)
  3. TK > 130/85 mm Hg, nebo specifická antihypertenzní léčba
  4. IFG (fs G ≥ 5,6 mmol/l), nebo přítomností DM 2. typu (nebo specifická léčba DM)

MS – metabolický syndrom, M – muži, Ž – ženy, TK – tlak krevní, IFG – porucha glykémie nalačno, fs – sérové koncentrace nalačno, G – glukóza, DM – diabetes mellitus, w – obvod pasu

Intraabdominální akumulace tuku (androidní obezita) a inzulínová rezistence se považují za příčinné faktory metabolického syndromu.

V současné době existuje všeobecná shoda, že ADL je plně charakterizována triádou biochemických příznaků, kterou tvoří hypertriglyceridémie (HTG), snížená plazmatická koncentrace HDL-C a zvýšené zastoupení malých denzních částic LDL (sd-LDL), tzv. *fenotyp B* velikosti LDL.

Podle diagnostických kritérií MS (IDF 2005), která uvádí tabulka 1, se HTG definuje jako plazmatická koncentrace TG nalačno ≥ 1,7 mmol/l. Vzhledem k značné inter- a intraindividuální variabilitě hodnot nalačno se předpokládá, že osoby s MS od osob bez tohoto syndromu nejlépe odlišují koncentrace TG v pozdní postprandiální fázi (> 6 hodin po tukové zátěži). K potvrzení HTG u ADL lze užít také dvou ukazatelů, a to poměru TG/HDL-C a TG/LDL-C. Za hraniční hodnotu normy pro HDL-C byla arbitrárně stanovena plazmatická koncentrace 1,3 mmol/l pro muže a 1,0 mmol/l pro ženy. *Fenotyp B* velikosti LDL charakterizuje převaha subfrakcí III a IV, s velikostí částic < 25,5 nm a hustotou 1,038 až 1,065 g/ml. Vzhledem k náročnosti přímého laboratorního průkazu se v klinické praxi usuzuje na *fenotyp B* nepřímo, a to podle zvýšené plazmatické koncentrace apolipoproteinu B (apo B-100 ≥ 1,3 g/l) při normální nebo hraničně zvýšené koncentraci LDL-C (3,4–4,1 mmol/l), nebo podle poměru LDL–C/apo B v LDL (< 0,85; w/w). Nepřímá diagnostická kritéria pro určení *fenotypu B* velikosti LDL (resp. převahy sd-LDL) ukazuje tabulka 2.

Tab. 2. Nepřímá diagnostická kritéria fenotypu B velikosti LDL (převaha sd-LDL)

- TG > 1,50 mmol/l
- HDL-C < 1,0 mmol/l (resp. 1,30) u M (resp. Ž)
- apo B > 1,30 g/l
- LDL-C 3,4 až 4,1 mmol/l
- LDL-C/apo B < 0,85 (poměr w/w)
- TG/LDL-C > 3,5 (poměr w/w)
- TG/HDL-C > 3,8 (poměr w/w)

TG – triglyceridy, apo B – apolipoprotein B, HDL-C – koncentrace cholesterolu v lipoproteinu o vysoké hustotě, LDL-C – koncentrace cholesterolu v lipoproteinu o nízké hustotě, w/w – hmotnostní poměr

K dalším nálezům, které konstantně provázejí ADL, patří zvýšená průměrná 24hodinová plazmatická koncentrace volných mastných kyselin (FFA – free fatty acids), která je patrná nalačno a zejména postprandiálně. Dochází k typickým změnám ve spektru mastných kyselin (FA – fatty acids), což lze prokázat v hlavních lipidových třídách analýzou triglyceridů (TG), fosfolipidů (PL – phospholipids) a esterů cholesterolu (CE – cholesteryl esters). Jako nová komponenta MS byl v poslední době doplněn vzestup syntézy cholesterolu v játrech, kompenzovaný jeho sníženou střevní resorpcí.

Na změny v metabolismu lipoproteinů u MS lze usuzovat mimo jiné ze zvýšené aktivity jaterní lipázy (HL), respektive z vysokého poměru aktivity tohoto enzymu k aktivitě lipoproteinové lipázy (LPL). Rovněž transferový protein esterů cholesterolu (CETP) a mikrozomální triglyceridový transferový protein (MTTP) vykazují vyšší aktivitu.

INZULÍNOVÁ REZISTENCE

Patofyziologické mechanismy, které vyvolávají ADL, mají kauzální souvislost s inzulínovou rezistencí (IR), nedostatečnou odpovědí cílových tkání na působení inzulínu. Tato častá metabolická porucha se v rozvinuté formě projevuje ve všech tkáních (včetně centrálního nervového systému, cévního endotelu a imunokompetentních buněk) a je spojena s poklesem oxidativní fosforylace. V buňkách kosterního svalstva byla popsána zvýšená koncentrace TG a snížená denzita mitochondrií (2). Intracelulární akumulace FFA působí závažné změny glukózového a lipidového metabolismu (blokuje transport a oxidaci jak glukózy, tak i FFA).

Předpokládá se, že v etiopatogenezi IR má klíčovou úlohu interakce genetických a zevních faktorů (3). Genetický výzkum se soustřeďuje na variabilitu genů, které řídí glycidový a lipidový metabolismus. Inzulínovou senzitivitu ovlivňují zejména geny pro transmembránový glykoprotein PC-1 a pro substrát inzulínového receptoru IRS-1. Přímý vztah k ADL mají polymorfismy genů pro některé apolipoproteiny (apo) (A-I až A-V, B, C-III, E), LPL, HL, střevní izoformu proteinu vázajícího mastné kyseliny (FABP-2), CETP, MTTP i transkripční faktory PPARα a PPARγ. Genetické faktory se podílejí na vzniku IR nejméně v rozsahu 30–40 %. Ze zevních faktorů je nejvýznamnější nadměrný příjem živin v potravě, který spolu s nízkou fyzickou aktivitou vede k pozitivní energetické bilanci. Byl prokázán též vliv kvalitativního složení stravy, například vysokého podílu fruktózy, změn v příjmu základních skupin FA i spojitost s různými neurohumorálními a imunitními mechanismy (4).

Výsledky experimentálních prací naznačují, že IR vzniká jako převážně postreceptorová porucha inzulínové signalizační kaskády (5). Jde o složitý komplex na sebe navazujících nitrobuněčných mechanismů, který se spouští po navázání inzulínu na povrchový inzulínový receptor. Autofosforylace receptoru a aktivace tyrozinkinázy má za

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 461

následek fosforylaci jednotlivých substrátů inzulínového receptoru (IRS1-4) a dalších proteinů. Ze základních signalizačních drah, které ovlivňují intracelulární metabolické děje, je při IR postižena hlavně dráha fosfatidylinozitol-3-kinázová (PI3K). Této dráze se připisují změny transmembránového transportu glukózy, syntézy glykogenu a dalších biologicky významných reakcí, které souvisejí s translokací glukózového transportéru GLUT4 k buněčné membráně. Funkční poruchu dráhy PI3K lze vyvolat u zdravých osob zvýšením plazmatické koncentrace FFA, například infuzí lipidové emulze. Naproti tomu signalizační dráha označovaná jako MAP–kinázová, s mitogenními a prozánětlivými účinky, zůstává při IR intaktní a podílí se na rozvoji endoteliální dysfunkce (6).

Až donedávna byla IR studována hlavně v kosterním svalstvu a v játrech, teprve v poslední době se pozornost obrací též k tukové tkáni, kde se porucha manifestuje dříve než v jiných orgánových systémech. Pravidelně lze v tukové tkáni prokázat nedostatečnou supresi lipolýzy, zejména v postprandiálním období, která je důsledkem chybějícího inhibičního účinku inzulínu na hormon-senzitivní lipázu a na nově objevenou specifickou lipázu tukové tkáně ATGL (adipose triglyceride lipase) (7).

Při IR je podstatně omezena hlavní adaptační funkce tukové tkáně, která spočívá v uskladňování nadbytečné energie ve formě intracelulárních zásob TG (8). Za fyziologických podmínek inzulín stimuluje v cévách tukové tkáně LPL, která hydrolyzuje VLDL a CM. Uvolněné mastné kyseliny vstupují do adipocytů za pomoci specifických transportérů. Syntéza TG v adipocytech vyžaduje dostupnost glycerol-3-fosfátu, která závisí na stimulaci membránového transportu glukózy inzulínem; významný je též účinek inzulínu na izoformu 1 diacylglycerolacyltransferázy (DGAT-1). U stavů spojených s IR dochází v adipocytech k dysfunkci endoplazmatického retikula (9). Navíc je IR spojena s poruchou diferenciace preadipocytů ve zralé adipocyty, na níž se podílí také zvýšená aktivita lokálního systému renin–angiotensin (10). Jak ve viscerálním, tak v podkožním tuku se hromadí velké dysfunkční adipocyty, s vystupňovanou IR, přeplněné tukovými kapkami a neschopné přijímat další FA.

Snížená schopnost uskladňovat TG a nedostatečná suprese lipolýzy jsou příčinou trvale zvýšeného toku FFA z tukové tkáně do jiných orgánových systémů. V důsledku této poruchy dochází k ektopické akumulaci tuku v játrech (rozvoj nealkoholické steatózy), v kosterních svalech (vzestup intramyocelulárních TG prokazatelný magnetickou rezonancí), v pankreatu (porucha funkce i regenerační schopnosti β–buněk) a v dalších tkáních, se všemi negativními metabolickými důsledky lipotoxicity a oxidačního stresu. Zvláště závažné patogenní účinky mají FA s dlouhým řetězcem a jejich metabolické produkty (2). Obezita i intracelulární ektopická akumulace lipidů (v játrech a kosterním svalstvu) souvisí se změnami aktivit odpřahujících proteinů (UCP – uncoupling proteins), které jsou lokalizovány na vnitřní straně mitochondriální membrány buněk řady tkání; UCP1 je exprimován především v bílé tukové tkáni, UCP2 navíc v pankreatu, izoforma UCP3 pak v buňkách kosterního svalstva a myokardu. Odpřahující proteiny 1. ovlivňují termogenezi (UCP2, -3) a snižují riziko obezity; 2. chrání před oxidačním stresem (UCP1, -2, -3), který propojuje vzájemně jednotlivé komponenty MS; 3. negativně regulují sekreci inzulínu (UCP2) a 4. vykazují neuroprotektivní účinky (UCP2). Aktivace UCP má vztah k ochraně mitochondrií před toxickým účinkem aniontů FA a lipoperoxidů v důsledku stimulace transportu aniontů FA z mitochondrií do cytoplazmy a antioxidačních mechanismů. Jako nejvýznamnější ve vztahu k MS se jeví aktivace UCP2, který chrání mitochondrie před poškozením reaktivními kyslíkovými sloučeninami a podílí se též na řízení sekrece inzulínu v ß-buňkách pankreatu, a aktivace UCP3, která ovlivní inzulínovou rezistenci kosterního svalstva (11).

V tukové tkáni dochází při IR ke kvantitativním změnám v produkci fyziologicky aktivních peptidů – adipocytokinů. V popředí zájmu je zejména pokles sekrece peptidového hormonu adiponektinu, který má příznivé metabolické účinky. Prostřednictvím AMP dependentní proteinové kinázy (AMPK) stimuluje adiponektin glukózový metabolismus a snižuje IR, dále inhibuje aktivační kaskádu nukleárního faktoru kappa B (NFκB) a chrání β-buňky pankreatu před apoptózou indukovanou akumulací lipidů. Na metabolickém působení adiponektinu má hlavní podíl jeho vysokomolekulární multimér (hmw-adiponectin), jehož plazmatická koncentrace významně koreluje s inzulínovou senzitivitou při vyšetření euglykemickým hyperinzulínovým clampem. U pacientů s HTG se pravidelně zjišťují nízké hodnoty plazmatické koncentrace adiponektinu. Bylo zjištěno, že hmw-adiponectin je významným prediktorem rizika DM 2. typu i MS. Jeho koncentrace, resp. jeho poměr k celkovému adiponektinu pozitivně koreluje s množstvím intraabdominálního tuku a negativně koreluje s koncentracemi velkých VLDL, sd-LDL a velkých HDL (12).

Paralelně se sníženou tvorbou adiponektinu a leptinu stoupá v tukové tkáni sekrece prozánětlivých adipocytokinů, na níž se kromě adipocytů podílejí též zmnožené makrofágy (13). Zvýšená genová exprese byla prokázána pro tumor nekrotizující faktor α (TNFα), interleukiny IL-6, IL-1 a IL-9, rezistin a angiotensinogen. K nepříznivým účinkům prozánětlivých adipocytokinů patří inhibice inzulínové signalizační kaskády, zpomalení katabolismu VLDL a CM v důsledku snížené aktivity LPL, jakož i aktivace některých lipogenních enzymů, např. acyl–koenzym A–karboxylázy. Sekrece prozánětlivých cytokinů vykazuje kauzální souvislost s oxidačním stresem, zvýšenou produkcí reaktivních kyslíkových a dusíkových sloučenin (RONS) a sníženou expresí antioxidačních enzymů, zejména superoxiddismutázy. Omezená dostupnost oxidu dusnatého (NO), toxické působení oxidativně modifikovaných částic LDL (ox-LDL) a další důsledky oxidačního stresu zhoršují endotelovou dysfunkci a urychlují rozvoj aterosklerotických plátů (14).

HYPERTRIGLYCERIDÉMIE

Na podkladě výsledků experimentálního a klinického výzkumu lze považovat za prokázané, že v patogenezi ADL hraje klíčovou úlohu komplexní metabolická porucha, která se projevuje jako HTG. Druhé dvě složky lipidové triády, tj. nízká plazmatická koncentrace HDL-C a převaha sd-LDL, vznikají druhotně, v kauzální souvislosti s HTG (8).

V současné době se na rozdíl od starších epidemiologických studií, které uznávaly pouze vliv cholesterolu, HTG považuje za samostatný rizikový faktor pro ischemickou

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 462

chorobu srdeční (ICHS). Vzestup plazmatické koncentrace TG o 1 mmol/l zvyšuje riziko ICHS u mužů o 13 %, u žen dokonce o 37 %, po adjustaci na hmotnostní index, kouření cigaret a jiné významné kovarianty (15).

Za primární příčinu HTG se považuje zvýšená produkce VLDL v játrech, a to zejména velkých částic VLDL-1 (S_f 100–400), při neměnícím se celkovém množství VLDL-2 (S_f 60–100). Intenzita jaterní sekrece VLDL-1 závisí především na přítoku FFA do jater, za předpokladu dysfunkce inzulínové signalizační kaskády (16). K dalším faktorům, které zvyšují jaterní produkci VLDL-1, patří chronická stimulace lipogeneze *de novo* a vychytávání remnantních částic lipoproteinů bohatých na TG z cirkulace.

Nadměrný přívod FFA do jater je především důsledkem IR tukové tkáně, jak bylo vysvětleno v předchozím oddíle, ale též sníženého využití FFA v kosterním svalstvu a zvýšené střevní resorpce TG. Frakční extrakce FFA v játrech činí 20–30 %. V závislosti na aktuální energetické potřebě je část FFA v játrech oxidována, kdežto zbývající, zpravidla větší část esterifikována a ukládána jako cytosolová zásoba (*pool*) TG v hepatocytech. Předpokládá se, že intracelulární ukládání TG slouží jako ochrana před toxickým působením nadměrně vysokých koncentrací FFA. Proporcionální podíl cytosolových TG je po částečné nebo kompletní hydrolýze a následné reesterifikaci inkorporován do nově vznikajících částic VLDL. Kromě velikosti cytosolové zásoby TG ovlivňuje sekreci VLDL dostupnost jaterních PL, aktivita MTTP a stabilita hlavní proteinové komponenty, apo B-100. Byl prokázán též vliv variability genů pro apo C-III, apo E a pro transportéry ABCA1, ABCG5/8 (17).

Kinetické studie potvrdily vzájemnou podmíněnost tvorby apo B-100 a TG v hepatocytech (18). Zatímco exprese genu pro apo B zůstává stabilní, v endoplazmatickém retikulu dochází k neustálému, různě intenzivnímu odbourávání nově syntézovaného proteinu. Zvýšená sekrece TG spolu se zvýšenou aktivitou MTTP stabilizuje molekuly apo B *in status nascendi*, které jsou spojovány s lipidy v procesu sestavování a sekrece zralých částic VLDL (19).

Chronická hyperinzulinémie spolu se zvýšeným obsahem sacharidů ve stravě vede k vzestupu lipogeneze *de novo*, která u pacientů s ADL zvyšuje jaterní produkci VLDL až o 30 %. Ke stimulaci hlavních lipogenních enzymů dochází v hepatocytech díky zvýšené transkripci proteinu vázajícího sterolový regulační element (SREBP-1c). Významné funkce v intermediárním metabolismu se přičítají malonyl-koenzymu A (Mal-CoA). Jeho molekula má signalizační funkcí a současně vlastnosti energetického senzoru, regulátoru příjmu potravy; Mal-Co A je substrátem pro syntézu FA a působí současně jako inhibitor karnitin-acyltransferázy (CAT-1), jejíž aktivita je nezbytná pro β-oxidaci FA v mitochondriích. V přímé závislosti na množství Mal-CoA stoupá v játrech podíl esterifikace FFA v neprospěch jejich oxidace. Akumulace Mal-CoA inhibuje syntézu neuropeptidu Y (NPY) v hypothalamu s potlačením příjmu potravy (20).

Částice VLDL a ostatních lipoproteinů (LP) obsahujících apo B (remnantní CM, IDL a LDL) jsou v plazmě předmětem neustálých delipidačních a výměnných metabolických dějů. Lipoproteinová lipáza, jejíž aktivita je u stavů spojených s IR snížena, uvolňuje z lipoproteinů bohatých na TG (TGR) mastné kyseliny. Volný cholesterol a PL jsou z povrchové vrstvy částic TGR přenášeny do HDL. Další důležitý mechanismus spočívá v tom, že působením CETP dochází ke směně TG obsažených ve VLDL za CE, které jsou uloženy v jádru částic HDL a LDL. Čím déle zůstávají LP bohaté na TG v cirkulaci, tím více jsou vystaveny účinku CETP a tím větší množství TG odevzdávají do HDL a LDL. Tímto způsobem vznikají jednak velké částice ß-VLDL ochuzené o TG a obohacené o CE, jednak malé částice HDL a LDL obohacené o TG a ochuzené o CE. Pouze nevelký podíl částic TGR předává TG do hepatocytů, prostřednictvím receptorů LDL-R (apo B/E).

V patogenezi HTG se dále uplatňuje snížený frakční katabolismus LP obsahujících apo B. Kinetické studie v postprandiálním období prokázaly především zpomalení katabolismu VLDL-1 a remnantních CM, které spolu kompetují o LPL (8). Rovněž frakční katabolismus IDL je snížen zhruba o jednu třetinu. Denní obrat TG je ekvivalentní 2–6 % z celkového *poolu* v organismu (21).

Jak již bylo uvedeno, jedním z faktorů zodpovědných za prodloužení postprandiální lipémie je pokles aktivity LPL ve svalstvu, tukové tkáni a dalších orgánech, respektive snížený poměr aktivit LPL a HL. Za hlavní příčinu snížené aktivity LPL se považuje zvýšená plazmatická koncentrace FFA. U jedinců, kteří mají v důsledku nedostatečné tělesné aktivity nízký průtok krve kosterním svalstvem, dochází navíc k omezení kontaktu LP částic s LPL, navázanou k cévnímu endotelu. Na zpomalení katabolismu VLDL a CM u stavů s IR se podílí též snížená exprese nukleárního transkripčního faktoru PPARα v hepatocytech, spolu se sníženou plazmatickou koncentrací apo A-V a výrazným vzestupem (až o 50 %) sekrece apo C-III. Apo C-III snižuje frakční katabolismus VLDL a současně též zvyšuje sekreci VLDL v játrech (22).

Lipolýza remnantních částic (β-VLDL a IDL) je funkcí HL, která se podílí též na dalším katabolismu těchto částic (23). Ke vzestupu aktivity HL dochází u ADL především v důsledku hyperinzulinémie. Do popředí se dostává proaterogenní působení HL při remodelaci VLDL-1 a CM na sd-LDL, o čemž bude pojednáno níže.

PATOLOGICKÉ ZMĚNY V METABOLISMU HDL

V souvislosti s HTG vznikají poruchy v metabolismu LP třídy HDL, které se týkají jejich sekrece, remodelace v cirkulaci a intenzity odbourávání (24). Mezi hodnotami plazmatické koncentrace TG (nalačno i postprandiálně) a koncentracemi HDL-C byly prokázány významné negativní korelace. Nízké hodnoty HDL-C v plazmě (hypoalfacholesterolémie) slouží v klinice jako výsledný ukazatel poruchy, nemohou však informovat o jejím typu ani o negativních důsledcích pro zpětný transport cholesterolu a další specifické funkce jednotlivých subfrakcí HDL.

Epidemiologické studie, včetně Framingham Heart Study, jednoznačně prokázaly, že nízké koncentrace HDL-C jsou spojeny se zvýšeným rizikem ICHS a patří k nejsilnějším prediktorům kardiovaskulárních příhod (25). Pokles HDL-C o 0,3 mmol/l zvýší riziko ICHS u mužů dvojnásobně, u žen trojnásobně (26).

Částice HDL vznikají v játrech a z menší části též ve stěně tenkého střeva z nově secernovaných molekul apo A-I,

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 463

které se spojují s PL a s malým množstvím volného (neesterifikovaného) cholesterolu. Tyto částice označované jako nascentní, stejně jako samotné molekuly apo A-I, mají funkci silného akceptoru cholesterolu v rámci tzv. iniciální lipidace. Sekrece apo A-I je regulována na transkripční i posttranskripční úrovni; byl prokázán vliv celé řady faktorů genetických, nutričních (množství a složení tuku ve stravě, zastoupení mastných kyselin, retinoidy, alkohol) a hormonálních (glukokortikoidy, estrogeny, androgeny, hormony štítné žlázy) (27). Změny sekrece apo A-I však většinou nemají významný vliv na jeho plazmatickou koncentraci; daleko více záleží na intenzitě katabolismu a výši renální clearance (28).

V procesu iniciální lipidace vzniká několik subpopulací HDL, které se podle elektroforetických vlastností označují jako *prae-β* LP. Obsahují v každé částici dvě molekuly apo A-I a méně než 10 % hmotnosti tvoří lipidy. Během postupného zrání přibývá v částicích HDL dalších funkčně relevantních složek. Z apolipoproteinů jsou zastoupeny zejména apo A-II, A-IV, C-III a E, z enzymů lecitin-cholesterol-acyltransferáza (LCAT) a paraoxonáza 1 (PON1), konstantně se vyskytuje též ceruloplasmin, transferrin aj. Současně stoupá množství volného cholesterolu. Při vzniku zralých částic HDL2 hraje významnou úlohu enzym LCAT, jehož působením vznikají z volného cholesterolu hydrofobní CE přesunované do jádra, čímž se původní diskoidní tvar mění na sférický. V subfrakci HDL2 se vyskytují též sférické částice, které neobsahují apo A-I, nýbrž pouze samotný apo E (29). Zralé částice HDL2 odevzdávají cholesterol v játrech díky interakci s receptory SR-B1a HL a znovu přecházejí do cirkulace, ochuzené o CE a PL.

Remodelace HDL probíhá v plazmě, v rámci neustálé směny lipidů mezi různými LP třídami. Pro ADL je charakteristická nadměrně intenzivní výměna CE v subfrakci HDL2 za TG z VLDL-1 a jiných LP částic bohatých na TG (remnantní CM, IDL, LDL), které jsou zvláště v postprandiálním období k dispozici ve velkém množství. Jak již bylo uvedeno, k jejich akumulaci přispívá snížená aktivita LPL. Směnu neutrálních lipidů (CE za TG) zprostředkuje CETP, jehož aktivita je u stavů spojených s IR rovněž zvýšená. Vznikají tak částice HDL bohaté na TG a ochuzené o CE, což se projeví poklesem plazmatické koncentrace HDL-C a zpomalením reverzního transportu cholesterolu (RCT – reverse cholesterol transport).

Částice HDL bohaté na TG jsou preferenčním substrátem HL, specifického enzymu, který vzniká v hepatocytech a váže se k proteoglykanu heparansulfátu na vnitřním povrchu sinusoidálních kapilár. Aktivita HL kolísá v širokém rozmezí, přičemž 40–60 % rozptylu je podmíněno geneticky a k významnému vzestupu dochází v důsledku IR jaterní tkáně, příjmu SFA a intraabdominální akumulace tukové tkáně. V experimentu na zvířeti byl zjištěn stimulační vliv chronické hyperinzulinémie (23). Částice HDL bohaté na TG se působením HL mění na nestabilní remnantní částice, prae-β HDL a částice apo A-I chudé na lipidy. Apolipoproteiny uvolněné z povrchové vrstvy HDL jsou urychleně katabolizovány.

Kromě HL se na přeměně HDL bohatých na TG podílí též transferový protein fosfolipidů (PLTP), který přenáší PL mezi HDL a VLDL, ale též mezi částicemi HDL různých velikostí, přičemž dochází k fúzi částic a k disociaci apo A-I; PLTP působí v interakci s endoteliální lipázou (30) a se skupinou sekrečních fosfolipáz, zejména sPLA2-IIA, jejichž aktivita stoupá u zánětlivých stavů (31).

Katabolismus HDL probíhá hlavně v ledvinách, játrech a steroidogenních tkáních (nadledviny, ovaria). V důsledku HTG je relativně omezena převládající cesta katabolické přeměny HDL2, která spočívá v selektivním předání cholesterolu a jiných lipidů do buněk shora uvedených tkání (selective cholesterol uptake). Jde o dvojstupňový proces zahájený vazbou HDL k „zametačovým“ receptorům SR-BI, které umožní difuzi lipidů buněčnou membránou. Částice HDL zbavené lipidů mohou být opět remodelovány na HDL2, ale vždy dochází ke ztrátě apolipoproteinů. U stavů s IR pravděpodobně nabývá na významu minoritní katabolická cesta – endocytóza celých částic HDL zbavených lipidů a jejich desintegrace v lyzozymech (holoparticle HDL uptake). Studie metabolického obratu prokázaly, že jedinci s ADL mají ve srovnání se zdravými osobami významně zvýšený katabolismus apo A-I. V plazmě přítomné molekuly apo A-I, volné nebo spojené s malým množstvím lipidů, přestupují v ledvinách do glomerulárního filtrátu, odkud jsou absorbovány tubulárními buňkami a rozloženy za účasti systému cubilin/megalin (32).

Poruchy remodelace a urychlení katabolismu HDL mají za následek nedostatek funkčních částic, které jsou nezbytné pro RCT. Vyplavení nadbytečného cholesterolu z buněk periferních tkání (včetně tepen) probíhá jako řízený proces zprostředkovaný transportérem ABCA1, jen výjimečně prostou difuzí, přičemž příjemcem jsou převážně zralé částice HDL2. Akumulace FFA, která je typická pro MS, snižuje v buňkách expresi ABCA1. Jako alternativní mechanismus RCT z periferních buněk byl prokázán přenos cholesterolu do HDL2 pomocí receptorů SR-BI (33). Kvantitativně významnou součástí RCT je přenos cholesterolu do nascentních HDL a prae-β HDL v játrech. Mutace ABCA1 jsou spojeny s poruchou iniciální lipidace HDL, což se v extrémní formě projevuje u vzácné homozygotní formy, Tangierské nemoci. Z hlediska aterogeneze má zvláštní význam RCT z makrofágů, na němž se podílejí transportéry ABCG1 a ABCG4, přičemž příjemcem cholesterolu jsou pouze zralé částice HDL2. Nadbytek cholesterolu signalizují nukleární receptory LXR (liver X receptors), které expresi transportérů zvyšují.

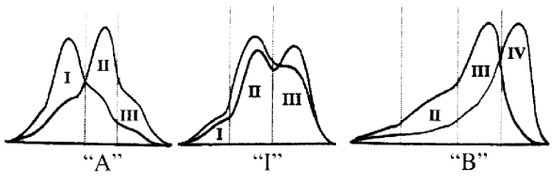
Jak bylo potvrzeno izotopovými studiemi, většinu zpětně transportovaného volného cholesterolu předávají v játrech částice HDL2, naproti tomu významný podíl CE se z HDL přemístí do LP obsahujících apo B (34). V játrech jsou CE vychytávány specifickými receptory hepatocytů, a to SR-B1 pro HDL, LRP (LDL-receptor related protein) pro IDL a β-VLDL, LDL-receptory pro IDL a LDL.

Také další ochranné funkce HDL mohou být v důsledku IR v různém rozsahu porušeny. Předmětem výzkumu je stimulační účinek HDL na syntézu NO a prostacyklinu (PGI_2) v endotelových buňkách, jakož i potlačení oxidačního stresu (pomocí aktivity PON1) a podíl HDL při odstraňování oxidovaných LP a amyloidogenních proteinů z cirkulace. Fosfolipidy na povrchu částic HDL neutralizují aktivitu C-reaktivního proteinu (35). V experimentech na zvířatech bylo prokázáno, že nitrožilní podání rekonstituovaných diskoidních HDL tlumí akutní i chronický zánět cévní stěny (36).

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 464

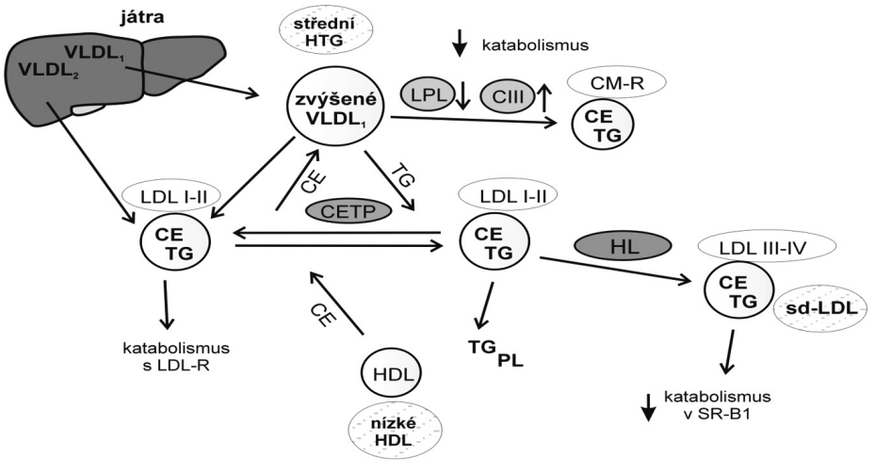
PŘEVAHA MALÝCH DENZNÍCH LDL

Za třetí kardinální příznak ADL se dnes všeobecně považuje *fenotyp B* velikosti LDL, tj. převaha malých denzních částic (sd-LDL), které jsou obsaženy ve III. a IV. subfrakci. Zastoupení subfrakcí LDL u *fenotypu A*, intermediárního fenotypu (*fenotyp I*) a *fenotypu B* je znázorněno na obrázku 1.



Obr. 1. Podtřídy LDL a fenotypy velikosti LDL
Fenotyp A velikosti LDL je charakterizován převahou subfrakce LDL I a LDL II, je typický pro zdravé premenopauzální ženy; *intermediární fenotyp* je charakterizován převahou LDL II a LDL-III a je typický pro zdravé muže; *fenotyp B* je charakterizován predominancí subfrakce LDL-III a LDL-IV a je typický pro aterogenní lipoproteinový fenotyp (pro ICHS, aterogenní dyslipidémii u MS a diabetickou dyslipidémii u DM 2. typu)

Převaha sd-LDL má, obdobně jako pokles HDL-C, přímou kauzální spojitost s HTG. K hlavním metabolickým prediktorům *fenotypu B* patří kromě HTG zvýšená plazmatická koncentrace apo B, zvýšená aktivita HL a CETP. Jak již



Obr. 2. Mechanismus vzniku malých denzních LDL
Nejvýznamnějšími metabolickými prediktory převahy sd-LDL jsou hypertriglyceridémie a zvýšená aktivita jaterní lipázy. Vztahy mezi koncentrací triglyceridů a vznikem *fenotypu B* velikosti LDL lze vysvětlit částečně mechanismem výměny a přenosu neutrálních lipidů, tj. triglyceridů (TG) a esterů cholesterolu (CE). Za nízkých plazmatických koncentrací TG existuje ekvimolární výměna CE z LDL do CM a VLDL a TG z VLDL a CM do LDL. U HTG dojde k převaze přenosu TG do LDL; TG v částicích LDL jsou hydrolyzovány HL za vzniku malých denzních LDL (sd-LDL) (LDL-III a LDL-IV).
$VLDL_1$ – „velké HTG" VLDL (S_f 100–400), $VLDL_2$ – „normolipidemické" VLDL (S_f 60–100), LPL – lipoproteinová lipáza, CIII – apo CIII, CE – estery cholesterolu, TG – triglyceridy, PL – fosfolipidy, CM – chylomikrony, HDL – lipoprotein o vysoké hustotě, LDL – lipoprotein o nízké hustotě, LDL I–IV – subfrakce LDL, HL – jaterní lipáza, CETP – transferový protein esterů cholesterolu, HTG – hypertriglyceridémie

Z epidemiologických studií vyplynul závěr, že *fenotyp B* představuje samostatný rizikový faktor pro ICHS, který je zčásti nezávislý na hodnotách plazmatické koncentrace TG, HDL-C a apo B, ale v kombinaci s těmito faktory významně potencuje jejich účinky (37).

Ve srovnání s částicemi LDL převažujícími u zdravých jedinců (subfrakce I a II) mají sd-LDL odlišné fyzikálně-chemické a biologické vlastnosti. V experimentech *in vitro* bylo zjištěno, že sd–LDL jsou méně odolné vůči oxidaci, ať už vyvolané buňkami, nebo kovovými katalyzátory, a ochranný vliv různých antioxidačních látek trvá kratší dobu (38). Malé denzní LDL obsahují méně glycidů a kyseliny sialové. *In vivo* se sd-LDL vyznačují tím, že díky malému průměru a příznivým elektrostatickým vlastnostem snáze prostupují cévní stěnou. Oxidativně modifikované sd-LDL působí toxicky na endotel (inhibují syntázu NO a zvyšují expresi cytoadhezních molekul), v subintimálním prostoru atrahují monocyty a makrofágy, čímž udržují subklinický zánět. Částice sd-LDL přítomné v cirkulaci mají v důsledku odlišné konformace apo B-100 nižší afinitu k LDL receptorům (apo B/E receptory) v hepatocytech, což se projevuje významně nižším frakčním katabolismem, zejména v postprandiálním období (22). Díky zvýšené afinitě k receptorům SR-B1 mohou sd-LDL přednostně pronikat do makrofágů v aterosklerotických plátech (26). U osob s MS se částice sd-LDL vyznačují vyšším obsahem apo C-III a vyšší afinitou k proteoglykanům cévní stěny (39).

Z epidemiologických studií vyplynul závěr, že *fenotyp B* představuje samostatný rizikový faktor pro ICHS, který je zčásti nezávislý na hodnotách plazmatické koncentrace TG, HDL-C a apo B, ale v kombinaci s těmito faktory významně potencuje jejich účinky (37).

Ve srovnání s částicemi LDL převažujícími u zdravých jedinců (subfrakce I a II) mají sd-LDL odlišné fyzikálně-chemické a biologické vlastnosti. V experimentech *in vitro* bylo zjištěno, že sd–LDL jsou méně odolné vůči oxidaci, ať už vyvolané buňkami, nebo kovovými katalyzátory, a ochranný vliv různých antioxidačních látek trvá kratší dobu (38). Malé denzní LDL obsahují méně glycidů a kyseliny sialové. *In vivo* se sd-LDL vyznačují tím, že díky malému průměru a příznivým elektrostatickým vlastnostem snáze prostupují cévní stěnou. Oxidativně modifikované sd-LDL působí toxicky na endotel (inhibují syntázu NO a zvyšují expresi cytoadhezních molekul), v subintimálním prostoru atrahují monocyty a makrofágy, čímž udržují subklinický zánět. Částice sd-LDL přítomné v cirkulaci mají v důsledku odlišné konformace apo B-100 nižší afinitu k LDL receptorům (apo B/E receptory) v hepatocytech, což se projevuje významně nižším frakčním katabolismem, zejména v postprandiálním období (22). Díky zvýšené afinitě k receptorům SR-B1 mohou sd-LDL přednostně pronikat do makrofágů v aterosklerotických plátech (26). U osob s MS se částice sd-LDL vyznačují vyšším obsahem apo C-III a vyšší afinitou k proteoglykanům cévní stěny (39).

