

# ČASOPIS LÉKARŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 148  
2009, č. 2, s. 53–108  
CLC EAL 148 (2)  
53–108 (2009)

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

ROČNÍK 148/2009, č. 2

## 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 kardiologicko-chirurgie  
1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

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

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

Prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.  
Onkologická klinika 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

## OBSAH

<b>Úvodník</b> .....	55	<b>Dopisy redakci</b>	
<b>Aktuální téma</b>		<i>Štěpánek J.</i> Bezlepková dieta v léčbě celiakie a psoriázy .....	99
<i>Brdička R.</i> Genetické testování způsobem DTC i v našich krajích .....	56	<b>Sjezdy</b>	
<b>Přehledové články</b>		<i>Machala M.</i> Ohlédnutí za XVIII. kongresem České lékařské společnosti J. E. Purkyně v Brně .....	100
<i>Jansa P, Lindner J, Ambrož D, Marešová J, Poláček P, Jelínková L, Aschermann M, Linhart A.</i> Aktuální možnosti léčby chronické plicní hypertenze .....	59	<i>Králíková E.</i> 10. konference evropské Společnosti pro výzkum nikotinu a tabáku: na důkazech založená léčba a prevence .....	102
<i>Cífková R.</i> Hypertenze v těhotenství .....	65	<b>Zprávy</b> .....	99
<i>Šmahelová A.</i> Konzervativní léčba diabetické mikroangiopatie a makroangiopatie .....	72	<b>Knihy</b> .....	104
<i>Sucharda P.</i> Abdominální obezita .....	78	<b>Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých</b> .....	106
<i>Límanová Z.</i> Šedá eminence v medicíně – štítná žláza: 1. část .....	83	<b>Laureáti Nobelovy ceny</b>	
<i>Průcha M.</i> Molekulární biologie a imunopatogeneze sepse ...	86	<i>Čech P.:</i> André-Frédéric Cournand .....	107
<i>Kopáčková M.</i> Dvojbalonová enteroskopie, její možnosti a alternativy .....	91		
<b>Speciální sdělení</b>			
<i>Nešpor K., Scheansová A.</i> Vítězové nad závislostmi – devět typů .....	97		

## CONTENTS

(No. 2, 12<sup>th</sup> Februar 2009) Journal of Czech Physicians

<b>Editorial</b> .....	55	<b>Letters to the Editor</b>	
<b>Topic</b>		<i>Štěpánek J.</i> Gluten-free diet in the treatment of coeliacity and psoriasis .....	99
<i>Brdička R.</i> Direct-to-consumer genetic testing also in our country .....	56	<b>Congresses</b>	
<b>Review Articles</b>		<i>Machala M.</i> Reflexion on the 18th Congress of the Czech Medical Society J. E. Purkyně in Brno .....	100
<i>Jansa P, Lindner J, Ambrož D, Marešová J, Poláček P, Jelínková L, Aschermann M, Linhart A.</i> Contemporary methods in the treatment of chronic pulmonary hypertension .....	59	<i>Králíková E.</i> 10 <sup>th</sup> Conference of the European Society for Research on Nicotine and Tobacco: Evidence based treatment and prevention .....	102
<i>Cífková R.</i> Hypertension in pregnancy .....	65	<b>News</b> .....	99
<i>Šmahelová A.</i> Conservative treatment of diabetic microangiopathy and macroangiopathy .....	72	<b>Books</b> .....	104
<i>Sucharda P.</i> Abdominal obesity .....	78	<b>Instruction to the Authors</b> .....	106
<i>Límanová Z.</i> The thyroid gland-running the show behind the scenes – 1.rst part .....	83	<b>Nobel Prize Laureates</b>	
<i>Průcha M.</i> Molecular biology and immunopathogenetic mechanisms of sepsis .....	86	<i>Čech P.</i> André-Frédéric Cournand .....	107
<i>Kopáčková M.</i> Double-balloon enteroscopy .....	91		
<b>Special Article</b>			
<i>Nešpor K, Scheansová A.</i> Winners over addictions (9 types) ...	97		

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2009

## ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

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

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

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1224 Kč (55,32 €), jednotlivé číslo 102 Kč (4,61 €).