Převaha sd-LDL má, obdobně jako pokles HDL-C, přímou kauzální spojitost s HTG. K hlavním metabolickým prediktorům *fenotypu B* patří kromě HTG zvýšená plazmatická koncentrace apo B, zvýšená aktivita HL a CETP. Jak již bylo uvedeno, na vzniku HTG se významně podílí vzestup produkce VLDL-1 v játrech. Velké částice VLDL-1, které jsou bohaté na TG a obsahují kromě apo B též apo C-III a apo E, dosahují maximální koncentrace v plazmě v pozdním postprandiálním období a delší dobu setrvávají v cirkulaci. Bylo prokázáno, že existují různé metabolické dráhy, které rozhodují o vlastnostech TGR secernovaných v játrech

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 465

a o způsobu jejich postupné delipidace, která vede přes IDL-1 nebo IDL-2 k jednotlivým subfrakcím LDL. Nepřímo úměrně k plazmatické koncentraci HDL-C se uplatňuje výměna TG z velkých VLDL-1 nebo z jejich remnantních částic za CE v LDL, kterou zprostředkuje CETP. Tento faktor však není pro diferenciaci subfrakcí LDL nezbytný, jak vyplynulo ze studie rodin s jeho deficitem (40). Částice LDL bohaté na TG a ochuzené o CE jsou preferovaným substrátem HL, která vykazuje zvýšenou aktivitu a působí současně jako lipáza i fosfolipáza. Po hydrolýze TG a PL vznikají sd-LDL, s vysokým poměrem apo B-100 k cholesterolu. Na obrázku 2 je schematicky znázorněn mechanismus vzniku sd-LDL.

Metabolické faktory, které ovlivňují převahu sd-LDL, nejsou dosud v plném rozsahu objasněny; jejich další výzkum směřuje k novým možnostem dietní a farmakologické intervence.

PŘEMĚNA MASTNÝCH KYSELIN

S patofyziologickými pochody vedoucími k ADL úzce souvisejí změny v profilu FA, které lze prokázat kapilární plynovou chromatografií v základních lipidových třídách (TG, PL a CE) separovaných z plazmy. Kvantitativní zastoupení jednotlivých FA v TG, CE a PL reflektuje příjem FA potravou, jejich metabolickou přeměnu (desaturaci, elongaci) a degradaci (β-oxidaci a lipoperoxidaci).

Z faktorů, které ovlivňují profil FA u jedinců s MS, přicházejí v úvahu především zvýšený přísun nasycených tuků v potravě, urychlení lipogeneze *de novo*, změny rychlosti metabolické přeměny a oxidační stres (41).

Typický profil FA asociovaný s MS je charakterizován zvýšenou koncentrací nasycených (SFA) a hlavních mononenasycených (MUFA) kyselin, naproti tomu se pravidelně zjišťuje pokles vícenenasycených kyselin (PUFA) řady n-6, zejména kyseliny linolové (LA, C18:2n-6). Podle švédských autorů je prediktorem vzniku MS také pokles PUFA řady n-3 (42).

Ze skupiny SFA je zvýšena především kyselina palmitová (PA, C16:0), a to úměrně k množství přijímanému v potravě. Vzestup koncentrace dvou MUFA, kyseliny palmitolejové (PAO, C16:1n-7) a olejové (OA, C18:1n-9), svědčí o zvýšené aktivitě delta-9-desaturázy (Δ9D), enzymu, který se podílí na jejich přeměně desaturací příslušných SFA (kyselina palmitolejová vzniká z palmitové, olejová ze stearové kyseliny). Bylo prokázáno, že vzestup aktivity Δ9D má přímou kauzální souvislost s hyperinzulinémií při IR, stejně jako změny v aktivitě dalších desaturáz a některých elongáz. Aktivita Δ6D je u MS zvýšena, jak vyplývá z poměru kyseliny γ-linolenové (GLA, C18:3n-6) k LA (43). Dále dochází k poklesu aktivity Δ5D, který je indikován sníženým poměrem kyseliny arachidonové (AA, C20:4n-6) ke kyselině dihomo-γ-linolenové (DHGLA, C20:3n-6). Protože shora uvedené FA (PAO, GLA a DHGLA) nejsou obsaženy v běžných tucích přijímaných v potravě, vzestup jejich relativních koncentrací může být jednoznačně interpretován jako důsledek enzymatických změn v rámci IR. Pokles LA, téměř konstantní nález u MS, zpravidla není způsoben nutriční karencí, nýbrž zvýšenou enzymatickou degradací v důsledku oxidačního stresu (44).

Recentní klinické a epidemiologické studie potvrzují souvislost popsaných změn FA s rozvojem MS, porušené glukózové tolerance a DM 2. typu (45). Typický profil FA, zejména výrazný vzestup SFA, se pravidelně vyskytuje u mužů s MS po infarktu myokardu (46). Pokles LA spolu se vzestupem GLA a DHGLA byl zjištěn u obézních dětí, které měly ještě další příznaky MS, nikoli u prosté obezity (47). Při sledování souboru adolescentů s MS bylo prokázáno, že profil FA významně koreluje s indikátory IR a s markery systémového zánětu (48).

Metabolické, endokrinní a nutriční faktory mohou u MS indukovat změny ve složení PUFA s dlouhým řetězcem, které působí jako modulátory specifických nukleárních receptorů (PPAR, SREBP, LXR), a tím dalekosáhle ovlivňují lipidový metabolismus.

Z uvedených poznatků o LA vyplývá důležité upozornění pro praxi. Zjistí-li se u jedinců s MS nízká plazmatická koncentrace této kyseliny, většinou není vhodné se pokoušet o korekci potravinovými doplňky. Nejde-li o karenci esenciálních FA řady n-6, suplementace LA pouze zvyšuje oxidační stres a vytváří podmínky pro udržování chronického zánětu a prokoagulačního stavu. Dosud zůstává otevřená otázka, mají-li se u pacientů s DM 2. typu suplementovat některé FA (např. DHGLA), či PUFA n-3, jejichž snížené koncentrace jsou dávány do souvislosti s přechodem stavů s IR k MS a se vznikem mikrovaskulárních komplikací, zejména diabetické polyneuropatie.

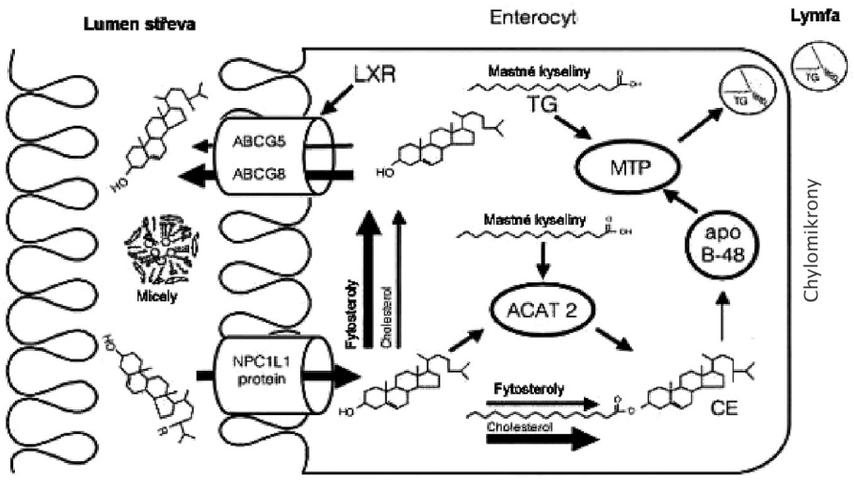
HOMEOSTÁZA CHOLESTEROLU

Plazmatické koncentrace celkového cholesterolu (TC), stejně jako LDL-C a non–HDL-C, jsou u MS zpravidla normální nebo jen mírně zvýšené. Před několika lety popsali finští autoři jako novou komponentu MS sníženou střevní resorpci cholesterolu, která kompenzuje jeho zvýšenou syntézu *de novo* (49). Syntéza cholesterolu hodnocená podle plazmatické koncentrace jeho prekurzorů (skvalen, desmosterol, lathosterol, lanosterol), respektive podle poměru těchto prekurzorů k TC, může být u MS zvýšena až o 50 %. Současně dochází k vzestupu metabolického obratu cholesterolu a katabolismu apo B-100 obsaženého v LDL. Zvýšení syntézy cholesterolu v játrech se vysvětluje stimulací proteinu SREBP-1c. Bylo zjištěno, že markery syntézy cholesterolu korelují pozitivně s tělesnou hmotností, inzulinémií a glykémií (50).

Resorpce cholesterolu ve střevě se stanoví izotopovými metodami nebo na podkladě plazmatické koncentrace doprovodných fytosterolů (campesterol, β-sitosterol, brassicasterol). U MS klesá resorpce cholesterolu zhruba o 20 %, v závislosti na celkové náloži neutrálních a kyselých sterolů ve střevním lumen. Množství exogenního cholesterolu přijímaného v potravě kolísá v širokém rozmezí od 50 do 1000 mg za den; k tomu je třeba přičíst 500–2500 mg cholesterolu obsaženého ve žluči.

Resorpce cholesterolu je aktivní proces, na němž participuje specifický přenašeč NPN 1L1 (Niemann-Pick C1-like protein), lokalizovaný v apikální membráně enterocytů. Opačný mechanismus představují transportní proteiny ABCG8 a ABCG5, které naopak vylučují cholesterol z enterocytu do lumen střeva (obr. 3). Tytéž transportní proteiny

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 466



Obr. 3. Resorpce cholesterolu ze střevního lumina
Enterocytární fáze absorpce cholesterolu a fytosterolů
NPC1L1 – Niemann-Pick like1 protein, SRB1 – scavenger receptor třídy B1, MTP – mikrozomální transferový protein pro triglyceridy, ACAT-2 – izforma 1 acylCoA: acyltransferázy cholesterolu, ABCG5/-G8 – heterodimer transportních proteinů G5 a G8 vázajících ATP, apo B 48 – střevní izoforma apolipoproteinu B, LXR – jaterní X receptor
Ezetimib inhibuje aktivitu NPC1L1; *fytosteroly* vykazují pleiotropní účinky při inhibici resorpce cholesterolu; vláknina váže žlučové kyseliny a blokuje micelární solubilizaci lipidů.

jsou přítomny v kanalikulárním pólu hepatocytů, kde urychlují transport cholesterolu do žlučovodů. Změny střevní resorpce a žlučové exkrece modifikují bazální nastavení homeostázy cholesterolu. U MS a DM 2. typu byla prokázána zvýšená aktivita ABCG8/5. Naproti tomu DM 1. typu je spojen s nízkou expresí genů pro ABCG8/5, což se projevuje významně vyšší střevní resorpci a nižší syntézou cholesterolu (51).

V praxi je třeba mít na paměti, že pokles tělesné hmotnosti vede u obézních jedinců ke zpomalení syntézy cholesterolu a vzestupu jeho resorpce ve střevě. Proto by se měl klást zvýšený důraz na doporučení, aby redukční dieta obsahovala méně než 200 mg cholesterolu za den, popřípadě aby byla obohacena potravinami speciálního určení (rozpustná vláknina, fytosteroly), které potlačují resorpci cholesterolu ve střevě. V úvahu přicházejí též léky snižující resorpci exogenního cholesterolu (ezetimib).

METABOLICKÉ ÚČINKY NĚKTERÝCH PREVENTIVNÍCH A TERAPEUTICKÝCH METOD

Patofyziologické mechanizmy ADL mohou být příznivě ovlivněny metodami užívanými v prevenci a léčbě MS a DM 2. typu. Existují jednoznačné důkazy o účinnosti dvou základních nefarmakologických přístupů, nutriční intervence a pohybové aktivity (52). Cílevědomou změnou životního způsobu lze v krátké době dosáhnout zlepšení všech parametrů IR včetně endotelové dysfunkce (53).

Dietní opatření

Obecným principem dietní prevence a léčby MS je redukce celkového energetického příjmu, spolu se selektivním omezením nasycených tuků, cholesterolu, alkoholu a jednoduchých cukrů, zejména fruktózy, která je v nadměrném množství obsažena ve slazených nealkoholických nápojích (54).

V dietologických studiích se věnuje velká pozornost složení stravy, která byla dříve typická pro oblasti kolem Středozemního moře (mediterranean diet), s vysokým obsahem olivového oleje. U osob s MS bylo prokázáno, že i částečná náhrada nasycených tuků (SFA) mononenasycenými (MUFA) v množství okolo 7 % energetického příjmu významně sníží plazmatické koncentrace LDL-C, zvýší koncentrace HDL-C a potlačí inzulínovou rezistenci za předpokladu, že příjem lipidů nepřesáhne 30–35 % celkového energetického příjmu (53, 55). Redukce tělesné hmotnosti, jíž lze dietními opatřeními poměrně snadno dosáhnout, vede u jedinců s viscerální obezitou k poklesu jaterní produkce VLDL a k vzestupu HDL-C (17). Speciální dietní doporučení zohledňující genetické faktory a stravovací zvyklosti konkrétního jedince jsou předmětem nutrigenetického výzkumu.

Pohybová aktivita

Samotná nízkoenergetická dieta by vyvolala nežádoucí úbytek svalové tkáně, a proto je nezbytné, aby byla vždy doplněna pravidelnou pohybovou aktivitou. K příznivým účinkům pohybové aktivity patří pokles IR kosterního svalstva a redukce viscerální tukové tkáně. Bylo zjištěno, že ve svalových buňkách přibývá mitochondrií a oxidačních enzymů, stoupá příjem a oxidace FFA. Zvýšený průtok krve kosterním svalstvem vede k vzestupu aktivity LPL (17). Doporučení týkající se druhu, trvání a intenzity pohybové aktivity by měla být individuálně přizpůsobena.

Vícenenasycené mastné kyseliny řady n-3

V prevenci a léčbě MS se stále více používají PUFA n-3, esenciální mastné kyseliny s dlouhým řetězcem (převážně kyselina eikosapentaenová a dokosahexaenová). Tyto kyseli-

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 467

ny jsou důležitou součástí buněčných membrán. Jejich účinky na LP metabolismus se vysvětlují tím, že jako přirozené ligandy stimulují nukleární receptory PPARα, zčásti též PPARγ, a snižují expresi genu pro protein SREBP-1. Dochází tak k významnému zvýšení inzulínové senzitivity ve svalstvu a v tukové tkáni, k poklesu jaterní syntézy VLDL a k vzestupu jejich frakčního katabolismu (56). Podáváním PUFA n-3 lze dosáhnout značného poklesu plazmatické koncentrace TG, nalačno i postprandiálně, současně se mírně zvýší HDL-C; i když se po podávání PUFA n-3 zvyšuje koncentrace LDL-C, redukuje se významně podíl částic sd-LDL. Byly popsány též příznivé změny ve složení žluči. Se zřetelem na prevenci ICHS jsou významné protizánětlivé a antiagregační účinky (57).

Fibráty

Hypolipidemika ze skupiny fibrátů působí jako exogenní ligandy nukleárních receptorů PPARα, takže modulují expresi četných genů, které řídí lipidový a glycidový metabolismus. Se zřetelem na ADL je významné zvýšení syntézy apo A-I, apo A-II, ABCA1 a LDL, při současném poklesu apo C-III. Podávání fibrátů příznivě ovlivňuje HTG i HDL-C, zvyšuje zastoupení subfrakcí I a II v třídě LDL. Bylo prokázáno, že fibráty u MS zvyšují oxidaci FFA, urychlují katabolismus LP obsahujících apo B a snižují syntézu cholesterolu. Dosud se však nepodařilo potvrdit předpokládaný pokles sekrece VLDL v játrech (58). Aktivací receptorů PPARα v cévní stěně se vysvětluje mimo jiné zlepšení endotelové dysfunkce a snížení exprese mediátorů zánětu.

Kyselina nikotinová

Obnovený zájem o kyselinu nikotinovou v terapii MS lze vysvětlit tím, že ze všech běžných hypolipidemik nejvýrazněji zvyšuje plazmatickou koncentraci HDL-C (59). Má rovněž konzistentní příznivé účinky na HTG a velikost částic LDL. Mechanismus účinku spočívá ve snížení toku FFA z tukové tkáně do jater, svalstva a pankreatu, díky inhibici hormon-senzitivní lipázy. Dochází ke značnému poklesu sekrece VLDL1 a glukoneogeneze v játrech. Přípravky kyseliny nikotinové s prodlouženým uvolňováním mají minimalizované nežádoucí účinky na glukózovou homeostázu a na metabolismus purinů. Totéž platí o dlouhodobě působících derivátech kyseliny nikotinové (např. acipimox).

Statiny

Kromě známého účinku na syntézu cholesterolu působí statiny u MS ještě v dalším směru. Primárně zvyšují katabolismus všech LP obsahujících apo B-100 i remnantních CM, současně však dochází ke vzestupu střevní resorpce sterolů. Produkci apo B-100 mohou statiny snížit, je-li nadměrně vysoká. Hypotriglyceridemický efekt se vysvětluje zvýšenou aktivitou receptorů LDL-R, které váží VLDL2. S poklesem TG je asociován mírný vzestup HDL-C (17).

Léky a látky omezující resorpci cholesterolu

Podávání ezetimibu a potravinových doplňků (vláknina, fytosteroly), které omezují resorpci cholesterolu ze střevního lumen, je zdůvodněno u MS v těch situacích, kdy klesne syntéza cholesterolu *de novo* (např. v důsledku redukce tělesné hmotnosti, nebo po léčbě statiny) a pokles syntézy cholesterolu je doprovázen jeho zvýšenou resorpcí, bez příznivého dopadu na koncentrace TC a LDL-C (22).

Glitazony (thiazolidindiony)

Nová antidiabetika označovaná též jako inzulínové senzitizéry jsou exogenními ligandy nukleárních receptorů PPARγ. Aktivace těchto receptorů exprimovaných převážně v tukové tkáni ovlivňuje diferenciaci adipocytů a ukládání TG, snižuje odtok FFA a zlepšuje IR. Mění se též produkce adipocytokinů (vzestup adiponektinu, pokles TNFα, rezistinu a angiotensinogenu). Druhotně dochází ke zvýšení oxidace FA a ke zlepšení utilizace glukózy v kosterním svalstvu a snižuje se IR v játrech. Vzestup frakční clearance cirkulujících VLDL se vysvětluje zvýšenou aktivitou LPL při poklesu syntézy apo C-III (60). Klinicky se účinek glitazonů na lipidový metabolismus projevuje poklesem plazmatické koncentrace TG, vzestupem HDL-C a snížením převahy sd-LDL, naproti tomu mírně stoupá koncentrace TC a LDL-C (61). Mezi hlavní nežádoucí účinky glitazonů patří retence tekutin, která může vést k srdečnímu selhání. Na přírůstku hmotnosti se podílí též zvětšení objemu subkutánní tukové tkáně.

Glitazary

Snaha o současné ovlivnění nukleárních receptorů PPARα a PPARγ vedla k vývoji duálních agonistů, o nichž se předpokládalo, že budou mít všechny příznivé účinky fibrátů i glitazonů (62). Jednotlivé preparáty z této skupiny se liší stupněm afinity k oběma podtypům PPAR; snižují plazmatickou koncentraci TG o 30–60 % a koncentraci TC o 15 až 20 %, HDL-C zvyšují o 15–30 %. Ve fázi klinického zkoušení byly zjištěny závažné nežádoucí účinky. Ze souhrnné analýzy studií o muraglitazaru vyplynulo, že podávání tohoto léčiva bylo spojeno s významným vzestupem kardiovaskulárních příhod a s pozitivním trendem ve výskytu srdečního selhání (63). Hodnocení glitazarů není dosud uzavřeno, na základě dosavadních zkušeností je však oprávněná zdrženlivost nejen ke glitazarům, ale též ke kombinaci fibrátů s glitazony.

Inhibitory transferového proteinu esterů cholesterolu (CETP)

Poznatek, že inhibice CETP vede k výraznému vzestupu plazmatické koncentrace HDL-C, inicioval vývoj několika syntetických preparátů, jejichž očekávaný účinek se plně potvrdil. V klinickém zkoušení postoupil nejdále torcetrapib, který u dobrovolníků zvyšoval HDL-C o více než 50 %, v ojedinělých případech až o 100 %, a současně snižoval LDL-C. Mechanismus účinku spočívá v potlačení frakčního katabolismu HDL a apo A-I (17). Torcetrapib však nebyl vzhledem k nežádoucím účinkům (zvýšený výskyt koronárních příhod) uveden do klinické praxe. Navíc existuje zásadní pochybnost týkající se inhibice CETP, protože přenos esterů cholesterolu z HDL do LP obsahujících apo B představuje kvantitativně nejvýznamnější cestu reverzního transportu cholesterolu. Zvýšení plazmatické koncentrace HDL-C samo o sobě nevypovídá o funkčních vlastnostech částic HDL, které přibyly. Dosud není známo, zda velké částice HDL s vysokým obsahem CE, které se akumulují během inhibice CETP, jsou dostatečně účinné z hlediska prevence aterosklerózy (24).

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 468

Blokátory kanabinoidních receptorů

Receptory endokanabinoidního systému CB_1 se vyskytují v mozku i v některých periferních tkáních (tuková tkáň, gastrointestinální trakt). Chronická stimulace těchto receptorů zvyšuje příjem potravy a ukládání tuků, udržuje závislost na nikotinu a některých drogách. Rimonabant, nově zaváděný blokátor receptorů CB_1, příznivě ovlivňuje IR, mimo jiné zvyšuje tvorbu adiponektinu (64). Ve studii 4. fáze RIO Lipids došlo u obézních osob po jednom roce podávání rimonabantu k významnému snížení hmotnosti a obvodu pasu, HDL-C se zvýšil o 23 %, TG poklesly o 15 %, zlepšila se glukózová tolerance. Procento osob, které splňovaly kritéria MS, kleslo na polovinu. Dlouhodobé abstinence kouření bylo dosaženo u motivovaných jedinců dvakrát častěji než v placebové skupině. Jako nežádoucí účinek se popisuje zvýšený výskyt depresivních stavů.

Kombinovaná léčba

Klinická zkušenost ukazuje, že u značného počtu pacientů s MS nelze dosáhnout cílových hodnot plazmatických lipidů monoterapií. Z poznatků o patofyziologických mechanismech ADL vyplývá, že zvláště vhodné jsou kombinace statinů s fibráty, s kyselinou nikotinovou nebo s n-3 PUFA. I když dosud nejsou k dispozici důkazy z intervenčních studií, lze předpokládat, že výsledný účinek smysluplných kombinací bude více než aditivní.

ZÁVĚR

Aterogenní dyslipidémie vzniká jako integrální komponenta metabolického syndromu v kauzální souvislosti s inzulínovou rezistencí. Za hlavní patogenetický faktor se považuje pozitivní energetická bilance, která spolu se sníženou oxidativní kapacitou tkání vede k akumulaci mastných kyselin a triglyceridů. Chronický zánětlivý stav a oxidační stres ohrožují buněčnou homeostázu. Logickou, ale obtížně realizovatelnou cestou k prevenci a léčbě metabolického syndromu je změna životního způsobu, zejména nutričních zvyklostí a pohybové aktivity. Farmakoterapií lze dyslipidémii příznivě ovlivnit, ale normalizace komplexní poruchy zůstává vzdáleným cílem klinického výzkumu.

Zkratky

ADL – aterogenní dyslipidémie
apo – apolipoprotein
CETP – transferový protein esterů cholesterolu
CE – cholesterylestery
CM – chylomikrony
CRP – C-reaktivní protein
DM – diabetes mellitus
FA – mastné kyseliny
FABP-2 – střevní izoforma proteinu vázajícího mastné kyseliny
FFA – volné mastné kyseliny
HDL – lipoprotein o vysoké hustotě
HDL-C – cholesterol lipoproteinu o vysoké hustotě
HL – jaterní lipáza
HTG – hypertriglyceridémie
ICHS – ischemická choroba srdeční
IR – inzulínová rezistence
LCAT – lecitin-cholesterol-acyltransferáza
LDL – lipoprotein o nízké hustotě
LDL-C – cholesterol lipoproteinu o nízké hustotě
LDLR – receptor LDL (apo B/E)
LPL – lipoproteinová lipáza
MS – metabolický syndrom
MTTP – mikrozomální triglyceridový transferový protein
MUFA – mononenasycené mastné kyseliny
ox-LDL – oxidativně modifikované LDL
PGI_2 – prostacyklin
PL – fosfolipidy (phospholipids)
PLTP – transferový protein pro fosfolipidy (phospholipid transfer protein)
PPAR – receptor aktivovaný peroxisomálními proliferátory
PUFA – vícenenasycené mastné kyseliny
RCT – zpětný transport cholesterolu (reverse cholesterol transport)
sd-LDL – malé denzní LDL
SFA – nasycené mastné kyseliny
SR-B1 – zametací receptor B1
SREBP – protein vázající sterolový regulační element
TC – celkový cholesterol
TG – triglyceridy
TRL – lipoproteiny bohaté na triglyceridy
UCP – odpřahující proteiny (uncoupling proteins)
VLDL – lipoprotein o velmi nízké hustotě

LITERATURA

1. **Superko, H. R.:** Beyond LDL cholesterol reduction. Circulation, 1996, 94, s. 2351–2354.
2. **Petersen, K. F., Shulman, G. I.:** Etiology of insulin resistance. Am. J. Med, 2006, 119 (Suppl. 5A), s. 10S–16S.
3. **Laakso, M.:** Gene variants, insulin resistance, and dyslipidaemia. Curr. Opin. Lipidol., 2004, 15, s. 115–120.
4. **Miranda, P. J., DeFronzo, R. A., Califf, R. M. et al.:** Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology, and mechanisms. Am. Heart J., 2005, 149, s. 33–45.
5. **Le Roith, D., Zick, Y.:** Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. Diabetes Care, 2001, 24, s. 588–597.
6. **Cusi, K., Maezono, K., Osman, A. et al.:** Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. J. Clin. Invest., 2000, 105, s. 311–320.
7. **Avramoglu, R. K., Basciano, H., Adeli, K.:** Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. Clin. Chim. Acta, 2006, 368, s. 1–19.
8. **Lewis, G. F., Carpentier, A., Adeli, K. et al.:** Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. Endocr. Rev, 2002, 23, s. 201–229.
9. **Gregor, M. F., Hotamisligil, G. S.:** Thematic review series: Adipocyte biology: The endoplasmic reticulum and metabolic disease. J. Lipid Res., 2007, 48, s. 1905–1914.
10. **Sharma, A. M.:** The obese patient with diabetes mellitus: From research targets to treatment options. Am. J. Med., 2006, 119 (Suppl. 5A), s. 17S–23S.
11. **Fisler, J. S., Warden, C. H.:** Uncoupling proteins, dietary fat and the metabolic syndrome. Nutr. Metab., 2006, 3, 38, doi:10.1186/1743-7075-3-38.
12. **Lara-Castro, C., Luo, N., Wallace, P. et al.:** Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. Diabetes, 2006, 55, s. 249–259.

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 469

13. **Bouloumié, A., Curat, C. A., Sengenés, C. et al.:** Role of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care, 2005, 8, s. 347–354.
14. **Sonnenberg, G. E., Krakower, G. R., Kissebah, A. H.:** A novel pathway to the manifestations of metabolic syndome. Obes. Res., 2004, 12, s. 180–186.
15. **Hokanson, J. E., Austin, M. A.:** Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high density lipoprotein cholesterol level: A meta-analysis of population-based prospective studies. J. Cardiovasc. Risk, 1996, 3, s. 213–219.
16. **Adeli, K., Taghibiglou, C., Van Iderstine, S. C. et al.:** Mechanisms of hepatic very low-density lipoprotein overproduction. Trends Cardiovasc. Med., 2001, 11, s. 170–176.
17. **Chan, D. C., Barrett, P. H., Watts, G. F.:** Recent studies of lipoprotein kinetics in the metabolic syndrome and related disorders. Curr. Opin. Lipidol., 2006, 17, s. 28–36.
18. **Krauss, R. M., Siri, P. W.:** Metabolic abnormalities: Triglyceride and low-density lipoprotein. Endocrinol. Metab. Clin. North Am., 2004, 33, s. 405–415.
19. **Ginsberg, H. N., Zhang, Y.-L., Hernandez-Ono, A.:** Metabolic syndrome: Focus on dyslipidemia. Obesity, 2006, 14 (Suppl.), s. 41S–49S.
20. **Rangan, V. S., Smith, S.:** Fatty acid synthesis in eukaryotes. In: Biochemistry of lipids, lipoproteins and membrane. Vance, D. E. Vance, J. E. (eds.), 4th ed. Amsterdam, Elsevier Science B. V., 2002, s. 151–179.
21. **Olivecrona, T., Bergo, M., Hultin, M. et al.:** Nutritional regulation of lipoprotein lipase. Can. J. Cardiol., 1995, 11 (Suppl.), s. 73G–78G.
22. **Chan, D. C., Barrett, P. H., Watts, G. F.:** Lipoprotein transport in the metabolic syndrome: Pathophysiological and interventional studies employing stable isotopy and modelling metods. Clin. Sci., 2004, 107, s. 233–249.
23. **Deeb, S. S., Zambon, A., Carr, M. C. et al.:** Hepatic lipase and dyslipidemia: Interactions among genetic variants, obesity, gender, and diet. J. Lipid Res., 2003, 44, s. 1279–1286.
24. **Lewis, G. F., Rader, D. J.:** New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. Circ. Res., 2005, 96, s. 1221–1232.
25. **Després, J. P., Lemieux, I., Dagenais, G. R. et al.:** HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: The Quebec Cardiovascular Study. Atherosclerosis, 2000, 153, s. 263–272.
26. **Gotto, A. M., Pownall, H. J.:** Manual of Lipid Disorders. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2003.
27. **Malik, S.:** Transcriptional regulation of the apolipoprotein AI gene. Front. Biosci., 2003, 8, s. d360–d368.
28. **Horowitz, B. S., Goldberg, I. J., Merab, J. et al.:** Increased plasma and renal clearance of an exchangeable pool of apolipoprotein A-I in subjects with low levels of high density lipoprotein cholesterol. J. Clin. Invest., 1993, 91, s. 1743–1752.
29. **Rye, K. A., Bright, R., Psaltis, M. et al.:** Regulation of reconstituted high density lipoprotein structure and remodeling by apolipoprotein E. J. Lipid Res., 2006, 47, s. 1025–1036.
30. **Jahangiri, A., Rader, D. J., Marchadier, D. et al.:** Evidence that endothelial lipase remodels high density lipoproteins without mediating the dissociation of apolipoprotein A-I. J. Lipid Res., 2005, 46, s. 896–903.
31. **Murakami, M., Kudo, I.:** New phospholipase A(2) isozymes with a potential role in atherosclerosis. Curr. Opin. Lipidol., 2003, 14, s. 431–436.
32. **Hammad, S.M., Barth, J. L., Knaak, C. et al.:** Megalin acts in concert with cubilin to mediate endocytosis of high density lipoproteins. J. Biol. Chem., 2000, 275, s. 12003–12008.
33. **Rothblat, G. H., Llera-Moya, M., Atger, V. et al.:** Cell cholesterol efflux: Integration of old and new observations provides new insights. J. Lipid. Res., 1999, 40, s. 781–796.
34. **Schwartz, C. C., VandenBroek, J. M., Cooper, P. S.:** Lipoprotein cholesteryl ester production, transfer, and output in vivo in humans. J. Lipid. Res., 2004, 45, s. 1594–1607.
35. **Wadham, C., Albanese, N., Roberts, J. et al.:** High-density lipoproteins neutralize C-reactive protein proinflammatory activity. Circulation, 2004, 109, s. 2116–2122.
36. **Barter, P. J., Puranik, R., Rye, K. A.:** New insights into the role of HDL as an anti-inflammatory agent in the prevention of cardiovascular disease. Curr. Cardiol. Rep., 2007, 9, s. 493–498.
37. **Lamarche, B. A., St-Pierre, A. C., Ruel, I. L. et al.:** A prospective, population-based study of low density lipoprotein particle size as a risk factor for ischemic heart disease in men. Can. J. Cardiol., 2001, 17, s. 859–865.
38. **Sevanian, A., Hwang, J., Hodis, H. et al.:** Contribution of an *in vivo* oxidized LDL to LDL oxidation and its association with dense LDL subpopulations. Arteioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1996, 16, s. 784–793.
39. **Davidsson, P., Hulthe, J., Fagerberg, B. et al.:** A proteomic study of the apolipoproteins in LDL subclasses in patients with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. J. Lipid Res., 2005, 46, s. 1999–2006.
40. **Berneis, K. K., Krauss, R. M.:** Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. J. Lipid Res., 2002, 43, s. 1363–1379.
41. **Vessby, B.:** Dietary fat, fatty acid composition in plasma and the metabolic syndrome. Curr. Opin. Lipidol., 2003, 14, s. 15–19.
42. **Warensjö, E., Sundström, J., Lind, L. et al.:** Factor analysis of fatty acids in serum lipids as a measure of dietary fat quality in relation to the metabolic syndrome in men. Am. J. Clin. Nutr., 2006, 84, s. 442–448.
43. **Žák, A., Vecka, M., Tvrzická, E. et al.:** Složení esterifikovaných mastných kyselin a lipoperoxidace u metabolického syndromu. Čas. Lék. čes., 2007, 146, s. 484–491.
44. **Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A. et al.:** Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: A unifying hypothesis of type 2 diabetes. Endocrine Rev., 2002, 23, s. 599–622.
45. **Laaksonen, D. E., Lakka, T. A., Lakka, H.-M. et al.:** Serum fatty acid composition predicts development of impaired fasting glycaemia and diabetes in middle-aged men. Diabet. Med., 2002, 19, s. 456–464.
46. **Leskinen, M. H., Solakivi, T., Kunnas, T. et al.:** Serum fatty acids in postinfarction middle-aged men. Scand. J. Clin. Lab. Med., 2005, 65, s. 485–490.
47. **Decsi, T., Csábi, G., Török, K. et al.:** Polyunsaturated fatty acids in plasma lipids of obese children with and without metabolic cardiovascular syndrome. Lipids, 2000, 35, s. 1179–1184.
48. **Klein-Platat, C., Drai, J., Oujaa, M. et al.:** Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low grade inflammation in overweight adolescents. Am. J. Clin. Nutr., 2005, 82, s. 1178–1184.
49. **Simonen, P. P., Gylling, H., Miettinen, T. A.:** Introducing a new component of the metabolic syndrome: low cholesterol absorption. Am. J. Clin. Nutr., 2000, 72, s. 82–88.

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 470

50. **Simonen, P. P., Gylling, H., Miettinen, T. A.:** Body weight modulates cholesterol metabolism in non-insulin dependent type 2 diabetics. Obesity Res., 2002, 5, s. 328–335.
51. **Gylling, H., Tuominen, J. A., Koivisto, V. A. et al.:** Cholesterol metabolism in type 1 diabetes. Diabetes, 2004, 53, s. 2217–2222.
52. **Haffner, S. M.:** Risk constellations in patients with the metabolic syndrome: Epidemiology, diagnosis, and treatment patterns. Am. J. Med., 2006, 119 (Suppl. 5A), s. 3S–9S.
53. **Richardi, G., Giacco, R., Rivellese, A. A.:** Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. Clin. Nutr., 2004, 23, s. 447–456.
54. **Chong, M. F., Fielding, B. A., Frayn, K. N.:** Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia. Am. J. Clin. Nutr., 2007, 85, s. 1511–1520.
55. **Berglund, L., Lefevre, M., Ginsberg, H. N. et al.:** Comparison of monounsaturated fat with carbohydrates as a replacement for saturated fat in subjects with a high metabolic risk profile: studies in the fasting and postprandial states. Am. J. Clin. Nutr., 2007, 86, s. 1611–1620.
56. **Lombardo, Y. B., Chicco, A. G.:** Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. J. Nutr. Biochem., 2006, 17, s. 1–13.
57. **Žák, A., Tvrzická, E., Zeman, M. et al.:** Patofyziologie a klinický význam vícenenasycených mastných kyselin řady n-3. Čas. Lék. čes., 2005, 144 (Suppl. 1), s. 6–18.
58. **Watts, G. F., Barrett, P. H., Ji, J. et al.:** Differential regulation of lipoprotein kinetics by atorvastatin and fenofibrate in subjects with the metabolic syndrome. Diabetes, 2003, 52, s. 803–811.
59. **Shepherd, J., Betteridge, J., Van Gaal, L. et al.:** Nicotinic acid in the management of dyslipidaemia associated with diabetes and metabolic syndrome: A position paper developed by a European Consensus Panel. Curr. Med. Res. Opin., 2005, 21, s. 665–682.
60. **Nagashima, K., Lopez, C., Donovan, D. et al.:** Effects of the PPARgamma agonist pioglitazone on lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. J. Clin. Invest., 2005, 115, s. 1323–1332.
61. **Lefebvre, F., Chinetti, C., Fruchart, J.-C. et al.:** Sorting out the role of PPARalpha in energy metabolism and vascular homeostasis. J. Clin. Incest., 2006, 116, s. 571–580.
62. **Štulc, T., Češka, R.:** Duální blokáda receptorů PPAR. Farmakoterapie, 2006, 2, s. 13–16.
63. **Nissen, S. E., Wolski, K., Topol, E. J.:** Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA, 2005, 294, s. 2581–2586.
64. **Bensaid, M., Gary-Bobo, M., Esclangon, A. et al.:** The cannabinoid CB_1 receptor antagonist SR 141716 increases Acrp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. Mol. Pharmacol., 2003, 63, s. 908–914.

Podporováno výzkumným záměrem MŠMT ČR MSM 0021620820.

Kardiovaskulární riziko fotbalové mánie

V New England Journal of Medicine vyšla práce bavorských autorů, srovnávající výskyt kardiovaskulárních příhod u publika během 30 dnů světového mistrovství v kopané v roce 2006 s výskytem příhod při normálních nesoutěžních zápasech během 4 stejně dlouhých období. Během těchto 30 dnů bylo vyšetřeno celkem 4279 pacientů, kteří vyhledali pomoc na stanici pohotovostní služby (Notfalldienst).

V obecenstvu zápasů světového mistrovství byl výskyt infarktu s ST elevací 2,49×, IM bez elevace 2,61× a arytmií se závažnou klinickou symptomatologií 3,07× častější než při normálních zápasech. Počasí a znečištění vzduchu nehrály žádnou roli.

Další rozbor výsledků ukázal, že: 1. riziko bylo větší, když hrál německý tým; 2. když šlo o „tvrdý zápas“ a 3. když šlo o osoby s pozitivní kardiovaskulární anamnézou.

Ve čtvrtfinálovém zápase s Argentinou potom v závěru při penaltovém rozstřelu došlo k 60 náhlým kardiovaskulárním příhodám, oproti 10–15 v kontrolní skupině. Při zápasech, kde německé mužstvo nehrálo, nebylo zaznamenáno žádné větší riziko.

Komentáře netřeba. Čísla z Evropského mistrovství EURO 80, které právě skončilo, nejsou zatím k dispozici.

Literatura:

Wäbert-Lampen, U. et al.: Cardiovascular events during World Cup Soccer. N. Engl. J. Med., 2008, 358, s. 475–483.

P. Jerie

Mediátor stresu substance P a změny ve slezině

Substance P-senzorický neuropeptid byl objeven jako důležitý mediátor stresu s vlastní osou v kůži. Autoři dokazují, že stres dependentní s P zasahuje do migrace dendritické subpopulace v drenujících uzlinách s následně změněnou aktivací T-buněk a s modelovou situací pro vznik alergické dermatitidy. Taková stresová závislost mezi nervovými vláky a imunokompetentními buňkami může sahat až do sleziny. V pokusu na potvrzení této úvahy byla u myší navozena dvojitá senzibilizace po id. aplikaci ovalbinu. Pak byl navozen hlukem stres (24 hod.). To vedlo k hyperinervaci v imunokompetentních partiích sleziny. Současně nalezeno zmnožení APC buněk a kontakty mezi nervovými vlákny a APC. Substance P zvyšuje kapacitu APC ve slezině a CD4+ T-b a dalších, včetně T_{reg}. Je třeba dalšího zkoumání, aby byly objeveny neuro-imunitní interakce ve slezině a vyvolané alterace u atopické dermatitidy C.

Literatura:

Liezmann, C. et al.: Stress sensitive differentiation in expression of nerve fibers and antigen presenting cell and Substance P sensitive alteration of dendritic cell subpopulations in spleen. Experimental Dermatology, 2008, 17, s. 631–632.

P. Barták

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 471

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Acyklické nukleosidfosfonáty jako potenciální antineoplastika

[1]Votruba I., [2]Otová B., [1]Holý A.
[1]*Ústav organické chemie a biochemie, v.v.i., AV ČR, Praha*
[2]*Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha*

SOUHRN

Nedávno bylo firmou Gilead Sciences (Foster City, CA, USA) zveřejněno potenciální cytostatikum GS-9219. Jde o nové lipofilní profarmakum látky cyprPMEDAP, z kterého se *in vivo,* ve dvou stupních, uvolní účinná látka PMEG. Látka GS-9219 má významný terapeutický potenciál při léčbě spontánního nehodgkinského lymfomu u psů a je perspektivní i pro použití v humánní medicíně. cyprPMEDAP tedy představuje klíčový intermediát v intracelulární aktivaci GS-9219. Oba acyklické nukleosidfosfonáty PMEG i cyprPMEDAP, na jejichž základě byla látka GS-9219 vyvinuta, byly objeveny v Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR a tamtéž byl i podrobně prostudován jejich mechanismus účinku. Biologické studie na potkaním lymfomu byly provedeny na 1. LF UK.
Klíčová slova: PMEG, GS-9219, nehodgkinský lymfom.

SUMMARY

Votruba I., Otová B., Holý A.: Acyclic Nucleoside Phosphonates as Potential Antineoplastic Agents
Recently, Gilead Sciences (Foster City, CA, USA) presented a potential cytostatic drug GS-9219. It is a novel lipophilic prodrug of cyprPMEDAP, *in vivo* releasing the active compound PMEG in a two-step process. GS-9219 has shown a substantial therapeutic potential in treatment of spontaneous non-Hodgkin's lymphoma in dogs and its utilization in the human medicine is prospective. Hence, cyprPMEDAP represents a key intermediate in the intracellular activation of GS-9219. Both acyclic nucleoside phosphonates PMEG and cyprPMEDAP, serving as the basis for development of GS-9219, were discovered and their mechanism of action was investigated in detail at the Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic. The biological studies using the rat lymphoma were carried out at the First Faculty of Medicine, Charles University.
Key words: PMEG, GS-9219, non-Hodgkin lymphoma. *Vo.*

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 471–477.

Acyklické fosfonátové analogy nukleotidů (acyklické nukleosidfosfonáty, ANP) jsou skupinou virostatik nové generace. Racionální důvody, které vedly konstrukci molekul tohoto typu, vycházely z předpokladu zachování metabolické stability alifatického řetězce, který nahrazuje cukernou část molekuly a jehož relativně volná konformace si podržuje schopnost simulovat přirozený substrát – nukleotid. Navíc zavedením katabolicky neodštěpitelné fosfonátové skupiny do alifatického řetězce byla získána výsledná izosterní a izopolární analogie s nukleotidem (1).

Cytosinový derivát této řady – ((*S*)-HPMPC, cidofovir, Vistide®) – získal roku 1996 ve Spojených státech amerických a poté i v Evropě a dalších částech světa povolení ke klinickému použití proti CMV (cytomegalovirus) infekcím u AIDS (syndrom získané imunodeficiencie) pacientů. Látka se jeví jako velmi účinná též k léčbě papilomatózy hrtanu (2), molluscum contagiosum (3), i HPV (human papilloma virus) indukované intraepiteliální neoplazie děložního hrdla (4). Strukturně podobné *N*–[2–(fosfonometoxy)etyl] deriváty (PME sloučeniny) purinů, zejména adeninu, jsou účinné proti retrovirům včetně HIV (human imunodeficiency virus), který způsobuje onemocnění AIDS (5–10). Tato skupina acyklických nukleotidů též potlačuje multiplikaci DNA virů včetně těch, které v konečné fázi nemoci působí smrt AIDS pacientů (11–15). PMEA a od ní odvozené orální profarmakum bis(POM)–PMEA jsou účinné zejména proti hepatitidě B (Hepsera®, 2002) (16–18). Posléze objevené *N*–[2–(fosfonometoxy)propyl] deriváty (PMP sloučeniny), patří mezi nejúčinnější od nukleosidů odvozené antiretrovirální látky vůbec (19–22). Pro léčbu AIDS bylo povoleno profarmakum látky (*R*)–PMPA (tenofovir disoproxil-fumarát, Viread®, 2001). Tenofovir [(*R*)-PMPA] je rovněž účinný i proti HBV (virus hepatitidy B) (23).

RNDr. Ivan Votruba, DrSc.
Ústav organické chemie a biochemie, v.v.i., AV ČR
Flemingovo náměstí 2, 160 00 Praha 6
fax: +420 220 183 560, e-mail: votruba@uochb.cas.cz

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 472

Prokázali jsme, že tyto látky vykazují též cytostatické a cytotoxické efekty. PMEA, (*S*)-HPMPA a zvláště PMEDAP mají vliv na růst myších leukemických buněk L1210 *in vitro* a na syntézu DNA (24). *In vivo* byla na dvou myších modelech tumorů prokázána významná protinádorová aktivita u guaninového derivátu PMEG (25). Dále jsme nalezli cytostatický efekt PMEA u lymfatické leukémie KHP-Lw-I (spontánní leukémie vzniklá u potkana inbredního kmene Lewis) (26), na spontánní T-buněčný lymfom inbredních potkanů kmene Sprague-Dawley (SD-lymfom) (27) a embryotoxicitu PMEA a (*S*)-HPMPC na kuřecím a potkaním modelu (28). Zároveň byly zjištěny chromozomové aberace vyvolané PMEA a (*S*)-HPMPC na HEL buňkách (lidské embryonální plicní buňky) (28). Úvodní studie dále prokázaly významnou protinádorovou aktivitu zejména u látky PMEA (24, 26–28), tj. u adeninového derivátu této řady a později zejména u obdobné látky obsahující 2,6-diaminopurin (PMEDAP). PMEA má také signifikantní účinky imunomodulační (29–33) a antiartritické (34). Srovnání protinádorové aktivity PMEA *in vivo*, které bylo provedeno na různých experimentálních tumorech u myší a potkanů, ukazuje, že analog je účinný u spontánních nádorů (potkaní SD-lymfom, LW13K2 – sarkom potkana kmene LEW, A870N sarkom a ALL – akutní lymfoblastická leukémie, myší LLC plicní karcinom) (35). Na tumorech indukovaných chemicky je látka zcela neúčinná (potkaní FBN sarkom indukovaný ferridextranem a HEP-LEW hepatokarcinom) (35). Protinádorové účinky PMEA byly potvrzeny i v konkurenční laboratoři na modelu potkaního choriokarcinomu (36). U některých nádorových buněčných linií (37) a u choriokarcinomu dochází vlivem PMEA i k indukci diferenciace buněk (38).

Pro další studium protinádorových účinků byl zvolen již zmíněný model T-buněčného lymfomu inbredního kmene laboratorních potkanů Sprague-Dawley (39), a to se zaměřením na látky PMEDAP, PMEG a posléze na N^6-substituované deriváty PMEDAP, které mají rovněž významnou cytostatickou aktivitu (40–42).

Biochemické studie, které probíhaly paralelně, jsme zaměřili především na transport těchto acyklických nukleosidfosfonátů do buněk, jejich metabolické transformace a dále na nalezení cílových enzymů, které představují molekulární podstatu jejich mechanismu účinku.

BIOLOGICKÉ STUDIE

Výše uvedené sloučeniny PMEDAP, PMEG a N^6-substituované deriváty PMEDAP byly vybrány pro cílené sledování cytostatických účinků na základě signifikantní inhibice proliferace myší linie L929, myší leukémie L1210, HeLa buněk (lidské buňky – karcinom děložního čípku), lidské T-lymfoblastoidní linie (CCRF-CEM) a lidské promyelocytické leukémie HL-60.

Pro *in vitro* studie byla vybrána T-lymfoblastoidní buněčná linie CCRF-CEM, linie buněk karcinomu děložního čípku HeLa S3 a stabilizovaná diploidní linie plicních embryonálních fibroblastů MRC-5. Cytogenetické vyšetření buněk MRC-5, CCRF-CEM a HeLa bylo provedeno po 24 a 48hodinovém působení PMEDAP, PMEG a N^6-substituovaných derivátů PMEDAP. Koncentrace testovaných látek se pohybovaly v rozmezí 0,0001–0,1 $\mu mol.l^{-1}$. Po barvení Giemsovým barvivem byly v optickém mikroskopu hodnoceny genotoxické a cytostatické účinky testovaných látek, tzn. strukturní změny a numerické odchylky chromozomů, a relativní mitotická aktivita buněk (43). U všech uvedených buněčných linií byl zaznamenán statisticky významný cytostatický účinek. Numerické chromozomální odchylky nebyly nalezeny; genotoxický efekt se projevil pouze jako chromatidové zlomy. Nejvýraznější cytostatický a genotoxický účinek byl zaznamenán po působení cyprPMEDAP a PMEG. Cytostatický a genotoxický účinek PMEDAP, Me_2NEt--PMEDAP, Allyl-PMEDAP a Me_2-PMEDAP byl ve srovnání s účinkem PMEG a cyprPMEDAP průkazně nižší.

Indukce apoptózy po působení PMEDAP, PMEG a N^6-substituovaných derivátů PMEDAP byla sledována na buněčné linii MRC-5, CCRF-CEM a HeLa. Pro kvantitativní stanovení apoptotických buněk průtokovou cytometrií byl použit kit Annexin-V-FLUOS (Annexin V/PI). Barvení suspenze buněk Annexinem V a PI (propidium iodid) umožňuje hodnocení jak počátečního stadia apoptózy, tak detekci pozdního stadia zániku buněk (apoptóza/nekróza). PMEG indukoval časnou apoptózu u buněk CCRF-CEM a HeLa. Pouze zanedbatelné procento buněk MRC-5 vykazovalo časné stadium apoptózy. Stadium pozdní apoptózy/nekrózy po působení PMEG zaznamenáno nebylo.

Pořadí citlivosti buněčných linií k indukci časné apoptózy po působení PMEDAP bylo CCRF-CEM > HeLa > MRC-5.

N^6-substituované deriváty PMEDAP indukovaly časnou apoptózu s výjimkou cyprPMEDAP, kde byla detekována pozdní apoptóza/nekróza. Odlišný nález po působení cyprPMEDAP ve srovnání s ostatními sledovanými N^6-substituovanými ANP (44) souvisí, jak bude ukázáno dále, s intracelulární přeměnou této látky na PMEG.

Obecně z testů vyplynulo, že nádorové buněčné linie jsou vnímavější k indukci apoptózy po působení ANP oproti linii diploidních lidských embryonálních fibroblastů MRC-5. Z testů *in vitro* je dále zřejmé, že pro experimentální posouzení genotoxických a cytostatických účinků ANP je nezbytné zohlednit typ buněčné kultury, rozsah koncentrací a dobu působení sledované látky. *In vitro* testy jednoznačně ukázaly, že nejvyšší cytotoxické účinky má PMEG a cyprPMEDAP. V pokusech *in vivo* byl však jejich protinádorový efekt spojen s nepříznivými nežádoucími účinky (viz dále).

V souběžně probíhajících *in vivo* testech se naproti tomu látka PMEDAP projevila jako protinádorově perspektivní, díky zanedbatelným vedlejším účinkům. Po dlouhodobém podávání se ale protinádorová účinnost PMEDAP významně snižovala. Proto byla XTT testem (test stanovující buněčnou proliferaci) v závislosti na dávce PMEDAP (0,15; 0,3; 1,5; 3; 15 a 30 mg/ml) sledována proliferační aktivita buněk MRC-5, CCRF-CEM a HeLa S3 po 72hodinovém působení v kultivačním médiu. Cytostatický účinek PMEDAP byl závislý na typu buněčné linie; snižoval se v pořadí CCRF-CEM > HeLa > MRC-5. Na základě těchto výsledků jsme pro dlouhodobé působení PMEDAP zvolili buněčnou linii CCFR-CEM pro studium navození rezistence v *in vitro* podmínkách. V souhlasu s literárními údaji o látce PMEA (45) jsme se zaměřili na kvantitativní hodnocení exprese genů *MRP4* a *MRP5* (geny asociované s mnohočetnou lékovou rezistencí) metodou RQ-RT-PCR (kvantitativní polymerázová řetězová reakce v reálném čase). Tyto geny patří do rodiny genů, které se podílejí na odstraňování převážně polárních cytotoxických látek z buněk mechanismem ATP

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 473

pumpy a indukují tak rezistenci. Buňky CCRF-CEM jsme 5 týdnů pasážovali v médiu s přídavkem 1 μM PMEDAP. Vzorky jsme odebírali v týdenním intervalu, kdy část buněčné suspenze byla využita pro další pasáž v médiu opět doplněném 1 μM PMEDAP. Při každé pasáži buněk jsme hodnotili relativní expresi genů *MRP4* a *MRP5*. Po první pasáži za přítomnosti PMEDAP v kultivačním médiu byla stanovena 10× vyšší transkripční aktivita genu *MRP4*. V následujících pasážích aktivita genu *MRP4* klesala. Naproti tomu transkripční účinnost genu *MRP5* měla odlišný průběh, maxima dosáhla až po třech týdnech působení PMEDAP. Jak se potvrdilo i v *in vivo* experimentech (viz dále), oba tyto geny se podílejí při ochraně buněk proti cytostatickému působení látky PMEDAP (45).

Pro testování protinádorových účinků vybraných acyklických nukleosidfosfonátů byla použita hematologická maligna vznikající spontánně u inbredních potkanů Sprague-Dawley (SD/Cub). Inbrední kmen SD/Cub udržovaný křížením bratr × sestra je chován od roku 1993 v Ústavu biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze. Tato zvířata mají spontánní výskyt T-buněčných lymfomů. Primární, spontánně vzniklé lymfomy jsou transplantovatelné formou buněčné suspenze na syngenní zvířata, což umožňuje sestavení sourodých skupin pro testy. SD-lymfomy byly charakterizovány na základě hematologického, histopatologického, cytogenetického vyšetření, imunofenotypu a imunohistochemie. Byly definovány jako nehodgkinský typ lymfomu (46). Po inokulaci definovaného počtu buněk do podkoží lymfomy rostou jako ohraničené útvary; jejich plocha anebo hmotnost je měřitelná. V konečném stadiu růstu lymfomu se u zvířat objevuje leukemická fáze onemocnění. Suspenze buněk lymfomu je získána mechanickým rozvolněním nádorové tkáně do roztoku PBS. Pro testování protinádorového účinku ANP bylo používáno inokulum 10^6 buněk v 0,2 ml PBS. Experimenty na laboratorních potkanech byly schváleny Komisí 1. LF UK pro práci s laboratorními zvířaty.

Aplikace testovaných látek představovala různé protokoly podání. Modifikace protokolu se týkaly: 1. množství podávané látky; 2. zahájení terapie vzhledem k počátku inokulace buněk lymfomu a 3. časového rozpětí terapie. Spolu se sledováním potlačení růstu lymfomu a přežívání experimentálních zvířat byly sledovány vedlejší účinky testovaných látek (hmotnost zvířat, krevní obraz, cytogenetické vyšetření kostní dřeně, histologické vyšetření ledvin).

PMEDAP signifikantně snižoval proliferační schopnost buněk lymfomu, což se opakovaně projevilo při hodnocení velikosti lymfomu rostoucího v podkoží (měření plochy v průběhu terapie), hmotnosti lymfomu po ukončení terapie a doby přežití ve srovnání s neléčenými zvířaty s lymfomem. Snížení nárůstu nádorové tkáně bylo vždy intenzivní na počátku terapie, postupně se reakce na léčbu snižovala. Po podání PMEDAP nebyly s výjimkou reverzibilního poklesu hmotnosti zvířat a mírného snížení počtu bílých krvinek během podání látky zaznamenány jiné nežádoucí účinky.

Pro posouzení mechanismu vzniku rezistence na PMEDAP při dlouhodobém podávání jsme látku aplikovali během 5 pasáží na mladé zdravé syngenní příjemce inokulované 10^7 buněk SD lymfomu. Interval mezi pasážemi byl vždy 21 dnů. Dávka 5 $mg.kg^{-1}$ aplikovaná 1× denně signifikantně potlačovala růst SD lymfomu během první a druhé pasáže. Od 3. do 4. pasáže nebyl v jednotlivých pasážích zaznamenán rozdíl v růstu SD lymfomu u léčených a neléčených zvířat. Při každé pasáži jsme odebírali část buněčné suspenze pro hodnocení relativní exprese genů *MRP4* a *MRP5*. Transkripční aktivita genu *MRP4* byla u všech čtyř odběrů statisticky významně zvýšená: tzn. po celou dobu aplikace PMEDAP. Transkripční aktivita genu *MRP5* měla odlišný průběh: během 1. pasáže dosáhla maxima a u vzorků 2. pasáže klesla. Vzorky DNA izolované z buněk 3. a 4. pasáže při aplikaci PMEDAP vykazovaly stejnou relativní expresi genu *MRP5* jako vzorky odebrané z SD lymfomů bez terapie (45).

V jiné studii byla v buňkách lymfomu sledována indukce apoptózy po aplikaci PMEDAP. Bylo injikováno 5 mg/kg PMEDAP 1× denně po dobu 5 dnů. Ve 4., 8., 11. a 24. hodině po poslední dávce byly nádorové buňky barveny APO-BrDU soupravou, která značí zlomy DNA a průtokovou cytometrií jsme zhodnotili procento buněk v apoptóze. Maximální zastoupení apoptotických buněk (20%) bylo nalezeno v 8. hodině po poslední dávce látky (47, 48).

N^6-substituované deriváty PMEDAP – Me_2NetPMEDAP, AllylPMEDAP a Me_2PMEDAP nevykazovaly v našem modelovém systému významný protinádorový účinek při stejném režimu dávkování jako u mateřské látky PMEDAP. Naproti tomu podání cyprPMEDAP a PMEG vyvolalo úplnou zástavu růstu lymfomu v místě inokulace nádorových buněk a nedošlo ani k leukemické fázi onemocnění. Avšak na rozdíl od PMEDAP obě látky měly výrazné vedlejší účinky. Terapeutická dávka cyprPMEDAP nebo PMEG byla snížena až na 1 mg/kg a přesto zvířata, kterým byly látky aplikovány, ztrácela hmotnost. Ztráta hmotnosti vedla při vyšších dávkách léčiva ke kachexii a předčasnému úhynu zvířat (49).

Případné embryotoxické (letální) nebo teratogenní účinky byly testovány na F1 generaci inbredních potkanů LEW × BN (Brown Norway), genotyp +/+, a F1 generaci inbredních potkanů LEW × BN s recesivní mutací v genu podmiňujícím syndrom polydaktilie/luxace (genotyp +/l×) (28). Březím samicím s genotypem embryí +/+ anebo +/l× byl jednorázově aplikován PMEDAP, PMEG a cyprPMEDAP v kritický den vývoje končetin embrya (10. den březosti). PMEDAP neměl embryotoxický ani embryoletální účinek. Po aplikaci PMEG anebo cyprPMEDAP se v závislosti na výši dávky zvyšoval počet resorpcí plodu (embryotoxicita); přesto ale určitý počet embryí přežíval. cyprPMEDAP po vysokých dávkách vyvolal u přežívajících plodů defekty různých částí končetin (44).

BIOCHEMICKÉ STUDIE

Význam intracelulární hladiny mono– a difosfátů acyklických nukleosidfosfonátů pro jejich biologickou účinnost je dokumentován selekcí rezistentní buněčné linie, která je, díky omezené schopnosti fosforylace PMEA spojené navíc s jejím zvýšeným transportem z buněk, přibližně 250× odolnější vůči cytotoxickým účinkům této látky než původní buňky (50). Ve velmi podrobné strukturně aktivitní studii s AMP-kinázou typu AK2 (mitochondriální AMP-kináza) o vysoké čistotě (51) jsme ukázali, že tento enzym (monomer o relativní molekulové hmotnosti 26 000), který vykazuje pro přirozené nukleotidy absolutní specifitu k AMP a dAMP, katalyzuje *in vitro* fosforylaci acyklických nukleo-

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 474

sidfosfonátů obsahujících adenin a 2,6-diaminopurin. Relativní účinnost fosforylace látky PMEDAP je ve srovnání s AMP pouze 8,5%, protože fosforylace probíhá s extrémně nízkou V_{max} a vysokou hodnotu K_m (51).

Naproti tomu fosfonometoxyalkyl deriváty guaninu jsou fosforylovány za účasti GMP-kináz (EC 2.7.4.8). V rozsáhlé studii, které předcházela izolace pěti izoenzymů GMP-kinázy (pI 5,95, 5,50, 5,08, 4,83 a 4,51) z buněk L1210 (52), jsme se podrobně zabývali substrátovými a inhibičními vlastnostmi guaninových acyklických nukleosidfosfonátů s různě modifikovaným alifatickým řetězcem (53). Kinetická data ukazují, že jednotlivé izoenzymy GMP-kinázy fosforylují PMEG s nízkou účinností. Strukturně blízký derivát 2,6-diaminopurinu PMEDAP není GMP-kinázou fosforylován, ani není inhibitorem enzymu (53).

Dále jsme zjistili, že vznikající monofosfáty ANP jsou vysoce potentními inhibitory purinnukleosidfosforylázy (PNP; EC 2.4.2.1) (54). Enzym je jedním z klíčových regulačních enzymů katabolismu purinových nukleosidů. Katalyzuje fosforolýzu inosinu a guanosinu na příslušné báze, které jsou potom reutilizovány prostřednictvím tzv. zachraňujících mechanismů (salvage pathway). Zásah do tohoto děje vede k zástavám buněčné proliferace (55). Zejména v T-lymfocytech dochází v průběhu inhibice PNP k intracelulární akumulaci guanosinu, 2'-deoxyguanosinu, GTP a následně dGTP, který je alosterickým inhibitorem ribonukleotidreduktázy (56, 57). Proliferující T-buňky jsou příčinou řady onemocnění (lymfomy, leukémie, autoimunní choroby), a proto jsou inhibitory purinnukleosidfosforylázy perspektivní chemoterapeutika (58).

Fosforylace do druhého stupně za vzniku difosfátů acyklických nukleosidfosfonátů, které jsou analogy přirozených nukleosid-5'-trifosfátů, probíhá za katalytické účasti nukleosid-5'-difosfátkinázy (59), přičemž substrátová aktivita (k_{cat}/K_m) je o tři až pět řádů nižší než pro přirozené nukleosid- 5'-difosfáty.

Soubor výše uvedených cytostatických a protinádorových účinků, pozorovaný zejména u purinových *N*–9-(2–fosfonometoxyetyl) derivátů PMEG, PMEA a PMEDAP, nás vedl k podrobnému studiu interakcí difosfátů těchto sloučenin s DNA–polymerázami (pol; EC 2.7.7.7), které spolupracují při syntéze jaderné DNA. Cílem bylo vysvětlit jejich molekulární podstatu. Pro izolaci enzymů byla vybrána tkáň T-lymfomu (39) inbredního kmene laboratorních potkanů Sprague-Dawley. Tento model zvířecí hematologické malignity byl vybrán pro ověřování cytostatických účinků acyklických nukleotidových derivátů *in vivo* (viz výše).

Postupně byl vypracován způsob izolace pol α, δ, ε* (60) a ε (61) z této tkáně; stanovení inhibice fosfonátových analogů nukleotidů na DNA–polymerázy α, δ a ε bylo prováděno na templát–primerech poly dA–oligod$T_{12–18}$, poly dT-oligo $dA_{12–18}$ a poly dC-oligo $dG_{12–18}$ za optimalisovaných reakčních podmínek. Získaná kinetická data (V_{max}, K_m) pro inkorporaci přirozených nukleotidů a hodnoty inhibičních konstant (K_i) ukázaly, že nejsilnějším inhibitorem z testované skupiny látek je PMEGpp, kompetitivní inhibitor inkorporace dGTP ($^{pol\ \alpha}K_i/K_m$ = 0,026; $^{pol\ \delta}K_i/K_m$ = 0,004) (62).

U 2,6-diaminopurinového derivátu PMEDAPpp se naproti tomu ukázala selektivita účinku: PMEDAPpp je silným inhibitorem pol δ ($^{pol\ \delta}K_i/K_m$ = 0,08), výrazně slabším pro pol α ($^{pol\ \alpha}K_i/K_m$ = 0,26) a nevýznamným inhibitorem pol ε ($^{pol\ \varepsilon}K_i/K_m$ = 1,25), přičemž kompetuje inkorporaci dATP. PMEDAPpp by mohl teoreticky působit též jako kompetitivní inhibitor inkorporace dGTP do poly dC-oligo $dG_{12–18}$. Tato možnost však byla pro pol α a pol ε vyloučena (62). Je tudíž velice pravděpodobné, že interakce acyklických fosforylovaných nukleosidfosfonátů s replikativními DNA-polymerázami úzce souvisí s cytostatickým účinkem původních (nefosforylovaných) látek.

PMEGpp, PMEDAPpp a další deriváty tohoto typu jsou současně i substráty studovaných DNA-polymeráz. Působí jako terminátory nascentních řetězců DNA. Produkty reakce, ANP-terminované DNA řetězce rovněž jednotlivé DNA-polymerázy inhibují. K vyštěpení terminujících ANP dochází působením 3'-5'-exonukleáz asociovaných s pol δ, pol ε a pol ε* (63, 64).

Podle našich posledních zjištění je dalším cílovým enzymem cytostatického účinku látek PMEG a PMEDAP telomeráza. Enzym přidáváním telomerických sekvencí vyrovnává ztrátu repeticí na 3'-koncích chromozomové DNA, k níž by jinak docházelo v nepřítomnosti telomerázy při každém buněčném dělení. Proto je telomeráza aktivní ve většině rychle proliferujících buněk, zejména pak u buněk nádorových. Hraje důležitou úlohu v buněčné „nesmrtelnosti". Telomeráza zůstává navázaná na své DNA produkty, čímž stabilizuje telomery (repetitivní sekvence na terminálním konci chromozomu), a pomáhá tak chránit chromozomy před degradací a rekombinací.

Metodou „TRAP assay" jsme prokázali, že příslušné difosfáty obou acyklických nukleosidfosfonátů, PMEGpp a PMEDAPpp, telomerázu inhibují (65).

Mimořádně zajímavou skupinou sloučenin, jejíž cytostatické účinky bezprostředně souvisí s látkou PMEG jsou N^6-substituované deriváty látky PMEDAP (66). Intracelulárně jsou tyto sloučeniny deaminovány na PMEG (66), a představují tedy skupinu profarmak tohoto cytostatika. Jako nejvýznamnější z této skupiny acyklických nukleosidfosfonátů se jeví N^6-cyclopropyl-2,6-diamino-9-[2-(phosphonometoxy)etyl]purin (cyprPMEDAP). Studium mechanismu intracelulární přeměny N^6-substituovaných derivátů látky PMEDAP vedlo k charakterizaci dosud nepopsané cytosolární N^6-metyl-AMP/N^6-metyl-dAMP-aminohydrolázy (67, 68) enzymu, který s nejvyšší pravděpodobností katalyzuje katabolismus přirozených metylovaných nukleotidů.

Enzym má klíčovou úlohu pro intracelulární aktivaci vyvíjeného cytostatika GS-9219 (69, 70), které je lipofilním profarmakem acyklického nukleosidfosfonátu cyprPMEDAP, a tedy i profarmakem účinné látky PMEG. Látka GS-9219 je mimořádně účinná při experimentální léčbě nehodgkinského lymfomu u psů a je ve fázi I klinických zkoušek.

ZÁVĚR

Acyklické nukleosidfosfonáty PMEDAP, PMEG a cyprPMEDAP se v intracelulárním metabolismu chovají jako analogy nukleotidů. Jejich cytostatické účinky jsou podmíněny fosforylací za účasti buněčných nukleosid-5'-fosfátkináz, klíčových enzymů nejen biosyntézy nukleotidů *de novo*, ale i tzv. zachraňujících mechanismů. Účinnými metabolity jsou výhradně difosfáty příslušných acyklických nuk-

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 475

leosidfosfonátů, které inhibují replikaci genomové DNA. Na cytostatickém účinku se zřejmě podílí i jejich interakce s telomerázou a purinnukleosidfosforylázou. I v tomto případě jsou aktivními metabolity příslušné fosforylované formy těchto acyklických analogů nukleotidů. Experimenty *in vivo* na experimentálním lymfomu (model SD/Cub hematologické malignity inbredních potkanů Sprague-Dawley) ukázaly na značný terapeutický potenciál zejména u látek PMEG a cyprPMEDAP, přičemž bylo prokázáno, že látka cyprPMEDAP je profarmakem látky PMEG. Nežádoucí vedlejší účinky obou acyklických nukleosidfosfonátů evidentně eliminuje lipofilní profarmakum látky cyprPMEDAP, látka GS 9219 vyvinutá v laboratořích farmaceutické společnosti Gilead Science (Foster City, CA, USA), se kterou Ústav organické chemie a biochemie, v.v.i. AV ČR těsně spolupracuje.