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP,

Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Spalová, e-mail: spalova@cls.cz

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP,

tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz

Registrační značka MK ČR E 77.

Rukopisy zasílejte na adresu prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: horak@fnkv.cz

Rukopis předán do výroby dne 9. 1. 2009. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP.

Vydavatel získá otiskem příspěvku výlučně nakladatelské

právo k jejich užití. Otiskné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu,

Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah

a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování  
v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na mechanických  
nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

## Úvodník

Vážení čtenáři,

otvíráte druhé číslo Časopisu lékařů českých roku 2009, které vám z rozhodnutí předsednictva České lékařské společnosti JEP ještě přichází poštou zdarma. Časopis lékařů českých je skutečně rodinným stříbrem českého lékařství. Spolu s Praktickým lékařem je jedním ze dvou tzv. prezidiálních časopisů, jejichž obsah garantuje přímo předsednictvo ČLS JEP, a nemá tedy přímý vztah k žádné odborné společnosti. Jeho obsah by tedy měl zajímat lékaře všech oborů.

Časopis lékařů českých je náš nejstarší lékařský časopis. Psali do něj největší velicí naši medicíny jako například profesori Josef Thomayer nebo Josef Pelnář. K získání představy o tom, jaká byla naše medicína před 50 či 100 lety, je Časopis lékařů českých optimálním zdrojem. Časopis byl vždy časopisem přehledovým i vědeckým. Publikoval i některé prioritní práce. Připomeňme například práci profesora Milana Jirsy a dalších z počátku padesátých let 20. století, kteří možná jako první na světě popsali, co lze vidět v lidském organismu pomocí ultrazvuku defektoskopem z ČKD.

Časopis má za sebou období slavná i méně slavná. Dnes u nás vycházejí některé lékařské časopisy ve více než desetinásobně větším nákladu než Časopis lékařů českých. Nemá cenu ztrácet čas hloubáním nad tím, v čem je příčina. Naopak je třeba usilovat i s vaší pomocí o lepší budoucnost časopisu. To je v moci čtenářů, ale především autorů. Kvalitě českého odborného časopisu prospějí nejvíce kvalitní přehledové články z různých oborů, které se obvykle nerecenzují. Nezbytná je také odvaha redakce odmítnout práci publikovat nebo ji nepřipustit ani k recenznímu řízení. Mnohý český autor, který svou práci nedokázal prosadit v zahraničním impaktovaném časopisu, se domnívá, že český časopis je platformou k uveřejnění nekvalitní práce. Originální české články však také mohou být kvalitní a čtivé, zejména pokud se zabývají specificky českou vědou – např. z oblasti epidemiologie. Mohou srovnávat výskyt nemocí či metodiky a diagnostické postupy u nás dříve a nyní a porovnávat nálezy právě na naší populaci. Poměrně snadno lze rozpoznat, kam článek patří. Stačí se podívat na použité citace. Citujeme obvykle ty, se kterými chceme své výsledky diskutovat, a tak je český původní článek se samými zahraničními citacemi většinou projevem autorovy obavy z diskuze svých výsledků se zahraničím nebo výrazem neúspěšné snahy o tuto diskuzi. Autor tak získá „bod“ potřebné publikace pro řešení například grantu a jím citovaní zahraniční autoři, se kterými by měl diskutovat, si český článek téměř jistě nepřečtou. V případě Časopisu lékařů českých však existuje malá naděje, že autoři z množiny, která řeší stejný vědecký problém, si článek přečtou. Tou nadějí jsou anglické verze článků Časopisu lékařů českých publikované ihned po přijetí do redakce na webových stránkách časopisu a abstrakta zveřejněná ve světových databázích např. v Pubmedu.