Zkratky

AIDS	– syndrom získané imunodeficiencie
ANP	– acyklický nukleosidfosfonát
APO-BrDU	– kit pro detekci apoptózy průtokovou cytometrií
CCRF-CEM	– T-lymfoblastoidní buněčná linie
HeLa	– linie buněk karcinomu děložního čípku
MRC-5	– stabilizovaná diploidní linie plicních embryonálních fibroblastů
gen *MRP4*	– kóduje protein 4 asociovaný s mnohočetnou lékovou rezistencí
gen *MRP5*	– kóduje protein 5 asociovaný s mnohočetnou lékovou rezistencí
PMEG	– 9-[2-(fosfonometoxy)etyl]guanin
PMEGpp	– 9-[2-(fosfonometoxy)etyl]guanindifosfát
PMEDAP	– 2,6-diamino-9-[2-(fosfonometoxy)etyl]purin
PMEDAPpp	– 2,6-diamino-9-[2-(fosfonometoxy)etyl]purin-difosfát
cyprPMEDAP	– N^6-cyklopropyl-2,6-diamino-9-[2-(fosfonometoxy)etyl]purin
Allyl-PMEDAP	– N^6-allyl-2,6-diamino-9-[2-(fosfonometoxy)etyl]purine
Me_2PMEDAP	– N^6-dimetyl-2,6-diamino-9-[2-(fosfonometoxy)etyl]purine
Me_2NEt-PMEDAP	– N^6-(2-dimetylaminoetyl)-2,6-diamino-9-[2-(fosfonometoxy)etyl]purine
PMEA	– 9-[2-(fosfonometoxy)etyl]adenin
(*S*)-HPMPC	– 1-[(*S*)-3-hydroxy-2-(fosfonometoxy) propyl]cytosin
(*R*)-PMPA	– 9-[(*R*)-2-(fosfonometoxy)propyl]adenin
pol	– DNA-polymerázy
PI	– propidium iodid
RQ-RT-PCR	– kvantitativní polymerázová řetězová reakce v reálném čase
SD/Cub	– inbrední kmen potkanů Sprague-Dawley/Karlova Univerzita Biologie
SD-lymfom	– lymfom spontánně vzniklý u potkanů Sprague-Dawley

LITERATURA

1. **Holý, A.:** Antiviral acyclic nucleotide analogues. In: Antibiotics and antiviral compounds (Krohn, K., Kirst, H., Maas, H., eds), Verlags-gesellschaft mbH, Weinheim, 1993, s. 455–462.
2. **Snoeck, R., Van Cutsem, E., Van Ranst, M. et al.:** (*S*)-1-(3--Hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine (HPMPC): successful treatment of a patient with disseminated esophageal and hypo-pharyngeal papillomatosis. 5th International Skin Therapy Symposium, Brussels, Belgium, May 25–28, 1994, Abstract Book, 1994, s. 230.
3. **Pavia, A. T., Meadows S., Tyring, S. K., Rallis, T. M.:** Treatment of recalcitrant molluscum contagiosum with cidofovir. 5th Conf. Retrovir. Oppor. Infect. Abstract Book, 1998, s. 174.
4. **Snoeck, R., Noel, J. C., Muller, C. et al.:** Cidofovir, a new approach for the treatment of cervix intraepithelial neoplasia grade III (CIN III). J. Med. Virol., 2000, 60, s. 205–209.
5. **Balzarini, J., Naesens, L., Herdewijn, P. et al.:** Marked *in vivo* antiretrovirus activity of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine, a selective anti-human immunodeficiency virus agent. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1989, 86, s. 332–336.
6. **Balzarini, J., Naesens, L., De Clercq, E.:** Anti-retrovirus activity of 9-(2-phospho-nylmethoxyethyl)adenine (PMEA) *in vivo* increases when it is less frequently administered. Int. J. Cancer, 1990, 46, s. 337–340.
7. **Balzarini, J., Sobis, H., Naesens, L. et al.:** Inhibitory effects of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine and 3'-azido-2',3'-dideoxy-thymidine on tumor development in mice inoculated intracerebrally with Moloney murine sarcoma virus. Int. J. Cancer, 1990, 45, s. 486–489.
8. **Balzarini, J., Hao, Z., Herdewijn, P. et al.:** Intracellular metabolism and mechanism of antiretrovirus action of 9-(2--phosphonyl-methoxyethyl)adenine, a potent anti-human immunodeficiency virus compound. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1991, 88, s. 1499-1503.
9. **Balzarini, J., Naesens, L., Slachmuylders, J. et al.:** 9-(2--phosphonylmethoxyethyl)adenine (PMEA) effectively inhibits retrovirus replication *in vitro* and simian immunodeficiency virus infection in rhesus monkeys. AIDS, 1991, 5, s. 21–28.
10. **Balzarini, J.:** Metabolism and mechanism of antiretroviral action of purine and pyrimidine derivatives. Pharmacy World Sci., 1994, 16, s. 113–126.
11. **De Clercq, E., Holý, A., Rosenberg, I. et al.:** A novel selective broad-spectrum anti-DNA virus agent. Nature, 1986, 323, s. 464–467.
12. **De Clercq, E., Sakuma, T., Baba, M. et al.:** Antiviral activity of phosphonylmethoxyalkyl derivatives of purine and pyrimidines. Antiviral Res., 1987, 8, s. 261–272.
13. **De Clercq, E., Holý, A., Rosenberg, I.:** Efficacy of phosphonylmethoxyalkyl derivatives of adenine in experimental herpes simplex virus and vaccinia virus infections *in vivo*. Antimicrob. Agents Chemother., 1989, 33, s. 185–191.
14. **De Castro, L. M., Kern, E. R., De Clercq, E. et al.:** Phosphonylmethoxyalkyl purine and pyrimidine derivatives for treatment of opportunistic cytomegalovirus and herpes simplex virus infections in murine AIDS. Antiviral Res., 1991, 16, s. 101–114.
15. **De Clercq, E.:** Broad-spectrum anti-DNA virus and antiretrovirus activity of phosphonylmethoxyalkylpurine and –pyrimidines. Biochem. Pharmacol., 1991, 42, s. 963–972.
16. **Yokota, T., Konno, K., Chonan, E. et al.:** Comparative activities of several nucleoside analogs against duck hepatitis B virus in vitro. Antimicrob. Agents Chemother., 1990, 34, s. 1326–1330.
17. **Yokota, T., Mochizuki, S., Konno, K. et al.:** Phosphonylmethoxyalkyl derivatives of purine as inhibitors of

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 476

human hepatitis B virus DNA synthesis. Nucleic Acids Symp. Ser., 1990, s. 17–18.

18. **Yokota, T., Mochizuki, S., Konno, K. et al.:** Phosphonylmethoxyalkyl derivatives of purine as inhibitors of human hepatitis B virus DNA synthesis. Nucleic Acids Symp. Ser., 1990, s. 17–18.
19. **Holý, A., Rosenberg, I., Dvořáková, H.:** Synthesis of *N*-(2--phosphonylmethoxy-ethyl) derivatives of heterocyclic bases. Collect. Czech. Chem. Commun., 1990, 54, s. 2190–2210.
20. **Holý, A., Masojídková, M.:** Synthesis of enantiomeric *N*-(2--phosphonomethoxy-propyl) derivatives of heterocyclic bases. I. Stepwise approach. Collect. Czech. Chem. Commun., 1995, 60, s. 1196–1212.
21. **Balzarini, J., Holý, A., Jindřich, J., et al.:** Differential antiherpes virus and antiretrovirus effects of the (*S*)- and (*R*)-enantiomers of acyclic nucleoside phosphonates. Potent and selective in vitro and *in vivo* antiretrovirus activity of the (*R*)-9-(2-phosphonomethoxypropyl) derivatives of heterocyclic bases. Antimicrob. Agents Chemother., 1993, 37, s. 332–338.
22. **Balzarini, J., Aquaro, S., Perno, C. F., et al.:** Activity of the (*R*)-enantiomers of 9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine and 9-(2-phosphonylmethoxypropyl)-2,6-diaminopurine against human immuno-deficiency virus in different human cell systems. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1996, 219, s. 337–341.
23. **Ying, C., De Clercq, E., Neyts, J.:** Lamivudine, adefovir and tenofovir exhibit long-lasting anti-hepatitis B virus activity in cell culture. J. Viral Hepat., 2000, 7, s. 79–83.
24. **Veselý, J., Merta, A., Votruba, I. et al.:** The cytostatic effects and mechanism of action of antiviral acyclic adenine nucleotide analogs in L1210 mouse leukemia cells. Neoplasma, 1990, 37, s. 105–110.
25. **Rose, W. C., Crosswell, A. R., Bronson, J. J., Martin, J. C.:** *In vivo* antitumor activity of 9-[(2-phosphonylmethoxy)-ethyl]guanine and related phosphonate nucleotide analogues. J. Natl. Cancer. Inst., 1990, 82, s. 510–512.
26. **Otová, B., Sladká, M., Votruba, I. et al.:** Cytostatic effect of 9-(2-phosphonomethoxyethyl)adenine (PMEA). I. Lymphatic leukemia KHP-Lw-I in Lewis rats. Folia Biol. (Praha), 1993, 39, s. 136–141.
27. **Otová, B., Sladká, M., Blažek, K. et al.:** Cytostatic effect of 9-(2-phosphonomethoxyethyl)adenine (PMEA). II. Lymphoblastic leukemia in Sprague-Dawley rats. Folia Biol. (Praha), 1993, 39, s. 142–149.
28. **Bílá, V., Otová, B., Jelínek, R. et al.:** Antimitotic and teratogenic effects of acyclic nucleotide analogues 1-(*S*)-(3-hydroxy-2-phosphonomethoxyethyl)cytosine (HPMPC) and 9-(2-phosphonomethoxyethyl)adenine (PMEA). Folia Biol. (Praha), 1993, 39, s. 150–161.
29. **Otová, B., Zídek, Z., Holý A. et al.:** Immunomodulatory properties of 9-(2-phosphonomethoxyethyl)adenine (PMEA). Folia Biol. (Praha), 1994, 40, s. 185–192.
30. **Calio, R., Villani, N., Balestra, E. et al.:** Enhancement of natural killer activity and interferon induction by different acyclic nucleoside phosphonates. Antiviral Res., 1994, 23, s. 77–89.
31. **Kunder, S. C., Black, P. L., Hall, B. E., Ussery, M. A.:** PMEA has immuno-modulatory activity and inhibits reverse transcriptase in the Rauscher murine leukemia virus (RMuLV) model. Antiviral Res., 1995, 26, A276.
32. **Zídek, Z., Franková, D., Holý A.:** Stimulation of cytokine and nitric oxide production by acyclic nucleoside phosphonates. Nucleosides Nucleotides, 1991, 18, s. 959–961.
33. **Zídek, Z., Franková, D., Holý, A.:** Macrophage activation by antiviral acyclic nucleoside phosphonates in dependence on priming immune stimuli. Int. J. Immunopharmacol., 2000, 22, s. 1121–1129.
34. **Zídek, Z., Franková, D., Holý, A.:** Chemokines, nitric oxide and antiarthritic effects of 9-(2-phosphonomethoxy-ethyl)adenine (Adefovir). Eur. J. Pharmacol., 1999, 376, s. 91–100.
35. **Otová, B., Křenová, D., Zídek, Z. et al.:** Cytostatic effect of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine (PMEA). III. Rat and mouse carcinomas and sarcomas. Folia Biol. (Praha), 1993, 39, s. 311–314.
36. **Hatse, S., Naesens, L., Degreve, B. et al.:** Potent antitumor activity of the acyclic nucleoside phosphonate 9-(2--phosphonylmethoxyethyl)adenine in choriocarcinoma-bearing rats. Int. J. Cancer, 1998, 76, s. 595–600.
37. **Balzarini, J., Verstuyf, A., Hatse, S. et al.:** The human immunodeficiency virus (HIV) inhibitor 9-(2-phosphonyl-methoxyethyl)adenine (PMEA) is a strong inducer of differentiation of several tumor cell lines. Int. J. Cancer, 1995, 61, s. 130–137.
38. **Hatse, S., Naesens, L., De Clercq, E., Balzarini, J.:** Potent differentiation-inducing properties of the antiretroviral agent 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine (PMEA) in the rat choriocarcinoma tumor cell model. Biochem. Pharmacol., 1998, 56, s. 851–859.
39. **Otová, B., Sladká, M., Damoiseaux, J. et al.:** Relevant Animal Model of Human Lymphoblastic Leukaemia/Lymphoma – Spontaneous T-Cell Lymphomas in an Inbred Sprague-Dawley Rat Strain (SD/Cub). Folia Biologica (Praha), 2002, 48, s. 213–226.
40. **Holý, A., Zídek, Z., Votruba, I.:** Inhibition of murine lymphocyte proliferation by N^6-substituted acyclic purine nucleoside phosphonates. Collect. Czech. Chem. Commun., 1996, 61, s. S182–S187.
41. **Hatse, S., Naesens, L., De Clercq, E., Balzarini, J.:** N^6-Cyclopropyl-PMEDAP: A novel derivative of 9-(2--phosphonylmethoxyethyl)-2,6-diaminopurine (PMEDAP) with distinct metabolic, anti-proliferative and differentiation-inducing properties. Biochem. Pharmacol., 1999, 58, s. 311–323.
42. **Valeriánová, M., Votruba, I., Holý, A. et al.:** Antitumour activity of N^6-substituted PMEDAP derivatives against T-cell lymphoma. Anticancer Res., 2001, 21, s. 2057–2064.
43. **Otová, B., Holý, A., Votruba, I., et al.:** Genotoxicity of Purine Acyclic Nucleotide Analogs. Folia Biol. (Praha), 1997, 43, s. 225–229.
44. **Valerianova, M., Otova, B., Bila, V. et al.:** PMEDAP and its N^6-substituted derivatives: genotoxic effect and apoptosis in *in vitro* conditions. Anticancer Res. 2003, 23, s. 4933–4939.
45. **Hatse, S., De Clercq, E. and Balzarini J.:** Enhanced 9-(2--phosphonylmethoxy-ethyl)adenine secretion by a specific, indomethacine-sensitive efflux pump in a mutant 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine-resistant human erythroleukemia K562 cell line. Mol. Pharmacol. 1998, 54, s. 907–917.
46. **Zápotocký, M., Hanzalová, J., Starková, J. et al.:** Experimental therapy with PMEDAP – 9-[2-(phosphonomethoxy)ethyl]-2,6-diaminopurine (PMEDAP): origin of resistance. Folia Biologica (Praha), 2007, 53, s. 79–84.
47. **Otová, B., Francová, K., Franěk, F. et al.:** 9-[2-(Phosphonomethoxy)ethyl]-2,6-diaminopurine (PMEDAP) – a potential drug against hematological malignancies – induces apoptosis. Anticancer Res., 1999, 19, s. 3173-3182.

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 477

48. **Bobková, K., Otová, B., Marinov, I. et al.:** Anticancer Effect of PMEDAP - Monitoring of Apoptosis. Anticancer Res., 2000, 20, s. 1041-1048.
49. **Valeriánová, M., Votruba, I., Holý, A. et al.:** N^6-Substituted derivatives of PMEDAP: antitumor activity against T-cell lymphoma. Anticancer. Res., 2001, 21, s. 2057–2064.
50. **Robins, B. L., Connelly, M. C., Marshall, D. et al.:** A human T-lymphoid cell variant resistant to the acyclic nucleoside phosphonate, 9-(2-phosphonomethoxyethyl)adenine (PMEA), shows a unique combination of a phosphorylation effect and increased efflux of the agent. Mol. Pharmacol., 1995, 47, s. 391–397.
51. **Krejčová, R., Horská, K., Votruba, I., Holý, A.:** Phosphorylation of purine phosphonomethoxyalkyl derivatives by mitochondrial AMP kinase (AK2 type) from L1210 cells. Collect. Czech. Chem. Commun., 2000, 65, s. 1653–1668.
52. **Krejčová, R., Horská, K., Votruba, I., Holý, A.:** Isoenzymes of GMP kinase from L1210 cells: isolation and characterization. Collect. Czech. Chem. Commun., 1999, 64, s. 559–570.
53. **Krejčová, R., Horská, K., Votruba, I., Holý, A.:** Interaction of phosphono-methoxyalkyl derivatives of guanine with GMP kinase isoenzymes. Biochem. Pharmacol., 2000, 60, s. 1907–1913.
54. **Šedivá, K., Ananiev, A. V., Votruba, I. et al.:** Inhibition of purine nucleoside phosphorylase by phosphonylmethoxyalkyl analogues of nucleotides. Int. J. Pur. Pyr. Res., 1991, 2, s. 35–39.
55. **Stockler, J. D.:** Purine nucleoside phosphorylase: A target for chemotherapy. In Developments in Cancer Chemotherapy, CRC Press, Boca Raton, FL, 1984.
56. **Sidi, Y., Mitchell, B. S.:** 2'-Deoxyguanosine toxicity for B and mature T lymphoid cell lines is mediated by guanine ribonucleotide accumulation. J. Clin. Invest., 1984, 74, s. 16480–16488.
57. **Mattano, S. S., Palella, T. D., Mitchell, B. S.:** Mutations induced at the hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase locus of human T-lymphoblasts by perturbations of purine deoxyribonucleoside triphosphate pools. Cancer Res., 1990, 50, s. 4566–4571.
58. **Lloyd, A. W.:** Purine nucleoside phosphorylase inhibitors. Drug Discovery Today, 2000, 5, s. 85–86.
59. **Horská, K., Votruba, I., Holý, A.:** Interaction of phosphates of the acyclic nucleoside phosphonates with NDP kinase from yeast and bovine liver. Collect. Czech. Chem. Commun., 2006, 71, s. 35–43.
60. **Kramata, P., Černý, J., Birkuš, G. et al.:** DNA polymerases α, δ and ε from T-cell spontaneous lymphoblastic leukemia of Sprague-Dawley inbred rat: isolation and characterization. Collect. Czech. Chem. Commun., 1995, 60, s. 1555–1572.
61. **Birkuš, G., Kramata, P., Votruba, I. et al.:** Nonproteolyzed form of DNA polymerase from SD-lymphoma of Sprague-Dawley inbred rat: isolation and characterization. Collect. Czech. Chem. Commun., 1998, 63, s. 723–731.
62. **Kramata, P., Votruba, I., Otová, B., Holý, A.:** Different inhibitory potencies of acyclic phosphonomethoxyalkyl nucleotide analogs toward DNA polymerases α, δ, and ε. Mol. Pharmacol., 1996, 49, s. 1005–1011.
63. **Birkuš, G., Votruba, I., Holý, A., Otová, B.:** PMEApp as a substrate toward replicative DNA polymerases α, δ and ε*. Biochem. Pharmacol., 1999, 58, s. 487–492.
64. **Kramata, P., Downey, K. M, Paborsky, L. R.:** Incorporation and excision of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)guanine (PMEG) by DNA polymerase delta and epsilon *in vitro*. J. Biol. Chem., 1998, 273, s. 21966–21971.
65. **Hájek, M., Matulová, N., Votruba, I. et al.:** Inhibition of human telomerase by diphosphates of acyclic nucleoside phosphonates. Biochem. Pharmacol., 2005, 70, s. 894–900.
66. **Holý A., Votruba I., Tloušťová E. and Masojídková M.:** Synthesis and cytostatic activity of N-[2-(phosphonomethoxy)alkyl] derivatives of N^6-substituted adenines, 2,6-diaminopurines and related compounds. Collect. Czech. Chem. Commun., 2001, 66, s. 1545–1592.
67. **Schinkmanová, M., Votruba, I., Holý, A.:** N^6-Methyl-AMP aminohydrolase activates N^6-substituted purine acyclic nucleoside phosphonates. Biochem. Pharmacol., 2006, 71, s. 1370-1376.
68. **Schinkmanová, M., Votruba, I., Shibata, R. et al.:** Human N^6-Methyl-AMP/dAMP aminohydrolase (abacavir 5'-monophosphate deaminase) is capable of metabolizing N^6-substituted purine acyclic nucleoside phosphonates. Collect. Czech. Chem. Commun., 2007, 73, s. 275–291.
69. **Reiser H., Ray A., Shibata R. et al.:** GS-9219: A novel prodrug of 9-(2-phosphonomethoxyethyl)guanine (PMEG) with potent activity in hematologic malignancies. American Association for Cancer Research Annual Meeting, Los Angeles, 2007, abstr. 3188.
70. **Vail D., Thamm D., Tumas D. et al:** Efficacy and safety profile of GS-9219, a novel guanine nucleotide analog prodrug, for the treatment of lymphoid malignancies using pet dogs with spontaneous non-Hodgkin's lymphoma as a model. American Association of Cancer Research Annual Meeting, Los Angeles, 2007, abstr. 5730.

Práce byla částečně financována z prostředků projektu VZ 0021620808 Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy a z projektu Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy 1M0508.

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 478

PŮVODNÍ PRÁCE

Náhlé příhody břišní v seniorském věku

Pešková M.†, Klofanda J., Matek J.
I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Stárnutí naší populace a absolutní přibývání starých lidí klade nové nároky na celou medicínu a také na obor chirurgie.
Metody a výsledky. Přehled a analýza výskytu, diagnostiky a léčby zánětlivých a ileózních náhlých příhod břišních u starší populace nad 60 roků věku. Srovnání výskytu těchto onemocnění a výsledků léčby na stejném klinickém pracovišti v obdobích před 30 a 60 lety. Závěry. Podíl pacientů nad 60 let operovaných pro uvedená onemocnění se za sledovanou dobu zvýšil 4× (z 12 % na 48 %). Naproti tomu letalita operovaných klesla z 37,2 % na současných 16,4 %, nepochybně zásluhou současné kvalitní kolemoperační péče.
Klíčová slova: náhlé příhody břišní, vysoký věk.

ABSTRACT

Pešková M.†, Klofanda J., Matek J.: Acute Abdomen in Elderly Patients
Background. Ageing of Czech population and the increase of numbers of elderly people gives new tasks to whole medicine and surgery too.
Method and Results. Presented paper shows some aspects of occurrence, diagnostics and treatment of acute abdomen diseases-inflammatory and intestinal obstruction – in patients older than 60 years. It compares the occurrence and treatment results at an identical surgical department 30 and 60 years ago and nowadays.
Conclusions. Number of the treated patients older than 60 years increased four times during the followed period. Opposite to that, death rate of operated patients declined from 37.2 % to today's 16.4 % – undoubtedly thanks to modern good–quality perioperational treatment.
Key words: acute abdomen, elderly patients. *Pe.*

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 478–481.

Stárnutí populace a absolutní přibývání starých lidí klade nové nároky na zdravotnický systém i na zdravotnické pracovníky, a to nejen v kvantitativním smyslu (1, 2).

Jako seniorský je podle různých údajů v odborné medicínské literatuře uváděn věk od 60 a jinde od 65 let. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR vyčleňuje v celkovém počtu obyvatel občany starší 65 a více let: Poslední údaje z roku 2005 uvádějí 1 445 219 obyvatel v této věkové kategorii, tj. 14,12 % z celé populace České republiky. Střední délka života u mužů je pak 72,88, u žen 79,10 roků (3).

Náhlé příhody břišní (NPB) mohou mít u starší populace odlišnou symptomatologii, průběh i fyzikální nález, a jsou proto i pro výuku studentů medicíny vyčleňovány jako zvláštní podkapitola s důrazem na rizika z těchto odlišností plynoucí (4).

Starší pacienti často své obtíže podceňují, protože symptomatologie nemoci je zpočátku málo výrazná. Mohou mít také sníženou vnímavost pro bolest v souvislosti s úbytkem kognitivních schopností, ale i s užíváním analgetik. Také obavy z hospitalizace, ztráty nezávislosti i strach ze smrti mohou hrát roli a zavinit pozdní příchod k lékaři a do nemocnice (5, 6).

Při posouzení stavu pacienta lékařem mohou pak hrát roli další nepříznivé okolnosti, jako nemožnost získat odpovídající anamnestické údaje (alterovaný psychický stav při horečce nebo elektrolytové dysbalanci, intoxikace, poruchy sluchu, demence, psychiatrické onemocnění) a také netypické fyzikální nálezy, jako nepřítomnost svalového stažení při ochablosti břišní stěny, nebo malá lokální bolestivost, velmi často normální teplota a leukocytóza i při pokročilém nitrobřišním zánětu. Nepříznivě se může při posuzování stavu nemocného uplatnit i potlačení tachykardie medikamenty, nebo kardiálním onemocněním. Také symptomatologie z přidružených chorob může překrýt příznaky náhlého břišního onemocnění (6–8).

Důsledkem bývá chybná nebo opožděná diagnóza a léčba. Většinou nutný operační výkon pak musí řešit už pokročilé onemocnění, které přináší komplikace samo o sobě, a ty jsou

MUDr. Jiří Klofanda
I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
U Nemocnice 2, 128 01 Praha 2
e-mail: jiri.klofanda@vfn.cz

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 479

Tab. 1. Diagnóza a operace u nemocných nad 60 roků

Diagnóza	přijato celkem	nad 60 r.	(%)	operováno nad 60 r.	(%)
Cholecystitis acuta	147	98	(66,6)	64	(65,3)
Diverticulitis acuta	116	66	(56,8)	15	(22,7)
Appendicitis acuta	244	25	(10,2)	22	(88,0)
Pancreatitis acuta	74	29	(39,1)	4*	(13,7)
Perfor. ulceris GD	16	9	(56,2)	9	(100,1)
Ileus obstructivus	401	252	(62,8)	138	(54,7)
Ischaemia intestini	6	4	(66,6)	4	(100,1)
celkem	1004	483	(48,1)	256	(53,0)

*Pacienti s akutní pankreatitidou byli sice operováni v den přijetí, ale po překladu z jiné kliniky pro urgentní indikaci revize břicha při déle trvajícím onemocnění

ještě potencovány komplikacemi z přidružených (ve stáří častých) chorob.

Podle literárních údajů si břišní obtíže vyžádají hospitalizaci 50 % starších pacientů a u 20–33 % je indikován chirurgický výkon. Ve srovnání s mladší populací je to 2× častěji.

Letalita urgentních operačních výkonů pro NPB u starší populace je udávána mezi 15–34 %. Také indikace k urgentní laparotomii je bez správné předoperační diagnózy u 33 % starých nemocných proti 15 % u mladších (7, 8).

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V naší klinické studii jsme retrospektivně vyčíslili a prospektivně sledovali počet nemocných přijatých pacientů na I. chirurgickou kliniku 1. LF UK a VFN v Praze pro zánětlivé a ileózní náhlé příhody břišní v období od 1. 1. 2005 do 31. 10. 2006 s cílem zjistit podíl pacientů starších 60 let.

U nich jsme pak zjišťovali procento urgentně operovaných. Kritériem urgentní operace byl v těchto případech operační výkon uskutečněný do 24 hodin od přijetí, protože řada nemocných s přidruženými chorobami vyžaduje komplexní předoperační přípravu. Sledování letality operačních výkonů vztažené ke sledovaným diagnózám bylo rovněž součástí studie.

Do souboru nemocných byli zavzati nemocní s **NPB zánětlivými:** akutní cholecystitida, apendicitida, divertikulitida, pankreatitida a perforace gastroduodenálního vředu a **ileózními**: mechanický ileus a mezenteriální střevní ischémie.

Nebyli do ní zahrnuti pacienti s úrazovými NPB a také pacienti s krvácením do GIT.

Nezabývali jsme se hodnocením diagnostického přínosu zobrazovacích metod, nyní celkem rutinně uplatňovaných, ani rozborem operačních výkonů a příčin smrti. Šlo nám především o poukázání na skutečnost, že přibývá NPB u starší populace úměrně s tím, jak v populaci přibývá seniorů, což má samozřejmě dopady socioekonomické.

Protože jsme v 80. letech minulého století prezentovali výsledky léčení zánětlivých a ileózních NPB na I. chirurgické klinice v letech 1946–1950 ve srovnání s lety 1976–1980, mohli jsme i některé dnešní údaje porovnat s klinickou historií (tab. 3 a 4).

VÝSLEDKY

V uvedeném období (1. 1. 2005 – 31. 10. 2006) bylo pro výše jmenované NPB přijato 1004 pacientů. Z nich bylo 483 (tj. 48,1 %) starších 60 let, z nich pak bylo urgentně operováno 256, tj. 53,0 %. Letalita operovaných nad 60 let činila 16,4 %. Podrobněji viz tabulky 1 a 2.

V tabulce 3 a 4 je patrný vzestupný trend počtu sledovaných NPB a sestupný trend letality v průběhu minulých 60 let.

Tab. 2. Diagnóza k operaci a letalita u nemocných nad 60 roků

Diagnóza	operováno nad 60 r.	letalita	(%)
Cholecystitis acuta	64	3	(4,6)
Diverticulitis acuta	15	2	(13,3)
Apendicitis acuta	22	3	(13,6)
Pancreatitis acuta	4	2	(50,0)
Perfor. ulceris GD	9	4	(44,4)
Ileus obstructivus	138	25	(18,1)
Ischaemia intestini	4	3	(75,1)
celkem	256	42	(16,4)

Tab. 3. Nejčastější operace pro NPB u nemocných nad 60 roků

Roky	diagnóza	%
1946–1950	pro uskřinutou kýlu	skoro 60
1976–1980	pro apendicitidu	40
2005–2006	pro akutní cholecystitidu	65

Tab. 4. Nemocnost NPB a letalita operovaných nad 60 let

Roky	nemocní	letalita
1946–1950	12 %	37,2 %
1976–1980	25 %	21,5 %
2005–2006	48 %	16,4 %

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 480

DISKUZE

Ze získaných poznatků a výsledků naší nevelké studie vyplývá, že se stárnutím naší populace mění spektrum náhlých břišních příhod. Obecně jde nejspíše o chirurgické onemocnění, jestliže bolest břicha trvá více než 6 hodin.

Na akutní cholecystitidu u starších nemocných musíme při zánětlivé příhodě dnes myslet nejčastěji (nepochybně v souvislosti s vysokým výskytem cholelitiázy v populaci, 30–50 % pacientů nad 65 let) dříve neošetřené. Komplikace cholecystitidy (cholangitida, perforace, abscesy, biliární ileus, pankreatitida) jsou u starší populace příčinou až 10 % letality (5, 6).

Divertikulitida, dříve vzácné onemocnění, je druhou nejčastější zánětlivou příhodou. Je třeba s ní počítat, protože divertikulóza, převážně levé poloviny tračníku, se vyskytuje u 50–80 % populace nad 65 let a komplikace divertikulitidy (perforace, abscesy, ileózní stavy) vyžadují obvykle vícedobé chirurgické řešení, které riziko nemoci samé ještě zvyšuje (8).

Apendicitida se u starší populace vyskytuje asi v 10 %, ale polovina všech úmrtí připadá na tuto věkovou skupinu. Perforace je 4× častější než u mladších pacientů, protože 75 % pacientů přijde k lékaři až po 24 hodinách (6). Jedna třetina pacientů nemá bolesti v pravém podbřišku a jen 20 % nemocných má teplotu a leukocytózu. První diagnózou proto často bývá gastroenteritis. Všechny tyto okolnosti zaviní opoždění diagnózy až u 35 % starších nemocných (7).

Také daleko častěji než u mladších je při přijetí diagnostikován periapendikulární infiltrát nebo absces svědčící pro i několikadenní vývoj onemocnění.

Akutní pankreatitida a pokročilý věk znamená častěji nepříznivou prognózu. Letalita je u starší populace 20 až 25 % ve srovnání s 8–10 % u celé populace. Přitom biliární akutní pankreatitida se u starší populace vyskytuje v 65 až 75 % (5, 6).

Peptický vřed se uvádí jako příčina bolestí břicha u 16 % starší populace. Výskyt narůstá s užíváním nesteroidních antirevmatických preparátů 5–10× a komplikace v podobě krvácení z vředu nebo jeho perforace nejsou dnes vzácné. Letalita perforačních příhod je 10× vyšší než u mladší populace (4, 9).

Obstrukce tenkého střeva je u starších nemocných zapříčiněna v 50–70 % adhezemi po předchozích operacích nebo zánětech, v 15–30 % kýlami. Biliární ileus nad 65 let se uvádí až ve 20 % (6, 8).

Obstrukce tlustého střeva u starší populace souvisí dnes nejčastěji s nádorovým onemocněním, vzácněji s divertikulitdou nebo s volvulem, někdy i s chronickou obstipací u starých imobilních pacientů (5).

Akutní mezenteriální střevní ischémie – cévní ileus (z uzávěru arteriálního nebo venózního) je příčinou akutních bolestí břicha asi u 1 % přijatých. Kromě obecných diagnostických obtíží u starších nemocných obvykle ještě k opoždění diagnózy přispívá nevýrazná počáteční symptomatologie, neboť paralytický ileus a distenze břicha bývají až při ireverzibilním poškození střeva (10, 11).

Diferenciálně diagnosticky je někdy obtížné u starších, často polymorbidních nemocných odlišit plicní embolii, infarkt myokardu, srdeční selhání, aneuryzma břišní aorty, močovou retenci, pyelonefritidu, obstipaci.

Nepochybným přínosem pro diagnostiku jsou dnes užívané zobrazovací metody, jestliže jsou dostupné a nevyžadují složitý transport nemocného. Mohou potvrdit naše klinické podezření, ale ne vždy je vyloučí, a proto jsou výsledky klinického vyšetření s ukazateli laboratorními stále na prvním místě při indikaci dalšího léčebného postupu, a tedy i operace.

Porovnáme-li zjištění ze současné doby se zjištěními předchozích let (jde přibližně o třicetileté intervaly (tab. 3 a 4), pak musíme konstatovat, že před 60 lety byla na naší klinice nejčastější operací pro NPB u starších nemocných operace uskřinuté kýly (60 %), před 30 lety operace pro akutní apendicitidu (40 %) a v současnosti jsou to operace pro akutní cholecystitidu a její komplikace (65 %).

Procentuální zastoupení starších nemocných operovaných pro NPB stouplo za 60 let ze 12 % na 48 %, ale letalita operovaných naopak klesla ze 37,2 % na současných 16,4 % – jistě v souvislosti s nesrovnatelně kvalitnější pooperační péčí v současnosti (2).

ZÁVĚR

Letalita nemocných nad 60 roků operovaných pro zánětlivé a ileózní NPB na naší klinice činí 16,4 %, a je tedy při dolní hranici literárně uváděných údajů.

Se zvyšujícím se věkem klesá diagnostická přesnost a stoupá letalita.

Přidružené nemoci u starších nemocných zvyšují riziko operace.

Daleko častěji než u mladších je nutno brát v úvahu atypické bolesti břicha při močové retenci, močové infekci, chronické obstipaci a také při plicních afekcích a poruchách jaterních a srdečních.

Větší spektrum dnes dostupných paraklinických vyšetření může pomoci diagnóze, ale nenahradí rozhodující roli i zodpovědnost chirurga při komplexním zhodnocení anamnestických údajů, fyzikálního nálezu, paraklinických vyšetření a míry rizika při stanovení indikace k operaci.

Nepochybným přínosem je dnes dostupnost a vysoká kvalita perioperační a pooperační péče, vyžadující však většinou pobyt pacienta na jednotkách intenzivní péče.

A tak musíme počítat s tím, že se zvyšujícím se stářím populace bude nejen přibývat výše uvedených problémů diagnostických, ale bude třeba i více prostředků na ekonomicky náročnou pooperační péči.

Zkratky

NPB – náhlé příhody břišní

LITERATURA

1. **Kalvach, Z. et al.:** Gariatrický pohled na zdraví a nemocnost ve stáří – změna paradigmatu? Čas. Lék. čes., 2006, l45, s. 909–915.
2. **Nichols, A.**: Geriatrický pacient. In: Perioperační medicina. Praha, Galén, 2006, s. 202–206, 270.
3. ÚZIS ČR, Zdravotní stav (2005), http:// www.uzis.cz/healt.
4. **Doherty, G. M.:** The acute abdomen. In: Doherty, G. M., Way, L. W.: Current surgical Diagnosis and Treatment. New York, McGraw-Hill, 2003, s. 479–492.

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 481

5. **Arenal, J. J., Bengoechea-Beeby, M.:** Mortality associated with emergency abdominal surgery in the elderly. Can, J. Surg., 2003, 46, s. 111–116.
6. **Lyon, C., Clark, D. C.:** Diagnosis of Acute Abdominal Pain in Older Patiens. American Family Physician, 2006, 74, s. 1539–1541.
7. **Kramer, M. et al.:** Acute apendicitis in late adulthood: incidence, presentation, and outcome. Results of a prospective multicenter acute abdominal pain study and a review of the literature. Langenbecks Arch. Surg., 2000, 385, s. 470–481.
8. **Vogt, D. P.:** The acute abdomen in the geratric patient. Cleve Clin. J. med., 1990, 57, s. 125–130.
9. **Hilton, D. et al.:** Absence of abdominal pain in older persons with endoscopic ulcers: a prospective study. Am. J. Gastroenterol., 2001, 96, s. 380–384.
10. **Greenwald, D. A. et al.:** Ischemic bowel disease in the elderly. Gastroenterol Clin North. Am., 2001, 30, s. 445–473.
11. **Krška, Z. et al.:** Krvácení do gastrointestinálního traktu. Praha, Triton, 2007, 384 s.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ 8830-4.

Tamiflu – vážné nežádoucí účinky, padesát náhlých úmrtí

V červnu 2007 ohlásilo japonské ministerstvo zdravotnictví, že do konce května 2007 došlo 1377 hlášení nežádoucích účinků při užívání oseltamiviru (Tamiflu), perorálního virostatika firmy Roche, které bylo v Japonsku uvedeno na trh roku 2001. Zpráva o tom byla uveřejněna ve druhém červencovém čísle British Medical Journal (1) a nedlouho na to se objevila zpráva o tomto hlášení ve švýcarském týdeníku, který vydává Švýcarská lékařská společnost jako oficiální doškolovací orgán (2).

Podle oficiální zprávy (3) šlo u 567 pacientů o vážné neuropsychiatrické onemocnění, z toho 211 případů nenormálního chování. U 71 případů úmrtí je poznamenáno, že nejde pouze o „nežádoucí příhody" – „adverse events", nýbrž také o nežádoucí vedlejší účinky – „adverse reactions", protože lékaři je většinou klasifikovali jako následky podávaného léku, nebo alespoň nemohli souvislost s léčbou vyloučit. Navíc bylo hlášeno ještě 9 úmrtí, které ministerstvo neuznalo jako vedlejší účinky („adverse reactions").

Z celkového počtu 80 úmrtí bylo 50 náhlých smrtí (sudden death), nebo úmrtí následkem náhlého kardiopulmonálního selhání. Z toho šlo v 18 případech o děti mladší 10 let, 32 postižených bylo ve stáří nad 20 let a v osmi případech šlo o úmrtí následkem abnormálního chování – u pěti mladistvých a tří nad 20 let. Čtyři úmrtí byla následkem „sepse při pneumonii" či „respiratorní supprese", deset zemřelo při pneumonii a osm na jaterní selhání, krvácení do gastrointestinálního traktu atp.

Podle uvedené zprávy lze nežádoucí účinky Tamiflu roztřídit do tří skupin: 1. jako následky akutního centrálního útlumu CNS v důsledku cytokininové bouře navozené oseltamivirem – P. Sem patří náhlá smrt a akutní neuropsychické poruchy; 2. opožděně nasedající reakce, jako hyperglykémie, sepse, pneumonie, pozdě nasedající poruchy psychické, způsobené patrně inhibicí aktivity humánní neuroaminidázy a konečně 3. může jít o alergické reakce.

Ze zprávy, uveřejněné v BMJ, ve které jsou konkrétní čísla i výčet vedlejších/nežádoucích účinků, nelze učinit definitivní závěr. Téhož názoru je i autor krátkého referátu v Schw. med. Forum. Domníváme se, že by mělo být uvedeno, kolik balení bylo prodáno, nebo kolik pacientů celkem za tu dobu léčeno včetně udání věkových skupin. Některé údaje budí dojem, že mohlo jít o osoby pod vlivem drog. Nicméně je nutno souhlasit se švýcarským referentem, který uzavírá, že „opatrnosti je vždy zapotřebí".

K souhrnné informaci ještě tolik: Tamiflu – Oseltamiviri phosphas je zařazen jako antivirotikum. Jde o inhibitor neuramidáz – výrobek firmy La Roche ve Švýcarsku a originální balení je v kapslích po 75 mg. V České republice je dosažitelný také v prášku s obsahem 30 mg k přípravě suspenze, pro snazší dávkování u dětí. Indikace je jak léčba, tak prevence chřipkových onemocnění. Tamiflu se stal populární zejména jako možná účinná látka k prevenci a léčení při eventuálním vypuknutí epidemie „ptačí chřipky" – nákazy virem H5N1. Tento virus je prokazatelně účinný jen u divoce žijících opeřenců i některých savců. Možnost „pandemie" byla ve sdělovacích prostředcích opakovaně probírána. V důsledku toho došlo i k neurotizaci obyvatelstva tam, kde se objevila nečekaně ptačí mrtvola a kde bylo prokázáno postižení virem H5N1 v hromadném chovu drůbeže.

Literatura:

1**. Rokuro, I.:** Oseltamivir's adverse reactions. BMJ, 2007, 335, s. 59.

2. **Anonymus:** Periskop. Schweiz. Med. Forum, 2007, 7, s. 926

3. Advisory Committee on Drug and Food held on 16 June 2007 (japonsky!).

P. Jerie

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 482

PŮVODNÍ PRÁCE

Laparoskopická chirurgie ve vysokém věku

Krška Z., Šváb J., Schmidt D., Ulrych J.
I. chirurgická klinika VFN a UK, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Vzrůstající věk obyvatelstva přináší i problematiku operací v seniorském věku. Nástup miniinvazivních metod (např. laparoskopie – LS) i zde rozšířil možnosti operativy.
Metody a výsledky. Analýza literárních zkušeností a vlastních výsledků s cílem popsat současné možnosti a limity LS metod ve věku nad 65 let. Negativní důsledky kapnoperitonea se projevují alterací cirkulace. Pomocná je peroperační transezofageální monitorace. Diagnostická LS je indikována po vyčerpání neinvazivních vyšetřovacích metod, poskytuje možnost definitivní diagnózy až u 90 % pacientů, význam při symptomatologii pravé poloviny břicha, úspěšnost až v 90 %. U akutní appendicitidy indikace včasné LS a LS appendektomie. LS cholecystektomie – jak elektivní, tak akutní (zastoupení seniorů 30, resp. 39 %) – bezpečná, perioperační morbidita vyšší u akutních stavů, podobně počet konverzí (2×), frekvence pooperačních komplikací je nižší než u otevřených operací. LS operace v oblasti hiátu – příznivé dlouhodobé výsledky. Skupina seniorů není handicapována pro LS výkony ani při operacích střev, jater, pankreatu, sleziny, žaludku, retroperitonea a v bariatrii. Diskutabilní je využití LS metod u primárních kýl tříselných, umbilikálních a v jizvě, u inkarcerovaných kýl je zlatým standardem otevřený přístup.
Závěry. LS diagnostika a terapie je vhodná i v seniorském věku. Přináší rozšíření metod a výhody v perioperačním období.
Klíčová slova: laparoskopie, vysoký věk, senioři.

ABSTRACT

Krška Z., Šváb J., Schmidt D., Ulrych J.: Laparoscopic Surgery in Senior Age
Background. Surgery in the senior age has specific problems. Today many more people over 65 years need surgery in context with increasing age of the population. Development and practice of miniinvasive surgery allows performing operations also in elderly patients. The effect of insufflations of carbon dioxide and operation position of patients ware examined, namely at this group of risk patients.
Method and Results. Analysis of literary reports and own experiences to define possibilities and limits of laparoscopic surgery (LS) in senior age. Negative influence of capnoperitoneum is manifested by alteration of blood circulation, but almost all old people tolerate it well. Only old patients with severe cardiopulmonary decompensation are not eligible for LS. Diagnostic LS manages to find the reason of right half abdomen symptoms in 90% cases. LS cholecystectomy is gold standard for treatment symptomatic cholecystolithiasis. Acute and elective LS are associated with the lower perioperative morbidity in comparison with open cholecystectomy. LS in the hiatus region has favourable long term results. Seniors have no limitation for intestine, colon, liver, spleen, stomach, and retroperitoneum LS. Disputable is LS in herniology.
Conclusions. LS is a useful and safe diagnostic and therapeutic method in senior age.
Key words: laparoscopy, high age, seniors. *Kr.*

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 482–486.

Trendem posledních století, akcentovaným v posledních desetiletích, je vzrůstající věk obyvatelstva. Medicína seniorského věku je významná svým rozsahem a tvoří závažný problém, pacienti starší 65 let zaujímají až 49 % všech dnů hospitalizace (1, 2). V medicíně dochází k posunu agresivnějších terapeutických metod do vyšších věkových skupin s řadou vyvstávajících otázek. Velká operativa prováděná klasickou otevřenou technikou disponuje necelými 150 lety zkušeností, na základě kterých lze poměrně přesně odhadnout stupeň mechanické léze a spolu se znalostmi fyziologie a patofyziologie i předurčit možný dopad chirurgického výkonu. Tato situace je však zcela odlišná u pacienta vysokého věku s přistupujícím spektrem komorbidit různého stupně a rozsahu, bez reálně dostupné kvantifikace a odhadu rezerv organismu a interakce mechanické a medikamentózní léze (1). Od 80. let minulého století přistupuje podskupina

prof. MUDr. Zdeněk Krška, CSc.
I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2
e-mail: krskaz@vfn.cz

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 483

chirurgických postupů v rámci miniinvazivní intervenční péče, a to laparoskopická, torakoskopická a artroskopická chirurgie, která rozšiřuje pole možností, ale i otázek (1–29). Zlepšení operační strategie, techniky, diagnostiky a perioperační péče zásadně posunulo možnosti otevřené chirurgie (1, 2), LS na řadu otázek odpovědi teprve hledá. Po ověření možného využití LS metod v celé šíři přichází zkoumání aplikace a přínosu v rizikových skupinách. Tento posun myšlení je znám i v přijímaných závěrech odborných společností, kde technická stránka problému a její dopad jsou doplňovány poznatky o vlivech KP a operační polohy (3–5).

POUŽITÉ METODY

Analýza využití a rizik LS diagnostických a terapeutických metod v jejich nejčastějších aplikacích. Uvedená data jsou porovnána s vlastními výsledky, uvedeny i základní trendy. Analýza je provedena směrem k možnostem využití nových LS postupů a technik v diagnostice a terapii některých onemocnění a dále směrem k problematice zvýšeného intraabdominálního tlaku (IAP), jeho dopadů a možného ovlivnění z hlediska současných poznatků.

ANALÝZA DAT, VÝSLEDKY

Analýza elevace intraabdominálního tlaku a polohy

Vedlejší účinky kapnoperitonea (KP) a polohování pacienta (vedoucích k elevaci – IAP) u LS operací mají zcela minimální dopad na pacienta ASA I, II klasifikace, kam spadá absolutní většina mladých nemocných. U pacientů vysokého věku (často ASA III, IV) je nutné znát možná rizika IAP: pokles žilního návratu, preloadu, srdečního výdeje, středního arteriálního tlaku a změny systémové a pulmonální vaskulární resistence. Vzestup srdeční frekvence je kompenzatorním mechanismem. Toto lze ovlivnit medikamentózně a volumově v kombinaci s mechanickými metodami ovlivnění žilního návratu z dolních končetin. Významné je využití nízkotlakého KP a zkrácení operačního času. U nejrizikovějších skupin (existující závažné kardiální onemocnění) je významná intraoperační transezofageální echokardiografie s cílem zachytit promptně oběhové poruchy (30).

KP způsobuje hyperkapnii a respirační acidózu a spolu s polohou hlavou dolů vede k ventilačně perfuzním poruchám. U pacientů s normálními plicními funkcemi je dopad těchto změn opět malý, situace se však mění u preexistujících lézí plicního parenchymu. LS ochraňuje pooperační plicní funkce lépe než otevřené výkony (3, 5).

Prolongované KP negativně ovlivňuje žilní návrat a spolu s dalšími faktory (malignita, věk, kontracepce atd.) může znamenat rizikový faktor pro vznik TE nemoci (31, 32).

V iniciální fázi KP dochází k poklesu renálního blood flow, glomerulární filtrace a výdeje moči. Randomizované studie ale neprokázaly klinicky relevantní zhoršení renálních funkcí.

Zvýšení IAP vede ke snížení hepatoportální cirkulace (při prolongaci LS operací je signifikantní elevace jaterních enzymů) dále k mechanickému snížení tlaků ve splanchinickém a kapilárním řečišti, a tedy ke zhoršení okysličení orgánů. V oblasti horní mezenterické arterie a v portální žíle dochází k redukci průtoku o 24 %. U zdravých jedinců dochází ke snížení krevního zásobení žaludku až o 54 %, jejuna 32 %, colon 4 %, parietálního peritonea 60 % a duodena 11 %. V uvedených orgánech se však nezvyšuje pH ani laktát. Klinické dopady zůstávají zatím neznámé, logicky jsou však u starých pacientů možné dopady významnější i s dalším rizikem reperfuzní léze.

Randomizované studie hodnotící reálný klinický dopad zatím absentují, podobně jako stejné studie hodnotící možný následný efekt lokálního efektu nezvlhčeného CO_2 na peritoneum.

Evidentní je ovlivnění zánětlivé odpovědi a imunitních funkcí. Výsledky studií nejsou jednotné, některé parametry jsou významněji ovlivněny u otevřených operací. Dle vlastních zkušeností je významný především příznivější trend poklesu zánětlivých markerů v čase u LS operací, pokud je monitorace prováděna v odstupu 1–3 týdnů po operaci (33).

Zvýšený IAP a poloha hlavou dolů vedou k elevaci intrakraniálního tlaku. U pacientů s poraněním hlavy nebo neurologickými chorobami je doporučována perioperační monitorace IAP, či LS bez použití plynu. Větší randomizované studie, zvláště u rizikových skupin, chybí.

Otázka pooperačních poruch vědomí (pooperační delirantní stavy) jsou v otevřené chirurgii diskutovány, v LS méně. Lze anticipovat pozitivní vliv zkrácené doby operace, negativní zvýšení IAP. Velké studie chybí, tyto poruchy jsou v seniorském věku při LS (i dle našich zkušeností) jen asi v poloviční frekvenci či s nižší intenzitou (2).

Analýza jednotlivých typů operací

(stupeň doporučení klesá od A k C)

Diagnostická laparoskopie

Zásadní nutnosti nejprve vyčerpat všechny neiinvazivní postupy, pak oprávněnost LS diagnostické intervence (= operační výkon spojený se zvyklými riziky).

Gastroduodenální vřed: Jestliže symptomatologie a diagnostické známky jsou sugestivní z perforační komplikace, diagnostická LS a LS terapeutický výkon jsou doporučitelné (A).

Akutní cholecystitis: Laparoskopická cholecystektomie (A).

Akutní pankreatitida:

– akutní biliární pankreatitida: definitivní řešení litiázy během hospitalizace (A),

– možnost využití miniinvazivních technik k exploraci, irrigaci, nekrektomii a drenáži, zlatým standardem je ale stále otevřený přístup (B).

Akutní appendicitis: Diagnostická LS (stupeň doporučení A), při potvrzení laparoskopická appendektomie (A).

Akutní divertikulitis: Při potvrzené diagnóze není LS vhodná, při perforační komplikaci možná LS resekce a drenáž (C).

Ileus tenkého střeva z adhesí: Možná LS adheziolýza (C).

Uskřinutá kýla: Zlatým standardem je otevřený přístup (C).

Mezenteriální ischémie: Preference otevřeného přístupu, využití LS k diagnostice či second look (C).

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 484

Gynekologická onemocnění: Po obvyklých vyšetřeních LS diagnostika a léčba v přímé spolupráci s gynekologem (A).

Nespecifická bolest břicha: LS po úplném vyčerpání konvenčních vyšetření u závažné bolesti a perzistenci obtíží. U středních obtíží LS až po období observace (A).

Abdominální trauma:

– penetrující poranění: diagnostická LS je využitelná k ověření integrity peritonea k zabránění nonterapeutické laparotomie u stabilních pacientů (B),

– tupé poranění: u stabilních pacientů k vyloučení relevantního poranění (C) (6).

LS skýtá možnost definitivní diagnózy až u 90 % pacientů, u 30 % mění LS předchozí dg, 83 % výkonů je současně terapeutických. LS by měla být především ve skupině seniorů včasná a dobře indikovaná (7). Vlastní zkušenosti ukazují, že při využití dostupného diagnostického komplementu lze primární úspěšnost diagnózy bez operace přiblížit 75–80 % i ve skupině seniorů. Vhodnost či přímo nutnost LS je především v symptomatologii pravé poloviny břicha a pánve, kde dosahuje shodně 90 %. Počet terapeutických výkonů je pak nižší – 70 %.

LS apendektomie (LAPE)

LAPE představuje i v seniorském věku bezpečnou metodu srovnatelnou s otevřenými výkony, snižuje pak především pooperační algický korelát a udávaný počet pooperačních intraabdominálních abscesů je nižší (8). Jen 5–10 % akutních apendicitid přichází v seniorském věku, riziko perforace je 70 % a více (9), morbidita okolo 48 % (10). I v naší sestavě (161 pacientů s akutní apendicitidou z toho 15 v seniorském věku, LAPE provedena ve 30 %, v seniorském věku pak v 50 %) lze potvrdit adekvátní výskyt komplikací se snížením výskytu lokálních zánětlivých procesů (abscesy, poruchy hojení rány) a příznivější pooperační průběh u LAPE ve vyšším věku. Jedná se ale o nejčastější výkon spojený s diagnostickou LS, takže data do jisté míry splývají.

Potvrzujeme relativně nižší morbiditu po LAPE, doba hospitalizace a operační čas jsou stejné, náklady vyšší (11).

Udávaný počet komplikovaných, nejčastěji perforačních apendicitid 13,9 %, je signifikantně vyšší u pacientů nad 70 let věku (12), v naší sestavě pak 26 %, což zvyšuje význam LS u suspekcí na apendicitidu ve vysokém věku, když i CT vyšetření – jako jedno z nejpřínosnějších – nemusí diagnózu stanovit.

LS cholecystektomie (LCHE)

Velké studie ukázaly, že i v případě LCHE, která je zlatým standardem především pro cholecystolithiázu s chronickou cholecystitidou, je věk rizikovým faktorem lokálních i celkových komplikací, podobně jako doba operace, když nad 2 hodiny zvyšuje počet komplikací 4× (13). Toto by mělo být bráno v potaz především u seniorů, kteří by měli být vyloučeni z prvních fází learning curve začátečníků.

Na každých dalších 10 let věku přistupuje u geriatrických pacientů až 12 % navýšení rizika lokálních perioperačních komplikací, pooperační systémové komplikace jsou u těchto pacientů ve 30 % a více.

Asociace výskytu komplikací u starých pacientů může být vysvětlena vazbou na vyšší výskyt komorbidit v tomto věku. Věk, vysoké ASA skóre (III a IV) a emergentní chirurgie nemají velký impakt na perioperační lokální komplikace, ale tyto dva parametry jsou zásadními prediktivními faktory se silným vlivem na systémové komplikace, které se vyskytovaly u více než 50 % takovýchto pacientů (13).

Věk nad 65 let, gangrenózní zánět, dlouhodobá anamnéza jsou independentními rizikovými faktory lokálních a celkových komplikací u akutních zánětů žlučníku, a to jak s následnou konverzí i bez konverze, zvláště ve vazbě na zkušenost chirurga a dobu operace (14, 15).

Při zvažování operace u seniorů je nutno mít na mysli, že operace první den přináší stejná rizika jako při odkladu operace za 72 hodin. Tento odklad může ale způsobit dekompenzaci komorbidit či nástup komplikujících stavů (2, 16).

Operace pro cholecystolithiázu a její akutní či chronické komplikace paří i v našem souboru k nejčastějším. Jen v roce 2006 bylo operováno pro cholecystolithiázu a chronickou cholecystitis 270 pacientů. Starších 65 let jich bylo 80, s průměrným věkem 72,5 roku. Pro akutní cholecystitis bylo operováno 92 pacientů. Starších 65 let jich bylo 36, s průměrným věkem 75,5 roku. V perioperační morbiditě byla zastoupena i zmatenost, a to u více než 20 % v seniorské skupině. Počty raných infektů byly vyšší o 20 % a pobyt v nemocnici byl především ve skupině akutních výkonů výrazně delší (2,5×) než u mladých pacientů i než u elektivních výkonů. Počet konverzí u akutních výkonů byl u starých pacientů dvojnásobný, anamnesticky se tato skupina odlišovala dlouhou anamnézou lithiázy a i vlastního akutního onemocnění a současně závažnější komorbiditou (mj. ICHS – 74%, hypertenze – 82 %).

Laparoskopické operace kýl

Laparoskopické operace kýl nepatří do zlatého standardu. LS je využitelná jak v umbilikálních, tak incizionálních kýlách, kde je někdy popisováno zmenšení nutných operačních vstupů, většinou za cenu prodloužení operace a implantace cizorodého materiálu. Nelze je však ani ve vyšším věku odmítnout. Enormně záleží na zkušenosti chirurga.

Evidence based surgery udává, že v případě primárních inguinálních kýl je otevřený přístup a mesh lepší než laparoskopické techniky. Naše zkušenosti potvrzují, že u pacientů vysokého věku je kombinace lokální anestezie a otevřené techniky vhodnější než laparoskopický přístup, u kterého jsme zaznamenali při změně polohy a kapnoperitoneu i významné poruchy cirkulační.

LS operace hiátových kýl a refluxu

Literární a naše zkušenosti potvrzují oprávněnost operativy u symptomatických paraezofageálních kýl ve vysokém věku, i když jsou zatíženy vyšším počtem komplikací (18).

Obdobně příznivé výsledky jsme pozorovali i při operacích up-side down stomach u pacientů, kde se věk pohyboval mezi 78 a 90 lety.

Parciální i totální fundoplikace pro významný a jinak neřešitelný reflux jsou realizovány u seniorů i vysokého věku (věk až 86 let bez komplikací) (19). Fundoplikace bezpečně ovlivňují symptomatologii refluxu i u seniorů a dokonce výsledky těchto operací jsou v odstupu hodnoceny v této skupině lépe než u mladých pacientů (20).

LS operace žaludku

Literatura uvádí příznivé výsledky klínovitých a parciálních resekcí pro benigní tumory a GIST, které mohou být

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 485

provedeny bezpečně a spolehlivě zkušeným týmem i ve vysokém věku pacienta (21).

Problematika resekcí žaludku u maligních tumorů není dosud jednoznačně – především vzhledem k rozsahu lymfadenektomie – vyřešena, a proto nelze ani explicitně očekávat spolehlivé údaje stran indikace takovýchto resekcí ve vysokém věku.

LS bariatrická chirurgie

I v bariatrické chirurgii se prokazuje příznivý efekt LS metod, kdy se tyto jeví v seniorském věku jako bezpečné s příznivým dopadem, i když tento chirurgický podobor se týká spíše mladších věkových skupin (22). Na našem pracovišti neprovádíme bariatrickou operativu u pacientů v seniorském věku.

LS splenektomie (SPLE)

Pacienti nad 65 let vykazují vyšší výskyt komplikací po LS SPLE, frekvence komplikací se zvyšuje adekvátně s ASA zařazením, starší pacienti jsou ale logicky ve vyšších ASA skupinách (23).

V celém komplexu hematologických malignit a spektru pacientů lze po LS SPLE pozorovat významně příznivější pooperační průběh, nižší morbiditu, kratší pobyt v nemocnici a rychlejší návrat k normálním aktivitám. Omezeními operace jsou – spíše než věk: zkušenost operatéra, povaha choroby a charakteristika pacienta (např. významná obezita) (24). V naší sestavě je jen 6 % pacientů v seniorském věku. Pooperační pobyt bylo možno zkrátit na 40 % doby, morbidita se snížila na 60 % a doba návratu k normálním aktivitám se zkrátila na polovinu.

LS operace pankreatu, jater a retroperitonea

Problematikou vazby věku a výkonu v této naprosto špičkové oblasti LS chirurgie se zabývá jen relativně málo prací, protože vlastní indikace ještě nejsou pevně stanoveny a neexistují zásadní velké soubory v randomizovaných studiích. Některé z nich ukazují, že ani při LS resekcích pankreatu ve vysokém věku nedochází k zásadnímu zvýšení perioperační mortality a morbidity (25).

Naše zkušenosti s LS chirurgií jaterních metastáz (6 % všech operací jaterních metastáz) jsou příznivé stran mortality, morbidity a pooperačního průběhu.

LS chirurgie nadledvin a retroperitoneálních tumorů se týká především mladších pacientů, absentují randomizované studie zabývající se sledovaným problémem.

LS výkony na střevech

LS chirurgie střeva se rozvíjela od diagnostiky směrem k terapeutickým výkonům již od samého nástupu LS operačních metod. Operativa benigních afekcí byla zvládnuta relativně rychle a byla provedena i další zhodnocení. Ve vztahu LS k věku však samostatné studie až na výjimky (27) nejsou k dispozici. Až na některé problematické operace adhezí, infiltrátů (např. u nespecifických střevních zánětů), které prodlužují operaci a zvyšují riziko peroperační zátěže, nelze očekávat zásadní problém ani pro skupinu seniorů a také není ve studiích tato skupina handicapována (26, 27). Spíše naopak – i když je zde nutné polohování a zvýšení IAP – jsou popisovaná pozitiva LS ve snížení výskytu raných komplikací, příznivější pooperační analgezii a zkrácení doby hospitalizace. Žádná velká randomizovaná studie neřeší ani pro benigní ani maligní onemocnění a LS operativu situaci pro seniory s vysokým stupněm rizika při závažných komorbiditách.

U maligních onemocnění střeva byla dlouhou dobu zkoumána onkologická radikalita LS metod (28, 29), teprve když v posledních letech metaanalýza randomizovaných studií prokázala porovnatelnost těchto operací s otevřenými. Otázkám vztahu této chirurgie a věku nebyla opět zdánlivě věnována samostatná pozornost. Na rozdíl od benigních afekcí střeva ale malignity postihují především vyšší věkové kategorie, a lze tudíž explicitně hodnotit aplikaci LS metod v seniorském věku analýzou udávaných dat velkých souborů. Nebyl popsán handicap skupiny seniorů při LS výkonech, výhody tohoto přístupu jsou pozorovatelné (28, 29). Zásadní je zkušenost operatéra. Zkušenosti s laparoskopickou operativou benigních i maligních onemocnění střeva potvrzují bezpečnost i ve skupině seniorů.

ZÁVĚR

LS chirurgie je ve většině současných indikací a modalit vhodnou chirurgickou metodou i v seniorském věku, kde přináší výhodné diagnostické a terapeutické možnosti a ovlivňuje některé negativní konsekvence typické pro otevřenou chirurgii. Omezená, ale narůstající skupina závažně komorbidních pacientů (nejen) seniorského věku vyžaduje kvalitní a sofistikovanou perioperační monitoraci a zajištění a dále provedení vlastní operace velmi zkušeným chirurgem, tedy optimálně interdisciplinární přístup. Pak může být veškerý profit LS metod využit i v této skupině.

Zkratky

IAP – intraabdominálního tlaku
KP – kapnoperitonea
LAPE – LS apendektomie
LCHE – LS cholecystektomie
LS – laparoskopie
SPLE – LS splenektomie
TE – tromboembolie

LITERATURA

1. **Menon, K. V., Al-Mukhtar, A., Aldouri, A.:** Outcomes after major hepatectomy in elderly patients. J. Am. Coll. Surg., 2006, 5, s. 677–683.
2. **Demeure, J. M., Fain, M. J.:** The elderly surgical patient and postoperative delirium J. Am. Coll. Surg., 2006, 5, s. 752–757.
3. **Rosenthal, R., Friedman, R. L, Phillips, E. H.:** The patophysiology of pneumoperitoneum. Berlin – Heidelberg – New York, Springer Verlag, 1998, 187 s.
4. Recommendations for evidence-based endoscopic surgery. The updated EAES consensus development conferences. Paris – Berlin – Heidelberg – New York, Springer Verlag, 2000, 95 s.
5. **Neugebauer, E. A. M., Sauerland, S., Fingerhut, A. et al.:** EAES Guidelines for endoscopic surgery. Berlin – Heidelberg, Springer Verlag, 2006, 414 s.
6. **Sauerland, S., Agresta, F., Bergamaschi, R. et al.:** Laparoscopy for abdominal emergencies. Surg. Endosc., 2006, 20, s. 14–29.

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 486

7. **Golash, V., Willson, P. D.:** Early laparoscopy as a routine procedure in the management of acute abdominal pain. Surg. Endosc., 2005, 19, s. 882–885.
8. **Wang, Y-C., Yang, H-R., Chung, P-K. et al.:** Laparoscopic appendectomy in the elderly. Surg. Endosc., 2006, 20, s. 887–889.
9. **Yamini, D., Vargas, H., Bongard, F. et al.:** Perforated appendicitis: is it truly a surgical urgency? Am. Surg., 1995, 221, s. 279–282.
10. **Franz, M. G., Norman, J., Fabri, P. J.:** Increased morbidity of appendicitis with advancing age. Am. Surg., 1995, 61, s. 40–44.
11. **Cueto, J., Allemagne, B. D., Vázquez-Frias, J. A. et al.:** Morbidity of laparoscopic surgery for complicated appendicitis: an international study. Surg. Endosc., 2006, 20, s. 717–720.
12. **Marudanayagam, R., Williams, G. T., Rees, B. I.:** Review of the pathological results of 2660 appendicectomy specimens. J. Gastroenterol., 2006, 41, s. 745–749.
13. **Giger, U. F., Michel, J. M., Opitz, I. et al.:** Swiss Association of Laparoscopic and Thoracoscopic Surgery (SALTS) Study Group.Risk factors for perioperative complications in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: analysis of 22, 953 consecutive cases from the Swiss Association of Laparoscopic and Thoracoscopic Surgery database. J. Am. Coll. Surg., 2006, 203, s. 723–728.
14. **Eldar, S., Sabo, E., Nash, E. et al.:** Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: prospective trial. World J. Surg., 1997, 21, s. 540–545.
15. **Perissat, J.:** The laparoscopic cholecystectomy: the European experience. Am. J. Surg., 1993, 165, s. 444–449.
16. **Stevens, K. A., Chi, A, Lucas, L. C. et al.:** Immediate laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: no need to wait. Am. J. Surg., 2006, 192, s. 756–761.
17. **Neumayer, L., Giobbie-Hurder, A., Jonasson, O. et al.:** Open mesh versus laparoscopic mesh repair of inguinal hernia. N. Engl. J. Med., 2004, 350, s. 1819–1827.
18. **Gangopadhyay, N., Perrone, J. M., Soper, N. J. et al.:** Outcomes of laparoscopic paraesophageal hernia repair in elderly and high-risk patients. Surgery, 2006, 140, s. 491–498; discussion s. 498–499.
19. **Bottger, T., Terzic, A., Muller, M.:** Laparoscopic Dor-hemifundoplication for therapy of gastroesophageal reflux disease. Zentralbl. Chir., 2006, 131, s. 376–382.
20. **Cowgill, S. M., Arnaoutakis, D., Villadolid, D. et al.:** Results after laparoscopic fundoplication: does age matter? Am. Surg., 2006, 72, s. 778–783; discussion s. 783–784.
21. **Nguyen, S. Q., Divino, C. M., Wang, J. L., Dikman, S. H.:** Laparoscopic management of gastrointestinal stromal tumors. Surg. Endosc., 2006, 20, s. 713–716.
22. **Quebbemann, B., Engstrom, D., Siegfried, T. et al.:** Bariatric surgery in patients older than 65 years is safe and effective. Surg. Obes. Relat. Dis., 2005, 1, s. 389–392; discussion s. 392–393.
23. **Kavic, S. M., Segan, R. D., Park, A. E.:** Laparoscopic splenectomy in the elderly. Surg. Endosc., 2005, 19, s. 1561–1564.
24. **Delaitre, B., Champault, G., Barrat, C. et al.:** Laparoscopic splenectomy for hematologic diseases. Study of 275 cases. Ann. Chir., 2000, 125, s. 522–529.
25. **Dulucq, J. L., Wintringer, P., Mahajna, A.:** Laparoscopic pancreaticoduodenectomy for benign and malignant diseases. Surg. Endosc., 2006, 20, s. 1045–1050.
26. **Tilney, H. S., Constantinides, V. A., Heriot, A. G. et al.:** Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohnęs disease: a metaanalysis. Surg. Endosc., 2006, 20, s. 1036–1044.
27. **Carpelan-Holmstrom, M., Kruuna, O., Scheinin, T.:** Laparoscopic rectal prolapse surgery combined with short hospital stay is safe in elderly and debilitated patients. Surg. Endosc., 2006, 20, s. 1353–1359.
28. **Law, W. L., Lee, Y. M., Choi, H. K. et al.:** Laparoscopic and open anterior resection for upper and mid rectal cancer: an evaluation of outcomes. Dis. Colon Rectum., 2006, 49, s. 1108–1115.
29. **Dostalík, J.:** Laparoskopická kolorektální chirurgie. Presstempus, 2004, 137 s.
30. **Krška, Z., Kvasnička, T., Danzig, V. et al.:** Open or laparoscopic cholecystectomy in patients with chronic heart failure – no differences in the postoperative response. Zentralbl. Chir., 2006, 131, s. 417.
31. **Krška, Z., Trča, S., Šváb, J.:** Venous thrombosis prophylaxis in surgery-beginnings, contemporary state, ACCP consensus, future prospects. Rozhl. Chir., 2006, 85, s. 302–310.
32. **Bříza, J., Kudrna, K., Kvasnička, J. et al.:** Acute phase reaction in severe injurie. Sb. Lek., 2002, 103, s. 193–202.
33. **Krška, Z., Kvasnička, J., Pešková, M. et al.:** The acute phase reaction in laparoscopic and open surgery of inguinal hernias. Rozhl. Chir., 2001, 80, s. 253–256.

Podpořeno grantem IGA MZ 8830-4.

Jak spolehlivě poznat partnera

Sociální interakce, jako hledání a identifikace druha často závisí na schopnosti genetického vztahu a individualitě. Geny v MHC ovlivňují tělesnou vůni nebo zápach, a tak přispívají k rozhodnutí o reprodukci u většiny obratlovců. U myší olfaktoriální neurony odpovídají na malé peptidy jako ligandy MHC molekul. Tyto MHC molekuly jsou velikou rodinou sociálního poznání a peptidy jsou rozeznány v extrémním zředění – pikomolární hladina. Toto pozorování vysvětluje mechanismus enigmatického vlivu MHC genotypů v chování, tedy rozeznání jiných jedinců stejného druhu na základě struktury imunitních proteinů.

Literatura:

Leinders-Zufall, T.: Guest lecture: Love at first smell: olfactory neurons with MHC-like peptide binding properties. Experimental Dermatology, 2008, 17, s. 627–627.

P. Barták

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 487

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Praktická výuka endoskopických metod v Edukačním centru pro anatomii a endoskopii Anatomického ústavu 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze – lze zajít ještě dále?

Doubková A., Smržová T.
Ústav anatomie 3. LF UK, Praha

SOUHRN

V letech 2000–2008 bylo za pomoci grantové podpory vytvořeno na Ústavu anatomie 3. LF UK v Praze výukové centrum pro endoskopickou a miniinvazivní medicínu. Byla zavedena nová metodika fixace umožňující opakované použití fixovaných těl k imitaci lékařských výkonů. Byl vystavěn operační sálek, pitevní trakt byl propojen audio-video sítí s bezdrátovým připojením na internet, grafické studio bylo vybaveno pro vytváření vlastních výukových materiálů. Webová stránka umožňuje výuku formou e-learningu. Součástí pitevních cvičení mediků jsou demonstrace artroskopií velkých i malých kloubů, laparoskopií, bronchoskopií i gastroskopií. V postgraduální výuce již standardně pořádáme výukové kurzy pro lékaře, kteří mají příležitost seznámit se s technikami a instrumentárii široké škály endoskopických i miniinvazivních operací na specificky připraveném anatomickém materiálu.
Klíčová slova: endoskopie, miniinvazivní chirurgie, praktická výuka, anatomie.

SUMMARY

Doubková A., Smržová T.: Practical Endoscopic Methods Education in Educational Centre for Anatomy and Endoscopy of Department of Anatomy, Third Faculty of Medicine, Charles University in Prague – is there Room for Further Progress?

Unique multimedial centre for education in endoscopic surgery and miniinvasive surgery was established at the Department of Anatomy of Third Medical Faculty of Charles University in Prague during 2000 to 2005. A new fixation method was introduced to enable the repeated usage of cadavers for imitation of surgical interventions. One operating theatre was equipped with an audio-video network and a wireless connection to internet together with a graphic studio for the production of our own educational materials. The Centre's web side enables e-learning study. At the dissection courses for medical students arthroscopies of small and large joints, laparoscopies, bronchoscopies and gastroscopies are demonstrated. Also postgradual education courses for physicians are organised. They bring a great opportunity to gain experience in endoscopic surgery and miniinvasive surgery on specifically embalmed anatomical material.
Key words: endoscopy, miniinvasive surgery, practical training, anatomy. *Do.*

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 487–489.