Naopak autor, který diskutuje své výsledky s domácími autory, může očekávat, že jeho práci rychleji vyhledají, a výsledky se pak stanou součástí komplexu našich znalostí o daném fenoménu či určité nemoci. Tento přístup dokonce dobře odpovídá definici impakt faktoru. Časopis lékařů českých je nyní v pozitivním Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik Rady vlády ČR pro výzkum a vývoj, které jsou vládou využívány při hodnocení české vědy.

Internet skutečně trochu potlačuje význam tištěných časopisů. Vedení České lékařské společnosti JEP se rozhodlo zveřejňovat původní články Časopisu lékařů českých v anglické verzi na internetu, a tím je více zpřístupnit světu. Probíhá také tzv. digitalizace většiny ostatních časopisů České lékařské společnosti. Jsou přístupné pro všechny členy na stránkách České lékařské společnosti ([www.cls.cz](http://www.cls.cz)) po 6 měsících od vydání. I kdyby to vedlo k poklesu počtu předplatitelů časopisů Nakladatelského střediska ČLS JEP, papírové verze časopisů nemůžeme nikdy nechat zaniknout.

I elektronické fulltextové verze však nesou tradice historických časopisů. Je těžké odhadnout, kam se budou technologie vydávání odborných časopisů ubírat v budoucnosti. Česká lékařská společnost je připravena na všechny varianty. Modernizovala se i forma archivace časopisů a jejich dostupnost bude v budoucnu možná i při velkých změnách informačních technologií.

Přál bych si, abyste si první dvě letošní čísla s chutí přečetli a aby ve vás časopis vzbudil zájem. Přináší vám v tištěné formě články, které si v klidu přečtete třeba ve večerním čase a v internetové formě si je pak vyhledáte při elektronickém vyhledávání časopisů.

Třetí číslo časopisu již nedostane každý člen společnosti, bude znovu docházet pouze předplatitelům. O dalším osudu časopisu rozhodne mimo jiné anketa, která je součástí tohoto čísla. Naleznete ji na straně 82. Pevně doufám, že se počet předplatitelů znovu zvýší.

Dovolte, abych Časopis lékařů českých popřál, aby se pro naše lékaře znovu stal tak významným, jako býval. Prosím vás, abyste se stali spolutvárci časopisu nejen jako autoři, ale také jako ti, kteří se budou aktivně obracet na redakční radu se svými podněty.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.  
člen předsednictva ČLS JEP pověřený ediční problematikou

V Praze dne 2. února 2008.

## Aktuální téma

# Genetické testování způsobem DTC i v našich krajích

<sup>1</sup>Brdička R, <sup>2</sup>Macek M. jr.

<sup>1</sup>Ústav experimentální medicíny AV ČR a Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

<sup>2</sup>Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Ústav biologie a lékařské genetiky FN Motol

## SOUHRN

Takzvaný způsob DTC (direct-to-consumer, tj. přímo ke spotřebiteli, bez interpretace výsledku klinickým genetikem) laboratorního vyšetřování v rámci genetického testování se stalo způsobem podnikání, které nemusí zahrnovat lékaře, kteří by určovali potřebu takového vyšetřování, ani klinické genetiky odpovědné za předávání laboratorních nálezů vyšetřované osobě včetně podání srozumitelného vysvětlení při osobní konzultaci. Laboratoře nabízející takové služby často informují své zákazníky telefonicky, analyzují i vzorky dětí nebo osob, které k takovým vyšetřením dokonce ani nedaly svůj souhlas. V České republice dosud chybí mechanismy, které by tento způsob podnikání regulovaly – tzn. lékařská genetika či laboratorní diagnostika v lékařské genetice není vázanou živností, chybí licenční řízení a účast v kontrolách kvality jejich práce není povinná, nehledě na etické problémy, které s jejich činností souvisejí.