V posledních letech nabývají na významu miniinvazivní metody operací vzhledem k hledání nejšetrnější cesty k diagnostickému vyšetření a definitivnímu ošetření pacienta. Potřeba operovat z co nejšetrnějšího přístupu, a tedy s co nejmenší délkou rány, je požadavkem moderní medicíny, ať již z hlediska operačního (snížení rizika pera pooperačních komplikací), či z hlediska duševní pohody pacienta (estetický dojem, zkrácení rekonvalescence pacienta). Endoskopické metody lze najít v různých lékařských oborech jak chirurgických (laparoskopie, artroskopie, thorakoskopie aj.), tak nechirurgických (bronchoskopie, gastroskopie aj.). Co před pěti lety řešila pouze tradiční chirurgie, je v současnosti v některých případech schopna vyřešit medicína endoskopická. Enormně proto narůstá význam výuky a vlastnictví zkušeností s endoskopiemi vůbec (1).

V České republice se pro potřeby anatomické pitvy tradičně fixují těla formaldehydovou metodou s alkoholem a glycerinem. Takto fixované tkáně těla ale ztrácejí vlastnosti, svalovina je tuhá a křehká, klouby rigidní a nehybné,

MUDr. Alena Doubková, CSc.
Ústav anatomie 3. LF UK
Ruská 87, 100 00 Praha 10
fax: +420 267 102 504, e-mail: alena.doubkova@lf3.cuni.cz

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 488

Obr. 1. Praktická výuka na trenažérech typu black-box

Obr. 3. Praktická výuka artroskopie zápěstí na fixovaném kadaveru

Obr. 2. Praktická výuka laparoskopických výkonů na fixovaném kadaveru

Obr. 4. Praktická výuka artroskopie kolene na fixovaném kadaveru

orgány ani barvou ani elasticitou neodpovídají charakteru „za živa“. Využití pro simulace operací, ať tradičních či endoskopických, je zde proto téměř nemožné. Profesor Walter Thiel z Grazu publikoval v roce 1992 metodu nástřiku těl na bázi roztoků solí a alkoholů (2). Takto fixované tkáně si zachovávají flexibilitu a pružnost a velmi se podobají ne-li tkáním *in vivo*, tedy velmi brzy po smrti. Na takto fixovaných tělech na Univerzitě v Bernu jako první vyučoval laparoskopie MUDr. Jaroslav Dbalý. Výuka se osvědčila a následně vznikla výuková centra ve Fribourgu, Curychu, Grazu i jinde (3). V České republice takové centrum chybělo a lékaři trénovali buď na trenažérech typu black box, nebo vyjížděli na kurzy do center v zahraničí (4). V roce 2005 zahájilo svou činnost Edukační centrum pro anatomii a endoskopie (ECAE) při Ústavu anatomie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, vybudované z grantové podpory MUDr. Václavem Báčou, jako jediné podobné výukové centrum ve střední a východní Evropě (5, 6). Spojení klinických kurzů na anatomické půdě je výhodné také z hlediska zažití používání správné anatomické nomenklatury mladými lékaři již od začátku praxe (7–9).

V této práci popisujeme současný stav a možnosti budoucího využití Centra.

VYBUDOVÁNÍ CENTRA

Za grantové podpory byla zavedena nová metodika nástřiku těl umožňující širší použití v simulaci operací (2). Ve druhé fázi bylo vybudováno technologické zázemí pro použití počítačové a operační techniky. Všechny prostory získaly ozvučení a byly opatřeny mikrofony. Na celkem osmi monitorech v pěti místnostech jsme schopni synchronně modulovaně vysílat na sedmi kanálech. Pro trvalé uchování jsou všechna data digitalizována. Ve třetí fázi byly nakoupeny univerzální endoskopické věže jak pro rigidní, tak flexibilní endoskopie a operační mikroskop pro mikrochirurgické výkony, instrumentária, operační stůl a dvě sady nástavců k pitevním stolům umožňující plnou škálu polohování. V letošním roce bylo zakoupeno RTG C-rameno, které rozšíří možnosti výuky o oblasti traumatologie či intervenční radiologie.

SOUČASNÉ VYUŽITÍ CENTRA

V současnosti je centrum vybaveno technologií, která umožňuje plně integrovanou výuku v reálném čase.

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 489

V průběhu pitevních cvičení jsou prováděny demonstrační laparoskopie a artroskopie, při kterých jsou studentům ukazovány fyziologické poměry i degenerativní a pozánětlivé změny.

Probíhají odborné kurzy pro lékaře, kde tito pod vedením lektorů nacvičují operační přístupy a postupy. V kurzu laparoskopickém procvičují manipulaci s nástroji včetně harmonického skalpelu nejprve v trenažérech (obr. 1) a poté simulují operace na speciálně fixovaném kadaveru (obr. 2). V kurzech artroskopických pak simulují různé výkony podle stupně zkušeností – od diagnostické artroskopie přes suturu a egalizaci vazů po jejich náhradu. Při bronchoskopii klademe důraz zejména na orientaci a anatomické znalosti větvení bronchiálního stromu. Při gastroskopických kurzech by měl frekventant především zvládnout manipulaci s endoskopem k získání informací z co nejširšího zorného pole. V kurzech urogynekologických pak klademe největší důraz na znalost anatomických struktur pánve, pánevního a močopohlavního dna (10, 11). Všechny kurzy jsou specializované jednak na určitou topografickou oblast, jednak jsou plně přizpůsobeny zkušenostem frekventantů. Simulace operací probíhají ve stejném topografickém prostředí jako při klasických operačních přístupech (obr. 3, 4), což je vlastně největším přínosem takto vedené výuky pro zvládnutí endoskopické operativy.

Vlastnosti fixované tkáně i možnosti interakce studenta s operatérem v uvolněném prostředí bez časového stresu a rizika poranění pacienta, které jinak hrozí při vyrušení operatéra ze soustředění u živého pacienta, jsou nejlepšími výsledky popsaného výukového postupu v Centru.

DISKUZE A ZÁVĚR

V roce 2005 byla zahájena činnost centra v pořádání výukových kurzů mladých lékařů, kteří zde mají jedinečnou příležitost seznámit se s technikou a nástroji pro nejrůznější typy endoskopických operací. Poukazovaným nedostatkem použití speciálně fixovaných těl je, že nekrvácejí. Považujeme to za výhodu právě u mladých lékařů, kde praxe v topografické orientaci a v užívání nástrojů je základním předpokladem pro správné provedení operace v praxi.

Nákup RTG C-ramene otevře cestu využití speciálně fixovaných těl v traumatologii a intervenční radiologii. Ukazuje se, že základní RTG je neustále dostatečným zdrojem informací při traumatologických operacích (12, 13). RTG C-rameno v kombinaci s endoskopem mohou ukázat cestu k ošetření obtíží, které dosud nebyly léčeny z hlediska nedostatečné morfologické znalosti (14). Data získaná při simulacích v této oblasti budou velmi žádaná v oblasti biomechanického výzkumu (15, 16).

V budoucnu se otevírají možnosti pro testování nejnovějších přístupů v ošetření pacientů miniinvazivní cestou, stejně jako výzkum souvztažností poranění orgánů a skeletu při traumatech různého stupně (17, 18). Ve spolupráci se zahraničními pracovišti plánujeme vybudovat prestižní síť pracovišť pro výuku miniinvazivních metod.

Na otázku z názvu práce můžeme odpovědět, že pracoviště vytvořené Dr. Báčou a spolupracovníky při Ústavu anatomie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze představuje podle našeho názoru strop v možnostech praktické výuky na kadaverech a tvoří plynulý přechod mezi teoretickou přípravou lékaře a jeho prvním léčebným výkonem.

LITERATURA

1. **Báča, V., Doubková, A., Kachlík, D. et al.:** Edukační centrum pro anatomii a endoskopii. Endoskopie, 2005, 1, s. 6–8.
2. **Thiel, W.:** Die Konservierung ganzer Leichen in naturlichen Farben. Ann. Anat., 1992, 174, s. 185–195.
3. **Grechenig, W., Fellinger, M., Fankhauser, F. et al.:** The Graz learning and training model for arthroscopic surgery. Surg. Radiol. Anat., 1999, 21, s. 347–350.
4. **Meyer, R. D., Tamaparalli, J. R., Lemons, J. E.:** Arthroscopy training using a „blackbox" technique. Arthroscopy, 1993, 9, s. 338–340.
5. **Báča, V., Doubková, A., Kachlík, D. et al.:** Možnosti výuky endoskopií v Edukačním centru pro anatomii a endoskopii Anatomického ústavu 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, Miniinv. Chir. Endoskop. Chir. Súč., 2006, 1, s. 20–23.
6. **Báča, V., Doubková, A., Kachlík, D. et al.:** Možnosti výuky artroskopií v Edukačním centru pro anatomii a endoskopii (ECAE) při Ústavu anatomie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze. Acta Chir. Otop. Traum. Čech., 2006, 5, s. 356–358.
7. **Kachlík, D., Báča, V., Bozděchová, I. et al.:** Anatomical terminology and nomenclature: past, presence and highlights. Surg. Rad. Anat., 2008, doi:10.1007/s00276-008-0357-y.
8. **Báča, V., Škubal, J., Stingl, J.:** Správnost užívání anatomické nomenklatury ve vybraných českých odborných časopisech. Rozhl. Chir., 1999, 11, s. 551–555.
9. **Kachlík, D., Bozděchová, I., Čech, P. et al.:** Deset let nového anatomického názvosloví. Čas. Lék. čes., 2008, 5, s. 287–294.
10. **Otčenášek, M., Krofta, L., Grill, R. et al.:** Porodní poranění puborektálního svalu – sledování pomocí 3D ultrazvuku. Čes. Gynek., 2006, 4, s. 318–322.
11. **Otčenášek, M., Báča, V., Krofta, L. et al.:** Endopelvic fascia in women: shape and relation to parietal pelvic structures. Obstet. Gynecol., 2008, 3, s. 622–630.
12. **Chmelová, J., Mrázková, D., Džupa, V. et al.:** Význam klasického rentgenového snímku při poranění pánve v době moderní CT diagnostiky. Acta Chir. orthop. Traum. Čech., 2006, 6, s. 394–399.
13. **Pavelka, T., Džupa, V., Štulík, J. et al.:** Výsledky operační léčby nestabilního poranění pánevního kruhu, Acta Chir. Orthop. Traum. Čech., 2007, 1, s. 19–28.
14. **Kachlík, D., Báča, V., Čepelík, M. et al.:** Clinical anatomy of the retrocalcaneal bursa. Surg. Rad. Anat., 2008, 4, s. 347–353.
15. **Báča, V., Horák, Z., Mikulenka, P. et al.:** Comparison of isotropic and orthotropic material property assignments on femoral finite element models under two loading conditions. Med. Eng. Phys., 2008, doi:10.1016/j.medengphy.2007.12.009.
16. **Hynčík, L., Nováček, V., Krakovský, I. et al.:** Deformable model of male abdomen. Eng. Mech., 2004, 6, s. 401–416.
17. **Otčenášek, M., Krofta, L., Báča, V. et al.:** Bilateral avulsion of the puborectal muscle – MRI based 3-D reconstruction and comparison with a model of healthy nulliparous women. Ultrasound Obstet. Gynecol., 2007, 6, s. 692–696.
18. **Báča, V., Horák, Z., Otčenášek, M. et al.:** Poranenie m. levator ani pri zlomeninách pánvy – biomechanické modelovanie. In: Cigánková, V. (Ed): Biomechanické vlastnosti tkanív. Košice, Univerzita veterinárskeho lekárstva, 2008, s. 26–29.

Podporováno grantem FRVŠ 1300/2005-F3 a 2914/2003-F3, Rozvojovými a transformačními projektem MŠMT 2003-2008.

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 490

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

Rudolf Virchow – velikán lékařské vědy

Barták P.

Mezinárodně uznávaný vědec, veliký lékař, liberální politik s velice radikálními názory na zdravotní politiku Rudolf Virchow se narodil 13. října 1821 v Schivelbeinu v Pomořanech (nyní polský Swidwin). Studoval medicínu v Berlíně a velmi brzy začal publikovat studie

o embolii, trombóze, leukémii. Vyslán pruskou vládou vyšetřoval příčiny epidemie skvrnitého tyfu v Horním Prusku. Kritická zpráva z této mise mu příliš nepomohla v kariéře a není divu: „Jako přírodovědec mohu být toliko republikánem; uskutečnění požadavků přírodních zákonů, které vycházejí z lidí samotných, je možné pouze v republice," napsal svému otci v revolučním roce 1848. Následky se projevily a Virchow musel odejít z Berlína do Würzburgu. V roce 1856 se opět vrátil do Berlína jako prosektor v Charité, a to do ústavu, který sám založil, a přitom uvedl patologickou anatomii do medicíny jako vědecký základ. O dva roky později, v roce 1858 vyšlo jeho stěžejní dílo „Die Zellular-Pathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre", které shrnulo veškeré Virchowovo poznání buňky jako stavebního kamene živé hmoty. O tři roky později založil Deutsche Fortschrittpartei a stal se pruským poslancem. V Reichstagu setrval až do roku 1893, kdy už byl rektorem berlínské univerzity. Jeho 80. narozeniny slavil celý svět. A od té doby jako by se nad ním zavřela voda. Nikdo si již nevzpomněl na jeho reformátorské úsilí, kdy byl díky své „buněčné" teorii srovnáván s Karlem Marxem.

Medicína i ekonomie byly v té době dominanty i ve veřejné medicíně a sociální spravedlnosti. Marxova nadhodnota a třídní boj a Virchowova „buněčnost" a radikální zdravotní politika byly dvě paralely ve veřejném životě. Virchow pracoval s velikým úsilím na poli lékařském, ale jeho píle tím nebyla zdaleka vyčerpána. Metoda jeho vědecké i politické práce spočívala na faktech, získaných experimenty. Věřil, že právě tím se jednou stane lékařský stav hlavním nositelem lidské kultury. Politika je podle něho medicína ve velkém a medicína je politika v malém. Byl pro socialismus, který považoval za cíl svého snažení s rozumným základem, o tehdejším komunismu řekl, že je bláznovství, chce-li to všechno někdo sestavit hned (1849).

Jeho buněčná teorie se stala živoucí jednotkou – zdraví a nemoc jsou formy života. Stejně živou byla i jeho snaha, aby hlavní město Německé říše přestalo páchnout fekáliemi. Podařilo se mu prosadit odvoz odpadků a díky kanalizaci se podstatně snížila úmrtnost na choleru a na tyfus. Výčet jeho zájmů a bojů by byl velice dlouhý, nelze zapomenout na pruský zákon o trichinách (1877) a na tři nové berlínské nemocnice. Všechny tyto aktivity nevyčerpaly Virchowovu zvídavost, pracoval nejen kolem své „buňky", ale také v antropologii, etnologii a zakládal vědecké společnosti, dokonce oponoval Darwinovi, o jehož názorech nebyl docela přesvědčen.

Koncem února 1902 jel tramvají na přednášku do Geografické společnosti, při vystupování uklouzl a zlomil si krček femuru. Za sedm měsíců, 5. září zemřel. Náhle o něj svět ztratil zájem, ani jeho velký obdivovatel Vilém II. nepřijel na jeho pohřeb. Tak odešel člověk, který pro lidstvo učinil mnohem více než onen Vilém, ba více než Beethoven nebo Wagner, zůstaneme-li jen v Německu. Všechna sláva, polní tráva. Nic na věci nemění, že Virchowova „buněčná teorie" posunula přírodní vědění o celé století. Pozitivní snad bylo, že tato teorie tolik zlobila bolševiky. Ale o tom už velký Virchow nevěděl.

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

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 491

VYBRANÉ SOUHRNY

Freiesleben, S., Schou, M.

Biological treatment of ankylosing spondylitis

Ugeskr Laeger, 2008, 170, s. 2140–2145.

Biologická léčba ankylozující spondylitidy
Všechny všeobecně známé inhibitory TNF alfa (infliximab, adalimumab a etanercept) mají u ankylozující spondylitidy rapidní nástup účinku a dlouhodobý efekt. Antagonista interleukinu-1 (anakinra) byl zkoumán ve dvou otevřených studiích s částečně rozpornými výsledky. Bez ohledu na reakce spojené s infuzní aplikací a reakce lokální, které jsou vzácně klinicky významné, se infekce objevují významně častěji ve skupině s TNF-alfa inhibitory v porovnání se skupinou placebovou. Většina sledovaných infekcí byla podružná, avšak byly popsány i závažné infekce včetně TBC.

Fromer, L.

Treatment options for the relief of chronic idiopathic urticaria symptoms

South. Med. J., 2008, 101, s. 186–192.

Léčebné možnosti chronické idiopatické kopřivky
Chronická kopřivka je kožní postižení v typické podobě trvající déle než 6 týdnů. Chronická kopřivka také zahrnuje fyzikálně indukovanou formu, např. chladem, solární expozicí nebo déletrvajícím tlakem. Tyto formy se objevují asi u 25 % nemocných. Až 75 % pacientů má formu idiopatickou, kde nejsou vylučovací metodou zjištěny žádné příčinné faktory. Příznaky mohou mít značný efekt na kvalitu života nemocných. Proto by léčba měla směřovat jak na zmírnění symptomů patrných při fyzikálním vyšetření, tak na kvalitu života. V tomto přehledu jsou diskutovány přínosy a omezení některých léčebných postupů k úlevě od symptomů kopřivky pomocí H1 a H2 antagonistů, antileukotrienové terapie a kortikosteroidů. Analyzovány byly rovněž i jiné experimentální způsoby léčby – jako například imunomodulační látky, plazmaferéza, intravenózní imunoglobuliny a omalizumab.

Velayos, F. S., Sandborn, W. J.

Positioning biologic therapy for Crohn's disease and ulcerative colitis

Curr. Gastroenterol. Rep., 2007, 9, s. 521–527.

Postavení biologické léčby u Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy
V posledních desetiletích poskytlo novou efektivní terapii idiopatických střevních zánětů (IBD) zavedení biologických látek jako TNF-alfa či inhibitorů některých adhezních molekul. Poslední debaty jsou vedeny o tom, jaké by mělo být postavení těchto biologických látek v léčebné strategii, aby byla maximalizována účinnost vyvažující riziko. Tento přehled upozorňuje na postavení těchto biologických látek ve vztahu ke konvenční dosavadní terapii vedené dle schématu „step-up." Text také kriticky hodnotí narůstající data testující hypotézu, že postavení biologické léčby IBD na začátku léčebného algoritmu („top-down" strategy) vyústí v lepší výsledky v porovnání s tzv. „step-up" strategií, u které je biologická léčba užita až u pacientů, kde konvenční postupy selhávají, nebo kteří jsou steroid dependentní.

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 492

DOPISY REDAKCI

SVĚTOVÉ VYZNAMENÁNÍ ČESKÉ BIOLOGII A MEDICÍNĚ

Co je buňka, ví každý frekventant základní školy. Vědí to dokonce i tajně spolky pravičáckých i levičáckých ultra. Z těchto i mnoha dalších důvodů nás může zaujmout i to, kdo vlastně objevil, že i vyšší organismy se skládají s buněk.

O této otázce referoval již v roce 1999 New Scientist. Předně uvádí, že Hook, který popsal „buňky“ u rostlin, je nechápal jako stavební jednotku organismu, nýbrž jako kanály skrze něž proudí míza. Další poznámky činí New Scientist na základě knihy Henry Harrise: Zrození buňky. Henry Harris, regius profesor medicíny na Oxfordské universitě, není žádným nováčkem. Společně s G. Kleinem prokázal, že nádorové vlastnosti mnohých buněk mohou být potlačeny buněčnou hybridizací s buňkami normálními. Z toho vyplývá, že normální buňka obsahuje nádor potlačující geny, které byly později definovány molekulárními technikami. To snad dostatečně dokresluje vědecký profil H. Harrise. V roce 1967 jsem ho pozval na symposium o Indukci viru buněčnou asociací a potom ho navštívil v Oxfordu, kde mi poskytl několik cenných poznámek k naší práci. Tedy i s osobní zkušenosti se mohu za Henry Harrise zaručit. Podle New Scientist Harris ve své knize Zrození buňky zdůrazňuje, že nikdo z tradičních hrdinů buněčné teorie – Mattias Schleiden, Theodor Schwann a Rudolf Virchow – nezasluhuje mnoho kreditu. Vyzdvihuje skutečné (zapomenuté) zásluhy tří francouzských vědců.

V mezidobí ve Vratislavi (Breslau) opět před Schwannem Jan Evangelista Purkyně (Harris trvá na českém psaní Purkyně oproti německému Purkinje) a Gabriel Gustav Valentin si povšimli podobností mezi rostlinnými a živočišnými buňkami. Purkyně byl přesvědčen, že buňky představují primární stavební jednotku živé tkáně. Podle Purkyněho jsou pojmenovány buňky, vlákna, ale Schwann získal slávu. Harris oproti Virchowovi vyzdvihuje Poláka Roberta Remaka, který uvažoval, že buňky se množí dělením. Uzavírá, že „Purkyně a Remak byli objevitelé, ale jejich hlasy se utopily v publicitě spuštěné Schwannem a Virchowem, kteří měli dvounásobnou volební převahu („colonizers“). Je tomu i v případech jiných objevů, že pravda vypluje jako olej na vodu. Jen více takových Harrisů, kteří se asi rodí a originálně myslí jen v Britském království. Text jasných úvah z New Scientist (1999) jsem si opatřil hned po jeho publikaci. Předpokládal jsem a čekal, že jej okomentují alespoň pracovníci katedry Filozofie a historie přírodních věd na PřF UK. Nestalo se nic. Máme přece takovou katedru, ale ta se spíše zabývá pitváním „mrtvoly“ darwinismu.

Harrisovy závěry by se měly odrazit i v učebních pomůckách od základních po vysoké školy. Při známé rychlosti aktualizace učebnic k tomu dojde tak za jednu až dvě dekády. Mám ještě jeden návrh. Místo bezpředmětné obludy navržené pro Národní knihovnu, byl by daleko více uspokojivý návrh opřený třeba o strukturu Purkyňovy mozečkové buňky. Nad vstupem by se alespoň mohl skvět nápis jako: Objevitelům buněčné teorie J. E. Purkyňovi a R. Remakovi. To by byla ta správná pocta.

Jedna křišťálová perla. Na ústavní nástěnce jsem četl článek (nepamatuji se od koho), že za naše neúspěchy v pronikání do světové vědecké literatury může Jan Hus, který zavedl háčky nad některými českými písmeny. Snad by se tento výtečník mohl zamyslet nad tím, že české háčky mohou být ve světě respektovány samozřejmě jen od toho, kdo si to zaslouží.

prof. RNDr. Jan Svoboda, DrSc.
Ústav molekulární genetiky AV ČR
Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4
e-mail: svoboda@img.cas.cz

Když vlasy zešedivějí přes noc

Zcela nově bylo zjištěno, že akumulace oxidativního stresu indukuje apoptózu folikulárních melanocytů v pigmentační jednotce během senilního šedivění. Porucha dobře vybalancovaného mechanismu při oxidativním stresu (zánět, emoce) může znamenat předčasnou smrt melanocytů. Bylo to ověřeno pokusem, kde byl stres navozen hlukem a injekcemi substance P (neuropeptidový stresový mediátor) v době časného anagenu. Melano-cytovými markry byla prokázána apoptóza melanocytů i v kmenových buňkách v bulge. Ukazuje se, že existují diference v citlivosti melanocytů ve foliklu vůči stresorům, a tak některé melanocyty odumírají během anagenu. Vše ukazuje na vyšší turn-over pod stresem. Výsledky ukazují předčasné vyčerpání poolu melanocytových kmenových buněk při posílení turnoveru pigmentových prekurzorů, což je cesta k předčasným kanities (šedivění).

Literatura:

Spatz, K. R. et al.: Increased melanocyte apoptosis under stress-mediator Substance P – elucidating pathways involved in stress-induced premature graying. Experimental Dermatology, 2008, 17, s. 632–632.

P. Barták

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 493

SJEZDY

Zpráva o 157. výročním zasedání Americké lékařské asociace (AMA)

Chicago, 14.–18. června 2008

Výroční sjezdy AMA se konají každoročně, zpravidla v červnu v Chicagu, kde sídlí ústřední sekretariát AMA. Sjezdy jsou volební. Každoročně se volí tzv. president-elect, je inaugurován prezident a předchozí president se stává immediate past-prezidentem. Sjezdu se účastnilo 1200 delegátů ze všech států Unie zastupující 241 026 členů AMA (členství je dobrovolné). Navíc byli účastni zástupci různých zdravotnických organizací, které spolupracují s AMA, a konečně i pozvaní zahraniční delegáti, představitelé národních lékařských společností. Na konečném slavnostním zasedání, kdy se představuje nový prezident AMA zasednou na pódiu bývalí prezidenti AMA. Kromě nového prezidenta-elect se volí i předsedové výborů pro lékařské vzdělávání, pro zdravotní péči, pro vědu a veřejné zdravotnictví, lékařskou etiku a pro medicínské právo.

Zahraniční účastníci zastupovali lékařské společnosti Bangladéše, Brazílie, Británie, Kanady, Mexika, České republiky, Dánska, Německa, Indie, Irska, Japonska (7 delegátů), Izraele, Jižní Koreje, Thajska, Ruska. Z mezinárodních společností byli přítomni zástupci Mezinárodního Červeného kříže, Union Européenne des Médecins Spécialistes (UEMS) a World Medical Association (nynější prezident dr. J. Snaedal z Islandu a dr. O. Kloiber, generální sekretář WMA).

Slavnostní zahájení sjezdu začalo modlitbou, která byla spíše filozofickou úvahou o humanitární roli medicíny individualizované a o globální péči o lidstvo a zejména jeho vulnerabilních skupin. Následovala hymna USA. Poté byli přivítáni zahraniční účastníci, kteří měli vyhrazená místa a postupně jednotlivě povstávali, jak byli v abecedním pořadí vyvoláváni.

Hlavním řečníkem zahajovacího ceremoniálu byl dosavadní prezident AMA padesátiletý dr. Donald M. Davis. Jeho skvělý půlhodinový projev přednesený spatra, se týkal nejžhavějších problémů současného amerického zdravotnictví. Začal emotivně tím, že poděkoval za podporu zdravotnické veřejnosti i za podporu od domácích i zahraničních kolegů, kteří mu vyjadřovali sympatie a přání úzdravy z onkologického onemocnění, které bylo diagnostikováno začátkem letošního roku a léčeno chemoterapií a ozařováním. Ironicky poznamenal, že mu ošetřující lékaři dávají 5% šanci na uzdravení, ale že je pro něho určitou vzpruhou, že nejde o nulovou pravděpodobnost. Za morální podporu poděkoval své manželce a dvěma synům, které pozval k řečnickému pultu za obrovského potlesku.

„Kruh medicínského života“ charakterizoval pokroky v reprodukční medicíně, neonatologii, pediatrii, v medicíně dospívání a dospělých a nakonec v geriatrii a v medicíně v hospicích a v paliativní medicíně. Konstatoval ubývající zájem o spolkovou činnost, která se jako by přesouvá na bedra starších kolegů. Na druhé straně chválil studenty, členy AMA, kteří veřejně upozorňují na nejistou zdravotní péči u 47 milionů nepojištěných Američanů. Poznamenal, že tato skutečnost může hrát roli i při prezidentských listopadových volbách.

Jako odborník v preventivní medicíně obrátil pozornost na podporu zdravého životního stylu obecně a Američanů zvlášť. Jsou známé škodlivé nutriční zvyklosti (hamburgry, pizzy, různé sladkosti apod.). Použil názvu „toxické nutriční prostředí“ (toxic food environment). Navrhl, aby v restauracích byly kromě cen uváděny i kalorické hodnoty jídel.

Lékaři doporučují pohyb a cvičení radí a svým pacientům: Dělejte to, co vám říkám, ne to, co sám nedělám. Galén varoval: Lékaři mohou být sotva prospěšní svým pacientům, zanedbávají-li svoje vlastní zdraví. I pomalá procházka spálí nějaké kalorie. Léčba obezity musí zahrnout vědomí, že dostatek pohybu je součástí léčby (dr. Levine: Nonexercise Activity Thermogenesis – NEAT): „Mnoho z nás zapomnělo chodit.“

Další známou metlou lidstva je kouření. Mezi lékaři je už kouření celkem vzácné a doba, kdy kampaň hlásající že „většina doktorů kouří cigarety Camels“, už patří minulosti.

Dr. Davis pak poukázal na několik hlavních problémů globálních, a to zejména hladovění, epidemiologicky významné choroby (malárie, AIDS, TBC atd.), terorismus a lokální války. U lidí je dnes známo asi 1500 nemocí, z čehož až u 60 % se v etiopatogenezi uplatňují patogeny, vyskytující se napříč různých species. Během posledních tří dekád tři čtvrtiny nově se vyskytujících infekčních onemocnění u člověka bylo přeneseno od zvířat, a to za určitých vhodných environmentálních podmínek. Na výročním sjezdu AMA v roce 2007 byla schválena rezoluce č. 530, která iniciovala spolupráci mezi lidskou a veterinární medicínou. Na sjezdu byl podán návrh, aby k nim byl přiřazen environmentální faktor (ekosystém).

K plnění cílů v mezinárodním měřítku je nutné pokračovat a zintenzivnit mezinárodní spolupráci. Dr. Davis proto přivítal zahraniční delegáty. Připomněl, že AMA spolupracuje velmi úzce s World Medical Association. Prezidenty WMA byli opakovaně prezidenty AMA. Dr. Yank Coble, exprezident AMA a následovně prezident WMA byl hlavním organizátorem památné publikace „Caring physicians of the world“, která byla poprvé představena na výročním sjezdu WMA v Santiago de Chile v roce 2006. Nynějším předsedou výkonného výboru WMA je bývalý prezident AMA dr. Hill. AMA spolupracuje ovšem i s vládní Světovou zdravotnickou organizací (WHO) a ráda navazuje spolupráci s dalšími národními i mezinárodními organizacemi.

Na konci svého referátu se vrátil ke svým zkušenostem pacienta. Velmi intenzivně si uvědomil, jak důležitá je komunikace lékaře, sestry s pacientem. Přiznal, že ne vždy byly tyto komunikační zvyklosti v jeho případě povzbudivé. Poté poděkoval přítomným delegátům za podporu v prezidentské funkci a za projevy jejich přátelství.

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 494

Nepamatuji si, že bych byl někdy svědkem tak dlouhého potlesku.

Po zahájení uspořádali organizátoři recepci pro zahraniční delegáty. Měl jsem příležitost se osobně setkat s Ronem Davisem a gratulovat mu k jeho nádherné přednášce a přál jsem mu, aby se vyléčil.

Zvláštní sympozium bylo věnováno kontinuálnímu vzdělávání lékařů (CME), akreditacím pracovišť a systému kreditů. AMA přikládá CME i CPD (Continual Professional Development) mimořádný význam. Jedním z cílů je i snaha o určitou unifikaci CME, nejvhodněji sblížením stanovisek amerického systému s evropským ACCME (Accreditation Council for Continuing Medical Education). Na sympoziu byl z tohoto důvodu pozván i dr. Maillet z UEMS. V diskuzi jsem upozornil na kongres týkající se CME a CPD, který se bude konat v Praze koncem srpna 2008.

Vlastní jednání sjezdu zahrnovalo všechny aspekty amerického (i světového) zdravotnictví. Dokumenty, které dostal každý delegát, včetně zahraničních obsahovaly přes 1500 stran různých návrhů, deklarací, připomínek atd. Veškerou dokumentaci jsem nepřivezl jednak proto, že šlo o objemný a těžký balík, dále proto, že většina materiálů se týkala specifických problémů amerických, a nakonec proto, že vše vyjde po opravě po diskuzi na www.ama-assn.org.

Upozorním proto stručně jen na ty diskuze, které mne zaujaly buď odborně, nebo které se týkaly struktury a funkce AMA a které měly obecnější platnost.

Posláním AMA je, stručně řečeno, podporovat lékařskou vědu a lékařské umění a přispět k národnímu zdraví. Heslem sjezdu (které bylo vylepeno na četných místech i v centru Chicaga), bylo „Pomoc lékařům znamená pomoc pacientům“. AMA se proto snaží soustředit co nejvíce lékařů a studentů medicíny a přispět k rozumné reformě. Jejím hlavním cílem je reformovat zdravotní pojištění tak, jak to formuloval dr. Davis. Ke splnění cílů pokračuje mohutná mediální kampaň, do níž jsou zapojeni i studenti. Další program vyplývá z výzvy „Společným úsilím skončit rasové a etnické rozdíly“. Proti rozmáhajícímu se vlivu konzumace alkoholu u studentů se spojilo již 10 univerzit v 10 městech. I v tomto případě probíhá mediální kampaň. AMA iniciovala vznik nového časopisu Medicína katastrof a připravenost veřejného zdravotnictví. AMA pořádala na toto téma i kurzy, kterými prošlo již 9500 občanů. Dalším významným tématem byla bezpečnost pacientů a zejména vliv medikamentózní léčby. Vzhledem k perspektivě stárnutí občanů navrhuje AMA, aby všichni lékaři, kteří pečují o staré občany, prošli kurzy geriatrie. AMA již vydala i příslušné doporučené postupy.

AMA vydala pro studenty medicíny kapesní vydání Principy lékařské etiky s krátkou historií AMA kodexu lékařské etiky. AMA spolupracuje v této problematice úzce s etickou komisí WMA.

Zdokonalování klinické praxe (obecně) má na starosti AMA-PCPI (Physician Consortium for Performance Improvement) a je součástí národní komise pro zajištění kvality (Quality Assurance) a organizačních výborů CME.

AMA bude i nadále hledat způsoby jak snížit zadluženost studentů, mladých lékařů a rezidentů.

AMA je hlavní organizací USA, jež se zabývá vakcinací populace (chřipka, žloutenka, meningitis, tbc a další infekční choroby). Spolupracuje s Centrem pro sledování chorob (CDC-Centres for Disease Control and Prevention).

AMA bude pokračovat ve vydávání Journal of American Medical Association (JAMA). V některých státech přestane vycházet. Obnoví se vydávání ve francouzštině.

Při zahájení sjezdu vyzval předsedající, aby si delegáti připomněli Deklaraci profesní odpovědnosti, jež byla schválena na Výročním sjezdu delegátů AMA 4. prosince 2001 v San Francisku.

DEKLARACE PROFESNÍ ODPOVĚDNOSTI

Lékařská sociální smlouva s lidstvem

Preambule

Nikdy v historii lidské civilizace nebyla tak jednoznačně svázána pohoda jednotlivce s pohodou ostatních. Pohromy a pandemie nerespektující hranice národů ve světě globálního obchodu a cestování. Války a teroristické činy se týkají nevinných stejně jako vojáků a civilní občané se stávají jejich cílem. Pokroky v medicíně a genetice jsou příslibem dobra, avšak současně mohou být prostředkem zla. Bezprecedentní možnosti těchto skutečností vyžadují soustředěné úsilí všech.

Pro nás, lékaře, je naše úsilí vázáno úctou ke společnému dědictví péče o nemocné a trpící. Po staletí plnili jednotliví lékaři tuto svoji povinnost tím, jak uplatňovali svůj um a zkušenost s oddaností, často heroickou. Dnes musí naše profese opět ztvrdit svůj závazek, tj. bojovat proti škodám na zdraví a životní pohody, způsobených přírodou a lidmi. Tyto velké hrozby lze překonat pouze společným úsilím bez ohledu na geografické a ideologické rozdíly. Lidskost je naším pacientem (Humanity is our patient).