**Klíčová slova:** DTC testování, genetické testování, regulace genetického testování.

## SUMMARY

### *Brdička R, Macek M. jr. Direct-to-consumer genetic testing also in our country*

The main features of direct-to-consumer (DTC) genetic testing suffers from the loss of personal contact between a client and a genetic consultant, who is apt to assess the usefulness of genetic testing and to interpret results of genetic tests and who is also sufficiently trained to provide professional way of consultation. Laboratories offering these services often inform clients by phone, and neglect their identification – the samples examined may be anonymous. Also samples from children are accepted for testing. Quality control is not mandatory and laboratory genetic testing is not a licenced business in the Czech Republic. Because of these problems, which are not specific to our situation, but rather global, the possibility of the ban concerning these activities is being discussed in several European countries.

**Key words:** genetic testing, DTC (direct-to-consumer) genetic testing, regulations of genetic testing.

*Br.*

*Čas Lék čes 2009; 148: 56–58.*

**Z**kratka DTC (odvozená od anglického direct-to-consumer) vyjadřuje, že mezi spotřebitelem, který by měl být zároveň objednavatelem této služby, a jejím poskytovatelem je přímý vztah. Pokud je zákazníkem pacient a poskytovatelem služby laboratoř, v našem případě s cytogenetickým nebo molekulárně genetickým zaměřením, chybí zprostředkující lékař. Lékař, který pro svého pacienta službu objedná a který výsledky dodané laboratoří interpretuje a pacienta poučuje o významu těchto výsledků vzhledem k jeho stavu (klinické diagnóze). Takovou formou služby se zabývá řada laboratoří, které vznikaly nejdříve v USA, odkud se v posledních měsících rychle rozšiřují i do Evropy. Věnují se jí prakticky výhradně soukromé laboratoře, z nichž lze některé zahraniční jmenovat s odkazem na jejich webové stránky

23andMe: <https://www.23andme.com/>,

deCODEme: <http://www.decodeme.com/>,

Navigenics: <http://www.navigenics.com/>,

DNAdirect: <http://www.dnadiirect.com/>,

Genelex: <http://www.healthanddna.com/>,

Gene Essence: <http://www.geneessence.com/>,

SeqWright: <http://www.seqwright.com/>,

Alltests: <http://shop.alltestsonline.com/>,

Medical Symptoms: <http://www.testsymptomsathome.com/>,

Delphi Test: <http://www.delphitest.com/>.

Genetika již před mnoha lety dokázala identifikovat příčinu řady dědičných chorob a postupovala od „jednoduše“ dědičných – monogenních – přes polygenní a multifaktoriální až k chorobám komplexním. Od vzácných až po choroby postihující značnou část populace. Od chorob vyskytujících se v určitých regionech, u určitých skupin obyvatelstva (etnik) až po choroby postihující převážně vyspělé a bohaté oblasti – jiným slovy tzv. choroby civilizací. Úspěchy genetického

### Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.

Ústav hematologie a krevní transfuze

U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

fax: +420 221 977 196, e-mail: molgen@uhkt.cz

výzkumu byly a jsou čím dál tím více odvislé od technického pokroku. Jestliže pátrání po odpovědném genu trvalo dříve roky a vyžadovalo úsilí mnoha pracovních týmů, dnes s pomocí čipových technik a moderních sekvenčních metod se výzkumné práce neočekávaně urychlily a svým způsobem i zlevnily. Jestliže se před 10 lety náklady na určení jedné jednonukleotidové odchylky pohybovaly ve stovkách dolarů, dnes se pohybují pod úrovní stovek centů. Jestliže před 10 lety dokázal jeden pracovník analyzovat současně jen několik málo genů, dnes můžeme studovat strukturu nebo aktivitu celých genomů naráz (WGA – whole genome analysis) (1–3).