Deklarace

1. Respekt k životu a důstojnosti každého člověka.

2. Nepodporovat nebo nepáchat zločiny proti lidskosti a tyto činy odsoudit.

3. Léčit nemocné a zraněné kompetentně, se soucitem a bez předsudků.

4. Uplatňovat svoje znalosti i zkušenosti kdykoli je to zapotřebí, i když přitom může hrozit vlastní újma.

5. Ochraňovat soukromí a důvěru těch, které ošetřujeme, a porušit jejich důvěru jen tehdy, kdyby to ohrožovalo jejich zdraví nebo bezpečí.

6. Spolupráce s kolegy s cílem objevovat, rozvinout a uplatňovat pokroky v medicíně a veřejném zdraví. Zmírnit utrpení a přispět k lidské pohodě.

7. Vzdělávat občany a politiky a upozorňovat na přítomné i budoucí hrozby pro zdraví a lidskost.

8. Obhajovat sociální, ekonomické, vzdělávací a politické změny, které mírní utrpení a přispívají k lidské pohodě.

9. Poučovat a radit těm, kteří nás budou následovat, neboť jsou budoucí zárukou našeho povolání.

10. Učiňme tento slib slavnostně, svobodně a s vědomím osobní i profesní cti.

Slavnostní zakončení Sjezdu delegátů bylo velmi impozantní s nástupem vojenské hudby, která zahrála hymnu USA a poté pochod E. Elegara, při němž nastoupili na pódium před shromáždění předchozí prezidenti členové dosavadního vedení AMA. Hlavní projev měla nová prezidentka AMA, dr. Nancy H. Nielsenová, PhD. Po slavnostní části

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 495

byl společenský večer, při němž dr. Nielsenová přijímala gratulace.

Účastnil jsem se Sjezdu delegátů AMA již několikrát. Vždy znovu a znovu obdivuji oddanost delegátů Sjezdu své profesní dobrovolné organizaci, oddanost obdobným, lidským i profesním hodnotám, soudržnosti, která není založena na povinnosti hlasovat proti svému vědomí i svědomí nýbrž na poctivosti a snad nejvíce na prostém úsměvu, ochotě pomoci a slušnosti.

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
ČLS JEP
Sokolská 31, 120 26 Praha 2
e-mail: czma@cls.cz

Practical Biobanking
Nowgen Centre, Manchester 30. června a 1. července 2008

Tentokrát nepůjde o sjezd v obvyklém smyslu toho slova, co se týká počtu účastníků, kterých bylo jen asi 30, spíše bychom tuto akci mohli označit jako konferenci nebo seminář, jehož cílem bylo seznámit účastníky se stavem, v jakém se tato problematika nachází ve Spojeném království. Příležitost ovšem dostaly i zprávy z obdobných zařízení například v Japonsku a různé aspekty vzniku a provozování těchto „celonárodních" zařízení.

Předpokládám, že něčím podobným, co by bylo lze považovat za určitý typ biobanky, se u nás zabývá mnoho pracovišť, jak diagnostických – např. v rámci skríninkových vyšetření, tak výzkumných – kdy základem řady genetických projektů je právě vytvoření potřebného souboru vzorků.

A hned při uvažování o existenci jakékoliv tuzemské biobanky zjistíme, že nám chybí pravidla, jimiž by se vznik a funkce takového „zařízení" měl řídit.

K následování vhodná doporučení jsou již sice k dispozici, uplatněná právě v případě UK DNA Banking Network, ale dosud se nenašel nikdo, kdo by se je pokusil do našich zákonů či vyhlášek implementovat. Kromě návštěvy samotné UK DNA biobanky *in situ*, s předvedením jejího provozu, která zanechala na účastnících hluboký dojem s přídechem obdivu, působil podobně i výklad o historii jejího vzniku. Nebylo sice možné předem odhadnout, zda je přednáška provázena jistou mírou stesku, či naopak pýchy. Uvedená data, alespoň u mne, vyvolala pravou tuzemskou závist. Od vytvoření záměru zřídit UK DNA Biobanku do poskytnutí finančních prostředků prý uplynuly jen dva měsíce s tím, že k vypsání personálních požadavků a jejich naplnění došlo v zápětí po tom, v době, kdy biobanka ještě fyzicky neexistovala. Od začátku do konce včetně zahájení výstavby netrvala celá záležitost více než rok.

UK DNA Biobanka nesbírá, jak by se podle názvu dalo soudit, pouze vzorky DNA, ale i další materiály – např. plazmu a sérum. Pochopitelně obsahuje i klinické údaje o dárcích, kteří jsou tříděni (sbíráni) na základě jejich onemocnění. Není třeba zdůrazňovat, že odběry se provádějí s jejich souhlasem. Plánovaná kapacita je 14 milionů vzorků a její teplotní režim je založen na tekutém dusíku. Vzorky DNA uchovává při teplotě -80 °C, vzorky tkání přímo v nádobách s tekutým dusíkem. Na rozdíl od biobank, které uchovávají vzorky DNA při -20 °C, musela se UK DNA Biobanka , která je plně automatizovaná, vypořádat s problémem vzdušné vlhkosti tím (ta použití automatů při teplotě -80 °C komplikuje), že zavedla velice účinné vysoušení vzduchu. Aby odstranila náklady spojené s izolací DNA z celé krve, provádí separaci bílých krvinek a náklady spojené s izolací omezuje na vzorky určené k dalším analýzám. Izolací bílých krvinek se sice ztrácí značná část DNA, nicméně při odběrech 10 ml krve je i tak množství DNA dostatečné na to, aby je bylo možné rozdělit do mnoha ekvivalentů. Důležitým aspektem činnosti biobanky je nejen sběr vzorků v rámci sdružení řady velkých nemocničních celků v Británii a jejich uchovávání, ale biobanka je rovněž poskytuje k výzkumným účelům. O jejich poskytnutí rozhoduje na základě zájemcem dodané žádosti zvláštní komise, která hodnotí účel výzkumu, pravděpodobnost účelného využití a mimo jiné žádost konfrontuje s dostupnými literárními údaji.

Za jednu z hlavních výhod takovéto centrální biobanky je považována standardizace zaručující vysokou neustále monitorovanou kvalitu uchovávaných vzorků a šíře poskytovaných služeb. V dnešní době, která se začíná zajímat i o situace s poměrně nízkou heritabilitou, jsou soubory s velkým množstvím porovnávaných vzorků pro statistické vyhodnocení absolutně nezbytné.

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

Výroční schůze Britské lékařské asociace (BMA)
Edinburgh, 5.–9. července 2008

Výroční sjezdy Britské lékařské asociace (BMA) jsou každoroční významná setkání delegátů ze všech hrabství Velké Británie a zahraničních hostů. Letošní sjezd se konal v Edinburghu. Sjezdu se účastnilo zhruba 400 delegátů. Ze zahraničních účastníků byli pozváni zástupci lékařských společností Austrálie, Kanady, Číny, České republiky, Dánska, Finska, SRN, Ghany, Indie, Malajsie, Malty, Nového Zélandu, Norska, Srí Lanky, USA. Dále byl přítomen předseda Commonwealth Medical Association a zástupce výboru evropských lékařů.

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 496

Sjezd měl vysokou odbornou i společenskou úroveň. Zahájil ho předseda výboru BMA, dr. Hamish Meldrum, který ve 20minutovém projevu přednesl hlavní aktuální problémy britského zdravotnictví. Za hlavní úkoly vytýčil nestranickost BMA, podporu práce praktických lékařů, omezení komercializace medicíny, napojení BMA na univerzity a podporu výzkumu. Kritizoval skepticismus, cynismus a někdy nevhodný vztah mezi samotnými lékaři i mezi zdravotníky a pacienty, zejména staršími. Národní zdravotní služba pracuje dobře a opět zdůraznil nezbytnost omezení komerčních tendencí. Ve veřejném zdravotnictví jsou prioritami omezování kouření a jeho propagace a alkohol, zejména u mladých, a obezita. BMA musí odpovídat moderním vědeckým i etickým trendům. BMA chce spolupracovat se zahraničními společnostmi.

Z odborného hlediska byly diskutovány i některé problémy, kterými se zabývá i ČLS JEP, a to zejména postgraduálním a kontinuálním vzděláváním, odbornými i etickými problémy starších pacientů, veřejným zdravotnictvím, klimatem, životním stylem. V diskuzi jsem upozornil na naše aktivity zejména, pokud jde o kouření.

Program sjezdu, agenda a návrhy byly shrnuty do publikace, jež je k dispozici v sekretariátu ČLS JEP.

Významnou součástí sjezdu bylo uvedení do funkce nového prezidenta BMA. Stal se jím profesor Sir Kenneth Calman, který, jako každý předchozí prezident, zastupuje královskou rodinu. Medaili dr. Calmanovi předala dosavadní prezidentka BMA, prof. Parveen Kumarová, která za svoji práci pro BMA byla odměněna Zlatou medailí BMA. Prof. Calman je chirurg, onkolog, bývalý děkan Postgraduate Medicine v Glasgow. V současnosti je členem správní rady Nadace Nuffield pro bioetiku a prezidentem Ústavu pro etiku. Ve své inaugurační přednášce promítal různé humorné scény z medicíny všech oborů. Čerpal ze své knihy o humoru v medicíně.

Na závěr sjezdu byli slavnostně představeni zahraniční delegáti, kteří jednotlivě blahopřáli novému prezidentovi.

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
ČLS JEP
Sokolská 31, 120 26 Praha 2
e-mail: czma@cls.cz

ZPRÁVY

DÝCHÁNÍ – PODMÍNKA ŽIVOTA

Česká lékařská akademie si Vás dovoluje pozvat na II. mezioborový lékařský kongres DÝCHÁNÍ – PODMÍNKA ŽIVOTA pořádaný ve dnech 27.–29. 11. 2008 v Grandhotelu Pupp v Karlových Varech.

Kongres pořádá Česká lékařská akademie o. s. ve spolupráci s předními českými odborníky z oblasti pneumologie, alergologie a dalších souvisejících oborů. Jeho smyslem je získat nové poznatky v problematice dušnosti se zaměřením na praxi z pohledu různých medicínských oborů. Kongres bude ohodnocen body v rámci systému vzdělávání lékařů (ČLK).

PŘÍPRAVNÝ VÝBOR: MUDr. Petr Čáp, PhD., Petra Horáková, Mgr. Jaroslav Hořejší, MUDr. Hana Kurzová, prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc., prof. MUDr. Pavel Pafko, DrSc., Jiří Strejček, doc. MUDr. Milan Teřl.

KONGRESOVÝ POPLATEK: 800 Kč (400 Kč doprovod) při úhradě do 31. 10. 2008, 1000 Kč při úhradě na místě. Poplatek lze hradit na bankovní účet 193702067/0300 (variabilním symbolem je datum narození ve tvaru DDMMRRRR) nebo v hotovosti v kanceláři ČLA.

PŘIHLÁŠKY: Lze se hlásit do 31. 10. 2008 na www.medical-academy.cz/kongres

PROGRAM

1. SEKCE: Obstrukční choroby plic
2. SEKCE: Infekce dolních dýchacích cest

Samostatná přednáška – prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.: TBC dnes

3. SEKCE: Chronický kašel
4. SEKCE: Odvykání kouření
5. SEKCE: Dušnost v ordinaci praktického lékaře
6. SEKCE: Inhalační techniky
7. SEKCE: Invazivní medicína
8. SEKCE: Funkční vyšetřování

(*pam*)

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 497

OSOBNÍ ZPRÁVY

PROF. MUDr. VLADIMÍR PACOVSKÝ DrSc. – 80. LET

Koncem června proběhla v posluchárně a v Charvátově sále III. interní kliniky 1. LF UK a VFN oslava významného životního jubilea prof. MUDr. Vladimíra Pacovského, DrSc. Za účasti mnoha hostů byly připomenuty zásluhy pana profesora o III. interní kliniku, 1. lékařskou fakultu, Všeobecnou fakultní nemocnici a o Karlovu univerzitu, také o českou internu, gerontologii a ošetřovatelství. Z rukou děkana fakulty prof. MUDr. Tomáše Zimy, DrSc., ředitele nemocnice MUDr. Jana Břízy, CSc., MBA a z rukou prorektora prof. MUDr. Jana Škrhy, DrSc. obdržel pan profesor Pacovský významná ocenění své práce.

Prof. Pacovský se narodil se 22. července 1928 v Praze, maturoval v roce 1947 v Ústí nad Labem na reálném gymnáziu. Promoval 15. prosince 1952 na lékařské fakultě UK v Praze a nastoupil na III. interní kliniku VFN, kde pracuje dosud.

Kandidátskou práci na téma „Štítná žláza a ledviny“ obhájil ve 30 letech v roce 1958 (vyšla pak jako monografie v Thomayerově sbírce). Byla to jedna z prvních obhajob kandidatury na FVL UK.

Docentem se stal 1. července 1963 po obhájení habilitační práce „Metabolické tubulární syndromy“. V roce 1966 vyšla i anglicky.

K 1. lednu 1969 byl jmenován profesorem vnitřního lékařství. Dále se stal členem korespondentem a akademikem ČSAV a předsedou kolegia lékařských věd ČSAV v letech 1987–1989.

Od 1. října 1970 do 1. října 1990 přednostou III. interní kliniky 1. LF UK a VFN. Od roku 1985 byl děkanem FVL UK a ve funkci byl akademickým senátem potvrzen až do 30. září 1990 – tedy do konce řádného funkčního období. Od 1. září 1980 byl 5 let prorektorem Karlovy Univerzity.

Byl dlouho předsedou Internistické společnosti ČLS JEP, je autorem moderní učebnice vnitřního lékařství. Významně se zasloužil o vznik gerontologie a geriatrie jako samostatného oboru u nás a podobně se rovněž zasloužil o realizaci vysokoškolského studia ošetřovatelství u nás a o vznik tzv. univerzit 3. věku. Do důchodu odešel pan profesor 31. března 2003. Na klinice je však každý týden. Účastní se velkých vizit. Nevydrží nic nedělat a letos s primářem III. interní kliniky Petrem Suchardou vydali například další hezkou knížku o terminologii medicíny. Publikoval stovky článků a kolem 20 monografií. Má mnoho ocenění univerzitních, akademických i státních, českých i zahraničních.

Pan profesor má mnoho žáků – patří k nim celá současná III. interní klinika a mimo kliniku například prof. K. Horký, prof. F. Kőlbel, doc. J. Neuwirth, doc. J. Musilová, prof. M. Aschermann, doc. J. Hrba, doc. M. Staňková, prof. H. Haškovcová, či doc. J. Šimek. Všichni jsme jeho žáky i v oblasti řízení. Pan profesor je velký manažer a možná se jeho manažerské schopnosti dodnes trochu promítají do toho, jak je vedena III. interní klinika, 1. lékařská fakulta a možná v něčem i Karlova univerzita.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2

MUDr. HANA VRBOVÁ, CSc. JUBILUJE

Nejstarší žijící žačka prof. MUDr. Josefa Charváta – as. MUDr. Hana Vrbová, CSc. oslavila dne 28. června 2008 své osmdesáté narozeniny. Narodila se v Týně nad Vltavou, ale již od dětství žila v Praze a promovala v roce 1952 na FVLU. Nejprve nastoupila do nemocnice v Jindřichově Hradci, kde složila atestaci 1. stupně z vnitřního lékařství a pracovala krátce i jako obvodní lékař v Kardašově Řečici. Dne 1. října 1956 nastoupila na III. interní kliniku jako vědecký aspirant a jejím školitelem byl osobně profesor Charvát. V roce 1962 ohájila kandidátskou práci s názvem „Thyreoadrenální vztahy“.

V roce 1962 složila 2. atestaci z interny a v roce 1963 se stala odbornou asistentkou. Na III. interní klinice pracovala až do roku 1997. Za paní asistentkou jsou desítky let zdravotnické a pedagogické práce na 1. lékařské fakultě a ve Všeobecné fakultní nemocnici. Její činnost vyvrcholila ve 3 oblastech:

Snad nikdo u nás se tak podrobně nezabýval pedagogikou medicíny – resp. didaktikou vnitřního lékařství jako ona. V řadě prací sledovala, s jakými diagnózami se medik při výuce setká a sledovala motivaci studentů, což vedlo až k realizaci povinně volitelného předmětu prvního ročníku „Klinická komunikace“. V něm studenty poprvé seznamovala s klinickou medicínou a vyučovala předmět prakticky sama nejen v české, ale i v anglické paralelce.

Paní asistentka spoluzaložila po roce 1990 etickou komisi 1. LF a VFN. Dlouhá léta byla i její předsedkyní. Položila tak základ novým moderním normám etiky vědy, které u nás vznikaly. Zabývala se problematikou etických komisí obecně. K dalším zásluhám paní asistentky patří podrobné sepsání bibliografie profesora Charváta a její publikování ve Sborníku lékařském. V redakční radě tohoto časopisu byla MUDr. Hana Vrbová dlouhá léta již od roku 1967. Její seznam prací začíná tématy endokrinologickými, kde byl spoluautorem prof. Charvát, pokračuje například pracemi etickými, kde spoluautorem byl např. počátkem 80. let prof. T. Halík, pokračuje přes práce pedagogické, všeobecně internistické, věnované počítačům a končí znovu problematikou etickou a gerontologickou.

Paní asistentka je stále publikačně aktivní – každoročně přednese a publikuje na odborných fórech několik sdělení. V posledním roce publikovala například o tématech: biopsychosociální problematika starších lidí, etika ekonomiky ve veřejných službách, profesní kariéra 3. věku či ochrana starších občanů. Rozsah jejích aktivit je zcela neobvyklý.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
U Nemocnice 2
128 00 Praha 2

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 498

PROFESOR MUDr. JAN DVOŘÁČEK, DrSc. SE DOŽÍVÁ 65 LET

Jubilant se narodil 20. září 1943 v Praze v rodině železničáře. Odtud pochází jeho náklonnost k mašinkám. Již jako dítě snil o tom, že bude jednou přednostou stanice. To se mu sice nesplnilo, ale zato se stal přednostou Urologické kliniky (těžko soudit, co je dnes lepší). Maturoval v roce 1960 v Praze a zapsal se na Fakultu všeobecného lékařství UK. Promoval 7. července 1966. Jeden rok prodělal základní vojenskou službu a potom, jak bylo tehdy zvykem pro nevyvolené, začínal v okresní nemocnici v Čáslavi na chirurgickém oddělení jako sekundární lékař. V letech 1969–1973 pracoval jako civilní zaměstnanec na urologickém oddělení ÚVN v Praze. V roce 1973 nastoupil na urologické oddělení II. chirurgické kliniky Fakulty všeobecného lékařství jako sekundární lékař k profesoru E. Hradcovi. Tam mu byla svěřena převážně péče o dětské pacienty a v roce 1976 po otevření samostatné Urologické kliniky jej profesor E. Hradec ustanovil ordinářem dětského urologického oddělení téže kliniky, které vedl až do roku 1996, kdy se stal přednostou Urologické kliniky 1. LF UK v Praze a přednostou katedry urologie IPVZ, a přešel tak od dětských plenek k „dospělákům“. Nicméně, dětská urologie, ve které tak vynikl, zůstala i nadále jeho koníčkem. Po stránce specializační to byla v roce 1969 atestace I. stupně z chirurgie, 1973 atestace z urologie (tehdy nástavba), 1987 obhájil kandidaturu (CSc.) na téma Megauretery u dětí. V roce 1989 byl jmenován docentem, v roce 1992 obhájil doktorskou práci (DrSc.) vynikající monografií Megaureters by Children, za kterou dostal v roce 1991 cenu prezidia Československé lékařské společnosti J. Ev. Purkyně. V roce 1994 byl jmenován profesorem pro obor urologie a v roce 1996 obdržel odbornost dětského urologa. V roce 1999 byl jmenován předsedou vědecké rady MZd ČR. Po „sametové“ revoluci byl konečně připuštěn k aktivní účasti na společenské úrovni. V létech 1991–1997 zastával funkci vědec-

kého sekretáře ČUS (dvě období). V těchto pro nás nesnadných a pionýrských porevolučních letech navazování kontaktů se západní urologií to byl zejména profesor Jan Dvořáček, který se zasadil o velmi úzké styky a přátelství se zahraničními urologickými společnostmi a uznání české urologie za rovnocenného partnera. Na domácí půdě se zúčastňuje aktivně všech urologických sympozií a kongresů. V roce 1996 byl prezidentem Mezinárodního urologického sympozia v Praze (u příležitosti 20. výročí otevření Urologické kliniky), 1998 prezidentem 12. kongresu ČUS a SUS s mezinárodní účastí v Praze. Je zakladatelem a prezidentem již pěti Zimních urologických sympozií ve Špindlerově Mlýně (1999, 2001, 2003, 2005, 2007). V roce 2005 byl prezidentem kongresu ČUS s mezinárodní účastí v Praze (u příležitosti 30. výročí založení Urologické kliniky). V červnu tohoto roku zorganizoval v Praze významné mezinárodní setkání 2nd Annual European Perspectives in Urologic Oncology. Profesor Jan Dvořáček je dnes známou a uznávanou osobností v evropské i světové urologii. Není takřka významného sympozia nebo kongresu kdekoliv ve světě, kam by nebyl zván jako moderátor a přednášející. Je nám příkladem svojí pracovitostí, houževnatostí a pílí. Je neobyčejně literárně plodný, je autorem nebo spoluautorem více jak 290 publikací, 2 skript urologie pro posluchače medicíny (1997 a 1999), prvním autorem a iniciátorem třídílné Urologie (1998), za kterou dostal cenu rektora UK, cenu Josefa Hlávky a cenu ředitele IPVZ. Je autorem Urologie praktického lékaře (2000), kapitol v četných monografiích (Cytologie moči 1999, Rekonstruktivní urologie 1999, Akutní stavy v medicíně 2000), prvním autorem monografie Urologická onkologie (2005).

V roce 1992 se stal spoluzakladatelem Nadace Lucie a je předsedou její správní rady (nyní Nadační fond Lucie). Profesor Jan Dvořáček byl za své zásluhy jmenován čestným členem SUS a Vereinigung der Mitteldeutschen Urologen. V roce 2000 obdržel Pamětní medaili Rektora UK a děkana 1. LF UK u příležitosti 650. výročí založení Karlovy univerzity. V roce 2008 získal mimořádné ocenění ve formě čestného členství Evropské urologické společnosti. Na klinice vystupuje profesor Dvořáček jako přísný, ale kolegiální a velmi schopný přednosta, učitel, operatér a manažer. Patří mezi ty opravdu „silné“ osobnosti. Za jeho vedení doznala klinika rozmachu po stránce technického vybavení a pokračuje dále v držení kroku s celosvětovou úrovní a je i nadále na špičce české urologie. Je úctyhodné, co všechno dovede „náš“profesor pro svoji kliniku „vydupat“.

Milý Honzo, vážený stařešino (o tom, že jsi dosáhl již „požehnaného“ věku svědčí i ta skutečnost, že jsi majitelem úctyhodného počtu – 6 – zdárných vnoučat, což je jistě zásluhou Tvých ve všem plodných genů). Přejeme Ti nadále hodně zdraví, elánu a pevných nervů. Přejeme Ti také, abys již konečně našel více chvilek pro odpočinek a toulky se svým věrným Beníkem a flintou. Pevné zdraví, pevnou ruku při operaci i lovu a hodně loveckých zážitků a úspěchů.

Ad multos annos!

Radko a spolupracovníci
z Urologické kliniky
1. LF UK a VFN v Praze

doc. MUDr. Radko Petřík, CSc.
128 08 Praha 2, Ke Karlovu 6

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 499

ZPRÁVY

XVIII. ČESKO-SLOVENSKÝ KONGRES

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně pořádá 22. října 2008 ve spolupráci se Společností infekčního lékařství ČLS JEP, Společností všeobecného lékařství ČLS JEP, Slovenskou lekárskou spoločnosťí na Výstavišti v Brně v pavilonu Rotunda XVIII. ČESKO-SLOVENSKÝ KONGRES s názvem Nebezpečné infekce – prevence a systémová řešení ve spolupráci s praktickým lékařem.

Kongres se koná v rámci mezinárodní výstavy Medical Fair Brno Central Europe 2008.

Tematika kongresu je rozdělena do dvou částí. V první části bude jednáno o zdravotních rizicích při cestách do ciziny a přenosu vysoce nebezpečných nákaz (malárie, protozoární nákazy, nákazy červy, hemoragické horečky) i o opatřeních preventivních a léčebných. Ve druhé části bude hlavním tématem chřipka (včetně ptačí chřipky), prevence a léčba i připravenost na pandemii.

Jde o vysoce aktuální problematiku a autoři přednášek jsou renomovaní odborníci z oboru cestovní medicíny a infektologie.

Součástí kongresu bude výstava odborných firem. Informace o podmínkách účasti poskytne sekretariát kongresu:

AMCA, spol. s r.o.
Academic and Medical Conference Agency
Újezd 40, 118 01 Praha 1
tel.: +420 257 007 629, fax: +420 257 007 622, mobil: +420 731 496 060
e-mail: amca@amca.cz
www.cls.cz

REGISTRACE

– on-line registrace na www.cls.cz,

– zasláním přiložené přihlášky faxem, e-mailem nebo poštou na adresu sekretariátu spolu s kopií dokladu o zaplacení (výpisu z účtu, příkazu k úhradě, ústřižku složenky).

Registrační poplatek zahrnuje: účast na vědeckém programu a doprovodné výstavě firem, tiskové materiály, občerstvení během kávových přestávek, oběd, vstupenku na výstavu Medical Fair, DPH.

Kongres má postgraduální charakter a je garantován ČLK jako akce kontinuálního vzdělávání.

Lékaři a sestry obdrží potvrzení o účasti s příslušným počtem kreditů jednotlivých profesních organizací (ČLK, ČAS).

UBYTOVÁNÍ

Informace o možnostech ubytování v Brně naleznete na webových stránkách kongresu www.cls.cz.

PŘEDBĚŽNÝ PROGRAM

BLOK I – Cestovní medicína a možnost importu nebezpečné nákazy

1. Cestování do zahraničí a možnost importu vysoce nebezpečné nákazy
Ladislav Machala, Infekční klinika IPVZ, FN Na Bulovce, Praha

2. Malárie
Zdena Manďáková, Infekční klinika IPVZ, FN Na Bulovce, Praha

3. Import protozoárních nákaz
František Stejskal, III. klinika infekčních a tropických nemocí 1. LF a FNB, Praha

4. Import nákaz způsobených červy
Libuše Kolářová, Katedra mikrobiologie IPVZ/Ústav lékařské mikrobiologie FNKV, Praha

5. Hemoragické horečky
Ladislav Machala, Infekční klinika IPVZ, FN Na Bulovce, Praha

6. Zkušenosti lékaře v rozvojových zemích
Katarína Holečková, Klinika infektológie a geografickej medicíny/FNsP Bratislava

7. Jihočeský model reakce na import vysoce nebezpečné nákazy
Václav Chmelík, Infekční odd. Nemocnice České Budějovice, a.s.

8. Centrum pro izolaci a léčbu vysoce nebezpečných nákaz ve FNB
Hana Roháčová, Infekční klinika FN Na Bulovce, Praha

BLOK II – Možnost vzniku pandemie chřipky a protiepidemická opatření

9. Informace o nové nemocnici, kterou buduje armáda v Centru biologické ochrany v Těchoníně a která bude nejbezpečnějším infekčním oddělením v České republice

10. Klinický průběh a komplikace chřipky
Vilma Marešová, I. infekční klinika 2. LF UK, FN Na Bulovce, Praha

11. Úmrtnost v souvislosti se sezonní chřipkou
Jan Kynčl, Státní zdravotní ústav, Praha

12. Ptačí chřipka
Helena Jiřincová, Státní zdravotní ústav, Praha

13. Pandemické vakcíny – současnost a budoucnost
Martina Havlíčková, Státní zdravotní ústav, Praha

14. Pandemická připravenost nemocnice
Václav Chmelík, Infekční oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

ÚSPĚŠNÝCH 15 LET V ČELE LÉKAŘSKÉ POSUDKOVÉ SLUŽBY

V červnu letošního roku dosáhla lékařská posudková služba České republiky významného uznání své prestiže pořádáním kongresu EUMASS (European Union of Medicine in Assurance and Social Security) v Praze. Je to významný mezník na cestě, kterou pod vedením MUDr. Ljiljany Bojičové urazila lékařská posudková služba od svého vzniku v roce 1993.

Jen krátké připomenutí: V době ustavení lékařské posudkové služby jako součásti rezortu práce a sociálních věcí a začlenění všech posudkových lékařů do tohoto rezortu, i těch, kteří dříve byli součástí zdravotnických zařízení, do jedné struktury, byla lékařská posudková služba brána laickou i odbornou veřejností jako opomíjený a nevýznamný obor medicíny. Bylo velkým štěstím pro další vývoj, že se do čela lékařské posudkové služby na České správě sociálního zabezpečení, ve které byla v době vzniku této služby zařazena naprostá většina posudkových lékařů z České republiky, dostala právě MUDr. Ljiljana Bojičová, která přes nejrůznější úskalí a překážky, ke kterým patří jak nepochopení, tak i nepřejícnost, závist a zášť, dosáhla svým mnohaletým úsilím uznání postavení českých posudkových lékařů jak na domácí scéně, tak i v mezinárodním měřítku. Za 15 let existence se změnila i organizační struktura lékařské posudkové služby ČSSZ (dále jen LPS ČSSZ). Z roztříštěného souboru posudkových lékařů začleněných do lokálních struktur Okresních správ sociálního zabezpečení se stal jednotný, efektivně fungující, vysoce odborný, specializovaný útvar s vertikálním řízením a jasně stanovenými kompetencemi. Dnes již nikdo nezpochybňuje důležitost posudkové činnosti a její dopad na ekonomiku, oprávněnost existence posudkových lékařů a jejich odbornou úroveň, což ocenila i Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, která v říjnu 2007 udělila MUDr. Bojičové čestnou medaili J. E. Purkyně za mnohaletou práci pro rozvoj oboru posudkové lékařství.

Všichni si uvědomujeme, s jakým osobním nasazením v uplynulých letech řídila MUDr. L. Bojičová LPS ČSSZ, bez nějž by se rozhodně nepodařilo tak hladce zvládnout např. přechod na diametrálně odlišný

CLC 9-08 1.9.2008 8:29 Str. 500

způsob posuzování invalidity a nástup zcela nového posuzování pro nově koncipované dávky státní sociální podpory v roce 1996, opakované nárůsty počtu žádostí o posouzení při každé změně legislativy, ať už se týkaly změny průkazek mimořádných výhod nebo změny ve finančním plnění zvýšení důchodu pro bezmocnost a nakonec i oddělení posuzování pro tzv. nepojistné systémy a vznik posudkové služby na úřadech práce, a to vše při neustále se snižujícím počtu posudkových lékařů.

Konání XVII. kongresu EUMASS od 5. do 7. června 2008 v Praze bylo mezinárodním oceněním přínosu MUDr. Bojičové pro postavení posudkového lékařství, a to nejen u nás, ale i v jiných evropských zemích. Nejlépe to vystihl ve svém příspěvku Dr. Hans-Werner Pfeifer z Německa, který nazval MUDr. Bojičovou „matkou posudkového lékařství v České republice“. Její práci na mezinárodním poli

L. BOJIČOVÁ

ocenila tato organizace před dvěma lety zvolením MUDr. Bojičové do funkce viceprezidentkyEUMASS.

Je nám líto, že se MUDr. Ljiljana Bojičová rozhodla skončit ve funkci vrchní ředitelky LPS ČSSZ v době, kdy bychom její elán, pracovní nasazení, odborné, řídící a zejména lidské kvality potřebovali. Přes mnohé nabídky na působení v zahraničí chce zůstat i nadále v kontaktu s českou lékařskou posudkovou službou z pozice poradkyně ředitelky ČSSZ a v neposlední řadě i předsedkyně odborné Společnosti lékařů sociálního zabezpečení ČLS JEP.

MUDr. Ljiljana Bojičová si po svém nástupu do ČSSZ vytýčila jako svůj cíl dosažení toho, aby se lékařská posudková služba stala vysoce odbornou, efektivně fungující a moderně organizovanou složkou v systému sociálního zabezpečení. Toho se jí beze zbytku podařilo dosáhnout a my všichni, kteří jsme se alespoň malou měrou na dosažení tohoto cíle podíleli, bychom jí touto cestou chtěli poděkovat za to, že jsme mohli patřit do jejího týmu.

Za SLSZ ČLS JEP
MUDr. Radomír Kučera, místopředseda

INTERNETOVÁ UČEBNA PRO NELÉKAŘSKÉ ZDRAVOTNICKÉ PROFESE

Dne 14. července 2008 byla spuštěna internetová učebna pod názvem E-Univerzita pro nelékařské zdravotnické profese. E-Univerzita nabízí e-learningové kurzy nejen pro zdravotní sestry a porodní asistentky, ale i pro fyzioterapeuty, zdravotnické laboranty, ergoterapeuty, zdravotnické záchranáře, nutriční terapeuty, zdravotně sociální pracovníky, radiologické asistenty a další zdravotnické profese. E-Univerzita je otevřena 24 hodin denně, sedm dní v týdnu a nabízí možnost studovat v čase, který vám vyhovuje, pohodlně, z domova či práce a tempem, které si zvolíte. E-Univerzita chce nabídnout širokou škálu odborných modulů/kurzů, jenž jsou/budou koncipovány tak, aby adekvátně reflektovaly na požadavky a trendy v oboru ošetřovatelství, fyzioterapie, ergoterapie, radiodiagnostiky, radioterapie, gynekologie a porodnictví a intenzivní medicíny. Všechny kurzy jsou/budou ohodnoceny kreditními body v souladu s vyhláškovou 423/2004. Sb. Podporu tomuto typu vzdělávání vyjádřily téměř všechny profesní organizace sdružující nelékařské zdravotnické profese. Pokyny jak studovat v naší E-Univerzitě jsou detailně popsány na statických stránkách naší společnosti (www.euniverzita.eu) v rubrice „Informace o studiu v E-Univerzitě“ nebo na titulní straně učebny (http://kurzy.euniverzita.eu) v rubrice „Pokyny ke studiu“.

V případě, že budete mít jakékoliv dotazy či budete potřebovat ujasnit některé skutečnosti vztahující se k e-learningovým kurzům, kontaktujte naše studijní oddělení na e-mailové adrese: studijni.oddeleni@euniverzita.eu.

Doufáme, že vás naše nabídka osloví a E-Univerzita vám do budoucna přinese nejen kreditní body, ale i spoustu zajímavých informací z oboru a bude pro vás vhodnou alternativou pro naplňování povinnosti celoživotně se vzdělávat.

Dita Vlasáková
Mlýnský 97, 435 42 Litvínov 8

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

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 501

SLAVNOSTNÍ SEMINÁŘ ENDOKRINOLOGICKÉHO ÚSTAVU A SUBKATEDRY ENDOKRINOLOGIE IPVZ

Ke 100. výročí narození doc. MUDr. Karla Šilinka, zakladatele Endokrinologického ústavu v Praze, se bude 10. října 2008 (pátek) ve 13.30–15 hodin konat v posluchárně kláštera Římské unie sv. Voršily (Národní tř. 8, Praha 1) slavnostní seminář Endokrinologického ústavu a Subkatedry endokrinologie IPVZ

Program:

1. prof. L. Stárka: Význam doc. K. Šilinka, zakladatele Endokrinologického ústavu, pro českou endokrinologii
2. prof. V. Zamrazil: Zásadní role doc. K. Šilinka při řešení jodového deficitu v Československu
3. doc. P. Vlček: Doc. K. Šilink – význam pro použití radionuklidů v medicíně a léčbu karcinomu štítné žlázy
4. prof. R. Hampl: Doc. K. Šilink a steroidní endokrinologie
5. doc. R. Bílek: Doc. K. Šilink a využití kybernetiky v endokrinologii
6. doc. V. Hainer: Odkaz doc. K. Šilinka a perspektivy Endokrinologického ústavu

(*von*)

BRNĚNSKÝ GENETICKÝ DEN

Oddělení lékařské genetiky FN Brno pořádá ve spolupráci se Společností lékařské genetiky 16. října 2008 v Kinosále FN Brno Bohunice, Jihlavská 20 Brněnský genetický den.