Musíme ovšem přiznat, že i dnes stále ještě existuje řada genů, o jejichž existenci téměř nic nevíme, a že naše znalosti o mezigenových vztazích jsou ještě nedokonalé, natož abychom úplně rozuměli vztahu genomu k našemu fenotypu, zvláště z hlediska působení vnějšího prostředí (včetně léků). I když díky rozsáhlé kooperaci a vysokému počtu vyšetřovaných osob můžeme provádět tzv. metaanalýzy, je nad naše síly přesně stanovit podíly genetické determinace a všech ostatních vlivů, a když tak jen velice přibližně. Dokladem toho jsou rozdílné výsledky získané různými autory dané nejednotným metodickým přístupem, odlišným (např. geograficky) zdrojem materiálu – tj. studovaných kohort pacientů, problémy klinické diagnostiky a její jednoduchosti mezi různými diagnózami nebo i v rámci jedné diagnózy atd. A tak, přestože máme dnes k dispozici velké množství počítačových programů, které nám pomáhají při hodnocení zdravotních rizik, si musíme připomenout, že jde o výsledky statistických výpočtů (4, 5), které vycházejí z velkého množství údajů, a aplikace na určitou konkrétní osobu vyžaduje vždy individuální přístup zkušeného profesionála. Z tohoto důvodu zůstává genetické poradenství výsadou kvalifikovaných odborníků, řádně atestovaných, neboť potřebnými znalostmi a zvláště zkušenostmi disponuje u nás jen omezené množství lékařů. V tomto směru nejsme nejen v Evropě, ale i ve světě výjimkou. Přestože genetika, zvláště na úrovni DNA, se stala téměř samozřejmou součástí mediální produkce a vstoupila do povědomí snad každého občana, skutečné znalosti, které by umožňovaly pochopení a porozumění i těm nejjednodušším zákonitostem dědičnosti, běžnému občanovi bohužel chybí a nejsou na tom lépe ani lidé s vysokoškolským vzděláním. Tyto závěry například prokazují výzkumy ředitele Mendlova muzea v Brně.

Do takového prostředí vstoupila v poslední době řada soukromých společností, které nabízejí vyšetření DNA kohokoliv (pochopitelně za úplaty), jak z hlediska potencionálního rizika vzniku nejrůznějších onemocnění či příbuzenských vztahů (paternitní expertízy), tak i například historického původu. Takových podniků (laboratoří) existuje ve světě v současnosti několik desítek (cca 30), z nichž většina sídlí v USA (6). Americká společnost je zřejmě lépe trénovaná v osobní autonomii a každý občan je zvyklý více sám o sobě rozhodovat a za svá rozhodnutí nést patřičnou odpovědnost. V tomto směru se značně liší od Evropy, zvláště od její východní části, kde byli občané systematicky cvičeni v podléhání a závislosti na autoritě institucí.

I u nás některé společnosti začaly v posledních letech nabízet zákaznické analýzy genomu, jak z hlediska zdravotního rizika, tak ve smyslu pátrání po původu, nebo v rámci vyšetřování biologické příbuznosti – v posledním případě anonymním způsobem.

Co je všem těmto společnostem – našim i zahraničním – společné. Mezi zákazníkem – vyšetření objedávajícím občanem a dodavatelem výsledku vyšetření nebývá žádný prostředník schopný podat kvalifikované vysvětlení, jak o procesu samém, tak o výsledcích a jejich významu. Přičemž nejpodstatnější problém tkví v tom, že celý proces představuje pro zadavatele jakousi černou skříňku, o níž neví, co se v ní děje, a nezbývá mu než důvěřovat výsledkům, kterých se mu dostane, často jen v písemné podobě, nebo dokonce někde jen telefonicky (7). Některá taková vyšetření lze dokonce

zahrnout pod pojem částečné samoobslužnosti (do-it-yourself) (8), kdy vyšetřovaná osoba si odběr vzorku provádí sama, a někdy dokonce celé vyšetření.