Hlavními tématy bude klinická genetika a genetická diagnostika, výsledky spolupráce genetických a klinických brněnských i mimobrněnských pracovišť. Budou přednesena přehledná sdělení o genetické problematice řešené na brněnských pracovištích a v rámci diskuzního odpoledne se bude hovořit o zajímavých a nedořešených případech z ambulancí pracovišť lékařské genetiky.

Akce je určena pro lékaře a všechny ostatní pracovníky, kteří se zajímají o obor klinické genetiky.

Koordinátorem celého genetického dne je prim. MUDr. Renata Gaillyová, Ph.D.

RNDr. Alexandra Oltová,
vědecký tajemník

SPOLEČNOST URGENTNÍ MEDICÍNY A MEDICÍNY KATASTROF

Cílem oboru urgentní medicína a medicína katastrof (UM a MK) je připravit lékaře pro práci na zdravotnických záchranných službách a urgentních příjmech nemocnic. Nedílnou součástí výuky je příprava frekventantů na likvidaci událostí s větším počtem postižených.

Obor UM a MK si mezi ostatními, dlouhodobě etablovanými obory, své rovnoprávné postavení teprve buduje, a to nejen v České republice, ale v celé Evropě. V České republice byl obor UM a MK ustanoven v roce 1998.

Za Výbor společnosti UM
a MK ČLS JEP
MUDr. Milana Pokorná,
vědecký sekretář

EuSEM – EUROPEAN SOCIETY FOR EMERGENCY MEDICINE

Programové prohlášení „Evropské společnosti urgentní medicíny“ o urgentní medicíně v Evropě

CO JE URGETNÍ MEDICÍNA?

Urgentní medicína je lékařská specializace, založená na znalostech a dovednostech nezbytných pro prevenci, diagnostiku a zvládnutí urgentních a emergentních příznaků nemocí a úrazů, které postihují pacienty všech věkových skupin a v celém spektru nediferencovaných somatických a duševních poruch. Je specializací, ve které je čas kritickou veličinou. Praxe urgentní medicíny zahrnuje přednemocniční a nemocniční třídění, resuscitaci, vstupní vyšetření a zvládnutí nediferencovaných urgentních a emergentních stavů až do propuštění nebo do předání do další péče jiného lékaře nebo zdravotníka. Zahrnuje též vývoj systémů přednemocničních a nemocničních záchranných služeb.

CO JE EVROPSKÁ SPOLEČNOST URGENTNÍ MEDICÍNY (EuSEM)?

Evropská společnost urgentní medicíny (EuSEM) zahrnuje Federaci, která je v současné době tvořena 22 evropskými národními společnostmi urgentní medicíny a reprezentuje více než 12 000 lékařů urgentní medicíny v Evropě.

JAKÝ JE SOUČASNÝ STAV URGENTNÍ MEDICÍNY V EVROPĚ?

Urgentní medicína je v současné době uznaná jako samostatná lékařská specializace v devíti členských zemích Evropské unie (podle EU direktivy 2005/36/EC) a v některých dalších zemích EU existuje jako nástavbová specializace. Evropská společnost urgentní medicíny zastává názor, že poskytování vysoce kvalitní péče v urgentních stavech vyžaduje lékaře se specializovaným výcvikem v urgentní medicíně, neboť toto je nejefektivnější cesta (jak z klinického, tak z ekonomického pohledu), jak poskytnout vysoce kvalitní péči v kritických počátečních stadiích urgentní léčby. Proto by všechny evropské země měly usilovat o ustanovení urgentní medicíny základní lékařskou specializací.

JAKÉ JSOU PRINCIPY POLITIKY EuSEM?

Evropská společnost urgentní medicíny se snaží zajistit:

- nejvyšší kvalitu urgentní péče pro všechny pacienty
- poskytování této péče specialisty s výcvikem v urgentní medicíně
- srovnatelný standard klinické péče na urgentních příjmech v celé Evropě

K dosažení těchto cílů považuje EuSEM za potřebné následující kroky:

- evropský společný vzdělávací program, založený na kompetencích:
  - péče o pacienty,
  - medicínské znalosti,
  - komunikační, interpersonální dovednosti a dovednosti, týkající se spolupráce,
  - profesionalita, etické a legislativní otázky,
  - organizační, plánovací a manažerské dovednosti,
  - akademické aktivity – výuka a výzkum.
- vzdělávací a výcvikové programy k zajištění tohoto společného vzdělávacího programu
- systém hodnocení a přezkoušení k ověření, zda předepsané kompetence byly dosaženy
- standardy klinické péče a rozsáhlý program, hodnotící, zda je těchto standardů dosahováno
- výzkumné projekty, které by přispěly k rozvoji mezinárodních vědeckých důkazů v oboru
- zahrnutí urgentní medicíny jako klíčové součásti pregraduální lékařské výuky

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 502

JAKÝ VÝCVIK BY MĚL BÝT VYŽADOVÁN PRO PRAKTIKOVÁNÍ URGENTNÍ MEDICÍNY V EVROPĚ?

EU direktiva pro lékaře vyžaduje specializační výcvik v urgentní medicíně v minimální délce pěti let. EuSEM již publikoval evropský společný specializační vzdělávací program a v současnosti spolupracuje s Multidisciplinárním výborem lékařských specializací Evropské unie (UEMS). Výbor posuzuje revizi společného vzdělávacího programu a posuzuje principy zahrnuté v zahájení a organizaci výcvikových programů podle srovnatelných standardů na určených odděleních v celé Evropě.

SOUHRN POLITIKY EuSEM

Hlavním cílem EuSEM je zajistit co nejvyšší kvalitu urgentní péče pro pacienty. Tato péče by měla být poskytována lékaři s výcvikem v urgentní medicíně. Urgentní medicína by se měla ve všech evropských zemích stát základní lékařskou specializací, aby všichni pacienti měli přístup ke kvalitní péči v urgentních stavech.

Návrh textu Dr. David Williams, minulý prezident EuSEM

Schváleno zástupci Evropské federace národních společností 16. září 2007 na kongresu MEMC IV Sorrent, Itálie

Překlad: MUDr. Jana Šeblová, Ph.D.

PŘIPRAVOVANÉ AKCE

XV. Dostálovy dny – 10 let oboru Urgentní medicína

8.–9. 10. 2008, Hradec nad Moravicí

Dostálovy dny patří již tradičně k nejvýznamnějšímu setkání oboru UK a MK v roce. Oblibu si tato akce získala zejména tím, že se zde pravidelně setkávají lékaři zdravotnických záchranných služeb a urgentních příjmů s odborníky specializovaných pracovišť.

Bližší informace: www:urgmed.cz

SPOLEK LÉKAŘŮ V PLZNI

pracovní schůze v září 2008 se konají (pokud není uvedeno jinak) ve středu v 18 hodin v přednáškovém sále Šafránkova pavilonu, alej Svobody 31, Plzeň – Lochotín

3. ZÁŘÍ 2008

Večer Oddělení geriatrie

Předsedá: prim. MUDr. S. Kos, CSc.

1. Soukupová K.: Vizitka Geriatrického oddělení FN Plzeň (10 min)

2. Šťastná V., Soukupová K., Kučerová H.: Zamyšlení nad významem anamnézy – kazuistika (10 min)

3. Soukupová K, Šťastná V., Kučerová H.: Méně častá krvácivá komplikace při podávání enoxaparinu – kazuistika (10 min)

4. Kučerová H.: Farmakoterapie ve stáří (10 min)

5. Šťastná V., Soukupová K., Kučerová H.: Naše zkušenosti se subkutánní rehydratací (10 min)

10. ZÁŘÍ 2008

Večer Psychiatrické léčebny Dobřany

Předsedá: doc. MUDr. E. Kasal, CSc.

1. Malá K.: ADHD (syndromy spojené s poruchou pozornosti): kontinuita z dětství do dospělosti (25 min)

2. Navrátilová H., Průša I.: Kazuistika z oddělení č. 27 – schizotipní porucha (25 min)

3. Franková V.: Kazuistiky z gerontopsychiatrické praxe (20 min)

17. ZÁŘÍ 2008

Večer Anesteziologicko-resuscitační kliniky

Předsedá: doc. MUDr. V. Fessl, CSc.

1. Šestáková B., Židková A., Kasal E., Chytra I., Svoboda K.: Intenzivní péče a co dál? (10 min)

2. Kříž V., Havel P.: Vysokofrekvenční tryskový ventilátor TWINSTREAM – první zkušenosti v anesteziologické praxi (10 min)

3. Sviták R., Bosman R., Beneš J., Kasal E. Extrémní hypoxická laktatémie u nemocných po náhlé zástavě krevního oběhu – prognóza, možnosti a limity přežití (10 min)

4. Lejčko J., Machart S.: Radiofrekvenční intervence v léčbě chronické bolesti (10 min)

5. Beneš J., Altmann P., Chytra I., Kasal E., Sviták R., Hluchý M.: Peroperační optimalizace hemodynamiky – teorie vs. praxe (10 min)

24. ZÁŘÍ 2008

Večer Kliniky TRN (Parkhotel Plzeň – registrace od 14 hod., zahájení od 15 hod., v případě zájmu se registrujte na www.hillaryconsulting.com)

Předsedá: prim. MUDr. S. Kos, CSc.

Večer se koná na počest 40. výročí založení Kliniky TRN a u příležitosti významného životního jubilea prim. MUDr. Jany Vyskočilové.

1. Šonka K. (Praha): Spánková apnoe včera, dnes a určitě zítra (20 min)

2. Moráň M. (Brno): Konzervativní léčba ventilačních poruch ve spánku (20 min)

3. Smolík P. (Hradec Králové): Sen a snění (20 min)

4. Dohnal P. (České Budějovice): Problematika spánku u generace 50 plus (20 min)

5. Pešek M., Minárik M., Benešová L. (Plzeň): Genetická a epigenetická vyšetření v plicní onkologii (15 min)

6. Havel D., Plicková K., Růžičková O., Pužman P., Cygánková J. (Plzeň): Neinvazivní ventilační podpora na JIP Plicní kliniky (15 min)

7. Bittenglová R. (Plzeň): Péče o pacienty s intersticiálními plicními procesy na klinice TRN v Plzni (15 min)

8. Teřl M., Růžičková O., Malkusová I., Panzner P, Hrabě V. (Plzeň): Korelace zánětlivých změn v horních vs dolních dýchacích cestách u pacientů s těžkým astmatem (15 min)

9. Brůha F., Pešek M. (Plzeň): Intervenční bronchoskopie na klinice TRN (15 min)

10. Dubová V. (Plzeň): Nová problematika ve ftizeologii (15 min)

11. Meissner V., Pešek M., Teřl M. (Plzeň): VRI (Vibration Registration Imaging) – poslech pohledem (15 min)

12. Štauberová M. (Plzeň): 14 let spánkové medicíny v Plzni (15 min)

doc. MUDr. V. Fessl, CSc.
předseda SL v Plzni
doc. MUDr. J. Motáň, CSc.
vědecký sekretář SL v Plzni

Sekretariát: I. interní klinika FN, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň – Lochotín, tel.: 377 103 501

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 503

UPOZORNĚNÍ

Sekretariát České lékařské společnosti JEP chystá kartový systém pro všechny členy organizačních složek (OS) ČLS JEP. Identifikační a slevové karty by měly sloužit zejména k jasné a průkazné identifikaci členů jednotlivých OS především:

- při pořádání kongresů, seminářů a dalších vzdělávacích akcí pořádaných OS ČLS JEP a dalších dle potřeb výboru (např. poskytování slev na různé akce apod.) přes internetový portál;
- k zjednodušení evidence členů (přehled a kontrola placení členských příspěvku pro OS), dále za účelem dalších doprovodných služeb poskytovaných v rámci členských příspěvků (např. předplatné časopisu);
- slevový systém v síti vybraných obchodů (seznam bude včas uveřejněn na webových stránkách www.cls.cz).

Každá z identifikačních karet bude obsahovat proměnné údaje (přesně specifikované ve smlouvě se zhotovitelem), dobu platnosti, jedinečný čárový kód evidenčního čísla držitele karty a čárový kód pro slevu u obchodních partnerů, fotografii držitele karty, místo pro podpis a text společný všem identifikačním kartám.

Všechny uvedené údaje jsme schopni zajistit kromě fotografie. Fotografie musíme zhotoviteli předat v elektronické podobě ve formátu jpg – šířka 2,5 cm, výška 3,5 cm, rozlišení (při výše uvedené velikosti): 300 dpi. komprese: nejnižší soubor s vloženou fotografii nazvěte Vaším příjmením a jménem (bez titulů) a uveďte datum narození.

Ve výjimečných případech lze zaslat fotografii v papírové podobě.

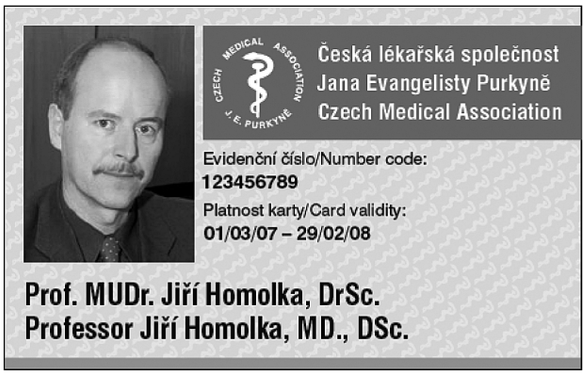
Podle smlouvy budou karty, kde nezískáme fotografii, vytištěny bez ní s prázdným obdélníkem!!!

Dovolujeme si Vás proto požádat o předání těchto informací všem členům Vaší OS (především o nezbytnosti dodat fotografie přímo na sekretariát ČLS JEP do Prahy prostřednictvím e-mailu P. Kotikové, sekretariát ČLS JEP (Sokolská 31, 120 26 Praha 2, e-mail: kotikova@cls.cz).

Děkujeme za pochopení a moc si vážíme Vaší spolupráce. Tuto informaci naleznete i na www.cls.cz

Eva Ponocná,
ředitelka sekretariátu ČLS JEP

Vzorová vizuální podoba:



CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 504

KNIHY

Korček, J.: DIAGNOSTIKA A TERAPIA ANÁLNEJ INKONTINENCIE

Nitra, Environment 2008; 178 s. ISBN 978-80-969120-7-0.

Monografie předsedy Koloproktologické sekce Slovenské chirurgické společnosti má 178 stran, rozdělených do 9 kapitol. Vyplňuje mezeru na trhu českých a slovenských odborných publikací.

V první kapitole autor definuje diagnózu anální inkontinence, uvádí její prevalenci v populaci (5–7 %!) a stručně nastiňuje diagnostické a terapeutické možnosti.

Druhá kapitola je věnována složité fyziologii anální kontinence, kde uznává jako základní princip „triple loop mechanism" podle Ahmeda Shafika, který opustil řady chirurgů a vědců loni na podzim.

Třetí kapitola vysvětluje etiologii a patogenezi anální inkontinence. Zajímavá je myšlenka trakční neuropatie z poškození pudendálního nervu z různých příčin. Dále vyjmenovává ostatní nejčastější skupiny příčin: diarrhoe, neadekvátní rezervoárová kapacita nebo compliance rekta, neadekvátní senzorická funkce anorekta a konečně abnormální funkce sfinkterového aparátu rekta a svalů pánevního dna.

Čtvrtá kapitola uvádí klasifikaci anální inkontinence. Nejpraktičtější je asi čtyřstupňová Wiliamsova (u nás spíše známá jako Holschneiderova), nejpreciznější je pak Wexnerova.

Pátá kapitola nám nabídne celou škálu vyšetřovacích modalit a diagnostický algorytmus. Kdo tyto možnosti nemá, neměl by se do terapie anální inkontinence pouštět! Rektoskopie, anoskopie, rektoanální manometrie, EMG pánevního dna, PNTML (pudendal nerve terminal motor latency), defekografie, TRUS – transanální ultrasonografie, test kontinence a některé další, indikované jen v některých případech (colon transit time – CTT, test anální elektrosenzitivity, NMR).

Šestá kapitola nás seznámí se škálou terapeutických možností. V rámci konzervativní léčby se poučíme o dietě, farmakoterapii, klyzmatech, nácviku stahů pánevního dna, biofeedback. Z metod minimálně invazivních se jedná o SECCA terapii (radiofrekvenční metoda), submukózní aplikaci (nejnověji Polytef, Durasphere). V části o chirurgických možnostech je zhodnocena primární a sekundární sutura sfinterové manžety, eventuálně s kombinací sutury levátorů. Zvláštní pozornost věnuje autor neurogenní inkontinenci, kterou navrhuje řešit postanální intersfinkterickou rekonstrukcí. V tomto oddílu s autorem nesouhlasím, metoda nemá dlouhodobě uspokojivé výsledky. Diskutabilní je rovněž tak zvaná kompletní rekonstrukce pánevního dna. Zde je ale vhodné zdůraznit invenční schopnosti autora, který uvádí vlastní operační stůl k umožnění tzv. Heidelbergské polohy. Stimulace sakrálních nervů je v současnosti hit, obávám se ale, že více byznys pro výrobce stimulátorů. Náhrady svěračové manžety stimulovanou plastikou m. gracilis je metodou široce přijatou a doporučovanou. Počáteční nadšení pro umělý svěrač postupně vyprchává a metoda zůstává použitelná jen v několika superspecializovaných centrech ve velmi speciálních indikacích. Kapitola 7 informuje o zkušenostech s chirurgickými možnostmi léčby a je doplněna řadou snímků pacientů autora a působí velmi důvěryhodně.

V osmé kapitole se dočteme o diagnostice a léčebných možnostech rektálního prolapsu, který také může způsobovat anální inkontinenci. Rovněž tato část je bohatě ilustrovaná dokumentací vlastních pacientů.

Devátá kapitola přináší přehled aktuálních doporučení pro klinickou praxi. Domnívám se, že speciálně s touto kapitolou by měli být seznámeni všichni chirurgové, kteří se proktologií zabývají.

Závěrem monografie je uveden seznam odkazů na úctyhodných 218 citací z literatury. Jak už je ale nejen českým, ale zdá se i slovenským „špecifikem", autor kromě sebe necituje nikoho z bývalého Československa.

Publikace je na velmi kvalitním papíře v pevné vazbě a byla vydána v nákladu 500 ks. Kniha by neměla chybět v knihovně žádného proktologa a gastroenterologa.

Tomáš Skřička
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

Davis, J. R., Johnson, R., Štěpánek, J., Fogarty, J. A. (eds.): FUNDAMENTALS OF AEROSPACE MEDICINE

Philadelphia, Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins, 2008, 4. vydání, 724 s., cena 104 lb. ISBN 13-978-0-7817-7466-6; 10:0-7817-7466-7.

Nové vydání této vzácné knihy vychází šest let po třetím vydání. Je tištěno na méně luxusním papíře, má o 20 stránek více. Vydavatelský tým je rozšířen, text aktualizován, některé kapitoly lehce přepracovány a zařazeny nové kapitoly: Radiation, Toxicology, Emerging infectious diseases, Dental diseases a Women's health. Podstatně byl přepracován text posledního oddílu, pojednávající o budoucnosti letectví, zejména komerčních vesmírných letů.

Úvod k tomuto poslednímu vydání napsal prof. Roy L. DeHart – spolu s prof. Jeffrey R. Davisem – editor předešlého vydání, jeden z předních průkopníků tohoto oboru, jehož základy se datují do roku 1926, kdy dr. Louis Bauer vydal knihu Aviation Medicine; další monografie z péra dr. Hugh Randela nesla již titul Aerospace Medicine.

Ve čtvrtém vydání je zachována struktura minulého vydání: Po předmluvách k vydáním minulým – rok 2002, 1996 a 1986 – následuje seznam 80 autorů, kteří se na textu podílejí, obsah a poté seznam zkratek. Vlastní text knihy je rozdělen do pěti oddílů: 1. Past and Present, pojednávající o historii letectví a kosmických letů, 2. Základní fyziologická problematika a vliv prostředí, 3. Klinická problematika s významem pro letectví podle oborů, 4. Specifická problematika spojená s letectvím a pobytem člověka v prostoru mimo zemi, 5. Budoucnost – nová technika v medicíně a komerční vesmírné lety.

První oddíl přináší zajímavé zprávy z historie letectví, o preastronautech – letech balónem a výškových rekordech – a nově i data o prvních letech do vesmíru. Byl to G. St. Titov, který jako první referuje v srpnu 1961 o pocitech, které charakterizují kinetózu, a John H. Glenn první registroval 20. února 1962 tělesnou teplotu, krevní tlak a EKG během letu. Data byla telemetricky sdělena centrále NASA. V létě 1969 – 11. července – odlétá z Cap Kennedy družice na Měsíc, kde přistává 20. července. Tento let je památný i tím, že posádka nasbírala 22 kg různých vzorků půdy, z nichž část byla vystavena v předních muzeích i v Evropě – „Měsíční kameny", např. v Bernu.

Ve druhém oddíle je shrnuta základní problematika fyziologická, která má důležitý význam pro moderní letectví. Přede-

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 505

vším hypoxie, centrální otázka patofyziologie dýchání, cíleně sledovaná již od roku 1918. Další, velmi rozsáhlá kapitola, je věnována otázkám dekomprese – po stránce fyziologické, klinické i terapeutické (Jan Stěpánek). Následují kapitoly o vlivu zrychlení, vibrace a akustických podnětů, rozsáhlé pojednání o kinetózách, jejich klinice a třídění, poté kapitola o termálním stresu, vlivu kosmického záření a poté nově zařazená kapitola o toxikologii a mikrobiologii včetně klinické a hlavně preventivní problematiky v civilním letectví. Poslední kapitola tohoto oddílu se zabývá nejrůznějšími otázkami, spojenými s kosmickými lety od účinků gravitace, vlhkosti a vysychání až po velmi praktické problémy, jako je velikost kabiny a její osvětlení i větrání, řešení nudy při delším pobytu ve Vesmíru a udržení tělesné kondice – všechno věci důležité zejména pro posádky, které musí strávit delší dobu ve vesmírných stanicích.

Třetí oddíl, zahrnující 11. až 20. kapitolu, je věnován v podstatě „zdraví pilota a posádky". Prakticky jde o vystavení certifikátu pro létání. Je proto uveden seznam diskvalifikujících stavů a onemocnění, z nichž nejdůležitější jsou choroby kardiovaskulární, nervové, poruchy vidění, psychózy a změny osobnosti. Zvláštní pozornost je věnována závislosti na drogách a alkoholu, devět kapitol této části je věnováno souhrnu onemocnění jednotlivých systémů, od onemocnění dýchacích cest po problematiku stomatologickou. Výklad je úsporný, vysloveně pragmatický.

Oddíl o kardiovaskulární problematice je nejobsáhlejší; začíná návodem, jak je nutno při vyšetření postupovat a pokračuje velmi koncizním souhrnem o elektrokardiogramu, který má – vedle anamnézy a vyšetření fyzikálního – klíčový význam pro konečné rozhodnutí: Poruchy vedení a dráždivosti jsou zvlášť závažné, protože tachyarytmie nasedají náhle a jsou nepředvídatelné. Velmi dobře je shrnuta problematika prodloužení QT-intervalu (QTS). Všechna klinická onemocnění jsou dobře shrnuta i s důrazem na efektivitu a rizika terapie, vždy s ohledem na význam pro „leteckou medicínu" – zde aerospace medicine. Jako příklad neobyčejné zkušenosti a pragmatického přístupu autorů svědčí oddíl o prolapsu mitrální chlopně – floppy mitral valve and mitral valve prolapse: Je popsána morfologie, hemodynamický význam a klinický nález s připomínkou: *„Jasný poslechový nález neejekčního kliku, který se časově posunuje v závislosti na náplni levé komory, je nutno považovat za definitivní průkaz prolapsu mitrální chlopně, i když chybí echokardiografický nález, považovaný za potvrzení diagnózy."* V závěru kapitoly o kardiologii se autoři přiznávají ke konzervativnímu přístupu v praxi letecké medicíny, která demonstruje, že umění je tu stejně důležité jako vědecký základ. Jsou zde totiž požadovány solidní výsledky, zaručující bezpečnost, takže praktici se obvykle zaměřují a řídí se osvědčenými platnými daty, spíše než nejnověji doporučovanou terapii, nejnovějšími testy a nejpopulárnějšími („hottest new" v originále) procedurami.

Stejný koncept je zachován v ostatních kapitolách a zdůrazněn zejména v kapitole o neurologii, kde je uveden výrok Waltera C. Alvareze: *„Poslouchejte, co vám říkají pacienti, a oni vám poví, co jim chybí. A budete-li poslouchat dost dlouho, povědí vám dokonce, co jim prospívá."*

Uvedené příklady a citáty mají ukázat, jaký význam má přístup k vyšetřovanému a která data jsou důležitá. Vedle výsledků základního vyšetření jsou to především údaje o výskytu určitých onemocnění, komplikací, abnormalit a příhod při létání a pobytu ve vesmíru. Je to dobře ukázáno v nové kapitole o onemocnění žen. Nelze říci, že by šlo o „jinou medicínu" – je stále třeba mít na paměti, že vzorek vyšetřované populace je mladší než běžní pacienti. Byl však pozorován o něco větší výskyt rakoviny prsu a maligního melanomu u členek posádek než v běžné populaci.

Ve čtvrtém oddílu knihy je zvlášť zajímavá kapitola o leteckých neštěstích a jejich příčinách. Pečlivě byl sledován vliv léků. Tak u obětí neštěstí (N = 2326) stojí na prvním místě salicyláty, nalezené u 109 osob; na druhém místě je paracetamol (acetaminophen) a potom následují drogy a alkohol, barbituráty, amphetamin a chloroquin – antimalarikum. U pilotů, kteří byli účastni na neštěstí (N = 1683) stojí na prvním místě rovněž salicyláty – 114x a paracetamol 81x, pak následuje efedrin a efedrinové deriváty a fenylpropanolamin – rovněž sympatiko-mimetikum. Nakonec z nejčastějších připadá marihuana.

Zajímavé jsou i komplikace při vesmírných letech. U amerických astronautů došlo 4× k inguinální hernii, 3× šlo o renální či žlučníkovou koliku pro litiázu a 2× o appendicitidu, pankreatitidu a pneumonii. V programu NASA bylo od března 1995 do června 1998 hlášeno 7 muskuloskeletálních komplikací a 6 kožních. Tachykardie a fibrilace síní byla hlášena u amerických astronautů jedenkrát. U ruských kosmonautů v programu MIR bylo od února 1987 do února 1996 hlášeno 128 arytmií, povrchových zranění 36 a svalověkloubních 29. Tato čísla slouží dnes hrubé orientaci. Data z posledních let nejsou uveřejňována a nejsou dosažitelná. Jsou soukromá a jsou chráněna vládou. Proto není dostatečná evidence pro lékařské zajištění bezpečnosti soukromých letů, tak jak je o nich řeč v posledním oddílu.

S komerčními vesmírnými lety v budoucnosti se počítá: Tak společnost Futron/Zogby plánuje již od roku 2006 takové lety a počítá od roku 2021 s 13 000 zájemci. Společnost Vifgin Galatic má již záznamy pro 100 cestujících, kteří roku 2006 složili „zálohu" 200 000 dolarů. Celkové trvání prvních nadzemských letů má být 2 až 3 hodiny. V takovém případě se počítá jen se 4–5 minutami mikrogravitace, tj. stavu, kdy při volném pádu není žádný hydrostatický tlak v krevním řečišti

Krevní tlak v dolních končetinách a dolní půli těla klesá, obličejové tkáně se rozšiřují, zvětšuje se objem srdce, minutový a tepový objem stoupá a kardiopulmonální receptory, normálně regulující krevní tlak, stimulují mechanismy, které mají krevní tlak snížit. (Jde o opačný stav, než jaký nastává při náhlém zrychlení – „forsáži" – u stíhacích letadel, kdy se krev „odstředí" do dolní části těla, mozek se odkrví.) Odborníci však soudí, že pokud bude zajištěna technika, bude pro rozhodnutí o „způsobilosti" k takovému letu stačit vyšetření anamnézy, tepové frekvence, krevního tlaku, EKG, dechové frekvence a O_2 – saturace. Lékařské vyšetření před kosmickým výletem tedy vlastně nebude drahé.

Myslím, že jde o knihu nad jiné zajímavou a poučnou, protože zachycuje stav současné klinické medicíny, poskytuje výhled do budoucnosti a přináší mnoho informací, které jsou normálně nepřístupné. Obrazová dokumentace je výtečná, tabulky a grafy srozumitelné, věcný rejstřík bohatý a literární odkazy až do roku 2007. Cena, která není sice v knize udána, ale kterou mi sdělilo nakladatelství, není podle mého názoru nadměrná.

Pavel Jerie
Leymenstrasse 49, 4153 Reinach/BL l,
Švýcarsko

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 506

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

UPOZORNĚNÍ PRO AUTORY

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

POKYNY PRO AUTORY

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

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

Bližší informace Vám poskytne Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,
tel./fax: 224 266 226 (Marcela Havlíková),
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. Lék. čes., 2000, 139, s. 31.

OBECNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

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

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

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

Práce musí být formulovány s konečnou platností.

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

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

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

Výsledky chemických, fyzikálních i klinických vyšetření se uvádějí v jednotkách SI normy (Systeme international dęUnités). 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, číslovaná 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.

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 507

2. **Máček, M.:** Stárnutí a tělesná aktivita. In: Kalvach, Z., Zadák, Z., Jirák, 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., Stříž, I. et al.:** Riziko vzniku malignity po orgánové transplantaci. Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 597–600.

POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

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

ETICKÉ ASPEKTY

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

KONFLIKT ZÁJMŮ

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

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

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

FORMY PUBLIKACÍ A JEJICH ROZSAH

Přehledový článek

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

Aktuální téma, Původní práce, Speciální sdělení, Vyšetřovací metody

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

Farmakoterapie, Kazuistika, Lékařská etika, Dějiny lékařství, Vzdělávání

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

Komentáře

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

Zprávy ze sjezdů a konferencí

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

Recenze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov.

Dopisy redakci, Diskuze

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

Zprávy, Osobní zprávy

Maximální rozsah 1,5 strany.

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

Otázky z praxe

Maximální rozsah půl strany, bez citací.

ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

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

Titulní strana:

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

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

Vlastní text. Seznam použitých zkratek. 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 zkratek. Literatura.

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

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

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

Zprávy ze sjezdů, Dějiny lékařství, Dopisy redakci, Diskuze

Titulní strana:

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

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

U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

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

Každý rukopis je hodnocen redakcí a prochází zdvojeným recenzním řízením. Nepřijaté 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 poslání 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

CLC 9-08 1.9.2008 8:19 Str. 508

MAX THEILER

(1899 –1972)

V roce 1951 byl oceněn Nobelovou cenou za fyziologii a medicínu původem jihoafrický lékař a virolog Max Theiler (1899 – 1972), a to za vytvoření vakcíny proti žluté zimnici.

Narodil se 30. ledna v Pretorii v jižní Africe jako jedno ze čtyř dětí v rodině veterináře švýcarského původu Arnolda Theilera. Max navštěvoval místní školy, kromě jednoho roku studia v Basileji ve Švýcarsku. Poté pobýval mezi lety 1916 a 1918 na univerzitě v Rhodu a v Kapském Městě, následně odešel do Anglie a nastoupil do nemocnice St. Thomas a na Institut tropické medicíny, kde roku 1922 promoval. Zároveň ještě téhož roku obdržel licenciát na Královské lékařské akademii v Londýně a stal se členem Kolegia chirurgů. Nastoupil jako asistent v Bostonu na Harwardskou Lékařskou fakultu, konkrétně na oddělení tropické medicíny. Později je zde jmenován profesorem. Roku 1928 se oženil s Lillian Grahamovou, s níž měl jednu dceru.

V roce 1930 se spojil s Rockefellerovou nadací, pod jejíž záštitou uskutečnil většinu svých badatelských prací a kde byl zapojen do ambiciózního programu na vymýcení žluté zimnice z celého světa. Roku 1951 se stal ředitelem laboratoří Rockefellerovy nadace v New Yorku.

Ve svých raných pracích se zabýval úplavicí a různými typy infekcí přenášených hlodavci. Avšak již během svého pobytu v Londýně pracoval na výzkumu žluté zimnice, a ta se stala jeho přednostním předmětem zájmu.

Na přelomu století bylo zjištěno, že příčinou této choroby není bakterie, jak se dosud předpokládalo, ale arbovirus čeledi *Flaviviridae*. Počáteční pokusy probíhaly na lidských dobrovolnících, z nichž někteří zemřeli. Proto musely být pokusy ukončeny. Theiler zmínil jejich památku i ve svém proslovu při předávání Nobelovy ceny a označil jejich oběť za mučednictví vědy, protože zemřeli, aby jiní mohli žít. Označil tuto dobu za jednu z heroických etap v celkovém vývoji dějin medicíny, díky níž byl výzkum žluté zimnice značně urychlen.

Tyto pokusy potvrdily, že se žlutá horečka přenáší prostřednictvím komárů. Kromě toho se také zjistilo, že jde o nemoc volně žijících zvířat džungle, z čehož vyplývalo její potencionální nebezpečí.

Počátkem moderního období výzkumu byl rok 1928, kdy se zjistilo, že touto zimnicí je také možno infikovat jeden druh indické opice. Tím se konečně získalo pokusné zvíře pro laboratorní výzkum. Ani tato fáze výzkumu nebyla bez nebezpečí a i tentokrát došlo k několika infekcím a následným lidským úmrtím. Výzkum však již znovu pozastaven nebyl. Max Theiler při dalším hledání a zkoumání prokázal, že virus může být přenesen i na myš, pokud bude naočkován intracerebrálně. To byl významný posun kupředu, protože používání myší jako pokusných zvířat výrazně snížilo náklady na výzkum a podstatně ho urychlilo.

Spolu se svým týmem se Theilerovi podařilo vytvořit dva typy vakcín, tzv. francouzský typ a dále typ 17D. Obě vakcíny vyvolávaly skutečné infekce a následné imunity. Rozdíl byl v tom, že infekce vyvolaná francouzským typem měla závažnější průběh, který byl pozorován jak u subjektivních příznaků, tak u množství cirkulujícího viru. V důsledku toho byla také produkce protilátek pravidelnější než po velmi mírné infekci indukované 17D vakcínou. V praxi se nakonec ujala Theilerovým týmem vylepšená, bezpečná a standardizovaná vakcína 17D, přizpůsobená k hromadné výrobě. Ta se aplikovala do svalu a poskytovala od zhruba deseti dnů po naočkování imunitu, která přetrvávala přibližně deset let.

Později se Theiler věnoval výzkumu horečky dengue a japonské encefalitidy. Také se zabýval dětskou obrnou a objevil zdánlivě totožnou poruchu u laboratorních myší, která je někdy také nazývána Theilerovou chorobou (jedná se o encefalomyelitidu).

Nobelovu cenu za vyvinutí vakcíny proti žluté zimnici převzal Max Theiler 10. prosince 1951. Byla vyvrcholením jeho předchozích ocenění, např. Královské společnosti pro hygienu a tropickou medicínu (1939), Harvardské Univezity (1945) a Laskerovy nadace (1949).

Jméno Maxe Theilera zůstane spojeno s úspěšným vývojem vakcíny proti žluté zimnici. Její nebezpečné epidemie se tak již staly minulostí. Zemřel 11. srpna 1972 v New Haven v USA.

Použité zdroje:

1. Nobelprize.org: Prize Awarder for the Nobel Prize in Physiology or Medicine,

2. Wikipedia.org: Nobel Prize in Physiology or Medicine

Mgr. Anna Nováková
Zdravotně sociální fakulta JU
Boreckého 27
370 00 České Budějovice
e-mail: simanova@zsf.jcu.cz

Člověk bohatne i ze svých útrap.

A. DE SAINT-EXUPÉRY