Je pochopitelné, že téměř každý z nás by rád věděl, co ho z hlediska jeho zdraví čeká, zda v něm nehlodá nějaká zatím utajená choroba. Někoho zajímá, odkud pochází, zda některý z jeho předků nebyl americkým indiánem, a není třeba mnoho spíše mužské ješitnosti k tomu, abychom si chtěli být jisti, že jsme biologickými rodiči našich dětí. Bohužel většina ze „zákazníků“ neví, že odpovědi na tyto otázky mohou být ošidné, že se dosud často podobají věštění – ne sice už z letu ptáků nebo zvířecích jater, jak to prováděli haruspikové, ze skleněné koule nebo dlaňových rýh, jak to prováděly cikánky, ale z jejich DNA. Proto se v řadě evropských států uvažuje o zákazu DTC (9) a i v USA některé státy k podobnému kroku dospěly (10). Rovněž ASHG (Americká Společnost pro lidskou Genetiku – www.ashg.org) se velice kriticky vyjadřuje k tomuto způsobu podnikání (11), a podobné stanovisko zaujala i ESHG (Evropská společnost pro lidskou genetiku – www.eshg.org).

Zastánci DTC často argumentují tím, že jen v rámci trhu vyplnili prázdný prostor a reagovali tak na poptávku, kterou jiné instituce nedokázaly uspokojit. Zkušenost nás však již poučila, že šikovný podnikatel dokáže takový prostor vytvořit a účinnou reklamou poptávku vyvolat (12, 13). Jiným argumentem, který má podporovat prospěšnost takového podnikání, které někdy zahrnuje i vyšetřování dětí, je poukaz na jeho užitečnost vyplývající z toho, že výsledky analýzy mohou vyšetřovanému pomoci předcházet rozvoji onemocnění, pro které má genetické předpoklady úpravou životního stylu, což má tím větší význam, čím dříve k takové změně dojde – tedy i u dětí. Je to oprávněné (14, 15)? Některé firmy (Genelex) obhajují systém DTC proti případné regulaci (16) tím, že průměrný rodinný lékař, pokud by jim jeho součinnost zákon ukládal, stejně není dostatečně kvalifikovaný, aby poučeným klientům výsledky vyšetření vysvětloval. Velmi často firmy nabízející DTC operují „svobodou volby“, tj. nikdo „klienta“ k vyšetření přece nenutil ... Nicméně tento zodpovědný přístup možná funguje v USA, zatímco v Evropě je to problematictější a zvláště lidé ve východní Evropě jsou díky negativní historické zkušenosti zranitelnější. Vyjádření Americké společnosti klinické onkologie připouští vyšetření dětí jen tam, kde se riziko vypuknutí nemoci týká dětského věku (17). V Evropě byly provedeny podrobné analýzy, za jakých okolností lze genetické vyšetření dětem nabízet (18).

Problém je v tom, že výsledky vyšetření genomu mohou být jen obecné, například ve sdělení, že určitá osoba má proti populačnímu průměru zvýšené riziko vzniku obezity a bylo by pro ni užitečné omezit přísun kalorií a zvýšit energetický výdej (cvičením). Je zcela lhostejné, jak sofistikovaným způsobem se k podobnému výsledku dospělo a v jak zdobné podobě je vyšetřovanému výsledek předán. Otázkou zůstává, zda k takovému sdělení bylo vůbec potřeba provádět analýzu genomu, když by se hodilo téměř na každého z nás. To se samozřejmě týká většiny tzv. civilizačních chorob, ke kterým lze přiřadit empirická rizika platná pro naši domácí populaci (5). Navíc neznáme hranici, od které bychom měli vypočtenou míru rizika považovat za „vážnou“.

Užitečným by se nabízené DTC vyšetření celého genomu mohlo stát, kdyby odhalilo sklon k nějaké závažné dědičné chorobě, ale to není příliš pravděpodobné, neboť takový cíl mají jen některá nabízená vyšetření, na smůlu často spíše jen deklarovaná, neboť jejich dosah (např. množství vyšetřených nebo množství vyšetřovaných mutací) je relativně velice malý. To platí také o oblasti farmakogenetiky, u níž byly DTC služby nabízeny snad nejdříve (19, 20). Nejproblematictější vůbec je u těchto typů služeb odhad významu vnějších vlivů, které jsou ve svém účinku velice proměnlivé. Již embryologie nás učí o dynamice a různých fázích citlivosti vyvíjejícího se plodu, komplikované navíc vlivem organismu matky, který zasahuje do účinku vnějších vlivů mnoha způsoby – pozitivními i negativními. Během našeho života se dále mění nejen naše schop-

nosti na vnější vlivy reagovat, ale mění se vnější vlivy samy (21, 22). Umíme předvídat i tuto proměnlivost?

Každý z nás jistě zažil změny ve stravovacích návycích, v nabídce a spotřebě potravin a jejích doplňků. A s největší pravděpodobností zažil a prodělal řadu infekčních onemocnění (virových epidemií).

V našem případě lze považovat tento způsob podnikání za importovaný, neboť v Severní Americe a některých dalších zemích se začal rozvíjet již před mnoha lety. Hodí se pro naši domácí populaci? Není uvedení DTC na náš trh předčasně a v některých ohledech neetické? Nedochází při tomto způsobu podnikání k porušování lidských práv a svobod? Poslední otázka naráží na zajištění ochrany osobnosti při DTC, zvláště tam, kde jde o tzv. anonymní vyšetřování. Existuje vůbec nějaká kontrola nad činností laboratoří nabízejících DTC?

Věda nepochybně spěje k tomu, že výsledky vyšetření genomu **budou prokazatelně „klinicky užitečné“** a že i výsledkům celogenomových analýz **bude** možné věřit a spoléhat se na ně. Ale do takového stadia jsme zatím ještě nedospěli. Chybí nám mnoho k tomu nezbytných vědomostí. Proto bychom se raději měli věnovat výzkumným záležitostem, abychom dospěli k hodnověrnějším výsledkům se skutečnou klinickou užitečností, než je obchodování s navitou a nezkušeností, což nás může připravit o důvěru i těch, kteří podstupují klasické genetické vyšetření.

Díky pokroku v genomice bude jistě v budoucnu interpretace výsledků DNA analýz snazší a pro všechny z nás, kteří takové vyšetření budou potřebovat, smysluplnější. Pak je jistě budou poskytovat i další laboratoře, třeba i „státní“ na základě smluv s pojišťovnami, a velice pravděpodobně i mnohem laciněji, neboť technologie analýzy genomu se velice prudce rozvíjí. A současná nabídka vhodných, ale velice nákladných přístrojů bude brzy překonána, buď ještě výkonnějšími, nebo méně nákladnými ([http://www.bloomberg.com/apps/news?pid=email\\_en&refer=home&sid=aU0NQ\\_VoBCOI](http://www.bloomberg.com/apps/news?pid=email_en&refer=home&sid=aU0NQ_VoBCOI)).

V našich krajích bohužel chybí pravidla, kterými by se instituce provádějící analýzy lidského genomu měly řídit a která by zajišťovala kvalitu jejich práce a etické chování. Snad nám v tomto směru pomohou doporučení přicházející z různých mezinárodních institucí.

U nás nemáme a velice ho postrádáme zákon o DNA, neexistuje licenční řízení, které by stanovilo podmínky, za kterých může příslušná instituce analýzy lidských genomů provádět, a genetická laboratorní diagnostika je dosud také volnou živností, přestože podobně jako lékárnictví má tato činnost značný dopad na osud vyšetřovaných osob. A tak se stává, že i v medicíně se peníze dostávají na první místo (23).

Společnost lékařské genetiky ([www.slg.cz](http://www.slg.cz)), reprezentovaná výborem společnosti, se domnívá, že při genetickém testování je úloha lékaře, v tomto případě klinického genetika, nezastupitelná. A neopominutelným by mělo být i hledisko etické (24, 25). V tomto smyslu doporučuje, aby v rámci akreditace nebo certifikace byly dodržovány tzv. nepodkročitelné meze personálního vybavení laboratoří provádějících genetické testování a aby tyto laboratoře neprováděly příslušná vyšetření na žádost laických zákazníků, které nelze v tomto smyslu považovat za kvalifikované odborníky. A také aby byly vždy výsledky takových vyšetření poskytovány pouze ošetřujícím lékařům, v optimálním případě klinickým genetikům.

Výsledky genetických testů mohou být pro vyšetřovanou osobu, její rodinu včetně dětí, natolik závažné, že je lze sdělit jen při osobním pohovoru (nikoliv pouze písemně nebo dokonce telefonicky).

## LITERATURA

- Gresham D, et al. Gene-Wide Detection of Polymorphisms at Nucleotide Resolution with a Single DNA Microarray. *Science* 2006; 311: 1932–1936.
- Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nature Rev Genetics* 2005; 6: 95–108.
- Hinds DA, et al. Whole-genome patterns of common DNA variation in three human populations. *Science* 2005; 307: 1072–1079.
- Jackson CH, et al. Bayesian graphical models for regression on multiple data sets with different variables. *Biostatistics* 2008; [chris.jackson@mrc-bsu.cam.ac.uk](mailto:chris.jackson@mrc-bsu.cam.ac.uk).
- Brdička R. Klinická validita a užitečnost molekulárně genetických laboratorních zkoušek. *Čas Lék čes* 2009; 148: 10–15.
- Borry P, Howard H. DTC Genetic Services: A Look Across the Pond. *Am J Bioeth* 2008; 8: 14–16.
- Howard HC, Borry P. Direct-to-consumer more questions than benefits? *Personalized Medicine* 2008; 5: 317–320.
- Wolinsky, H. Do-it-yourself diagnosis. *EMBO Rep* 2005; 6: 805–807. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1369172>
- Borry P. Europe to ban direct-to-consumer genetic tests? *Nature Biotechnology* 2008; 26: 736.
- Washington G. 2 Reports [http://www.g2reports.com/issues/DTTR/2008\\_8/1617382-1.html](http://www.g2reports.com/issues/DTTR/2008_8/1617382-1.html)
- ASHG Statement\* on Direct-to-Consumer Genetic Testing in the United States. *American Journal of Human Genetics* 2007; 81: 635–637. [www.ashg.org/pdf/dtc\\_statement.pdf](http://www.ashg.org/pdf/dtc_statement.pdf)
- Gollust SE, et al. Limitations of Direct-to-Consumer Advertising for Clinical Genetic Testing. *JAMA* 2002; 288: 1762–1767.
- Levin M. Direct-to-Consumer Advertising of Genetic Testing. *JAMA* 2003; 289: 45–46.
- Hudson K, et al. ASHG Statement on Direct-to-Consumer Genetic Testing in the United States. *Obstetrics and Gynecology* 2007; 110: 1392–1395.
- Borry P, et al. Direct-to-consumer genetic testing: genome scanning services. Also for children? *Nat Rev Genet* 2009; 10: 8.
- Gniady JA. *Fordham Law Rev* 2008; 76: 2429–2475.
- American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2397–2406.
- Borry P, et al. Presymptomatic and predictive genetic testing in minors: a systematic review of guidelines and position papers. *Clin Genet* 2006; 70: 374–381.
- Daar AS, Winter PA. Pharmacogenetics and geographical ancestry: implications for drug development and global health. *Nature Reviews* 2005; 6: 241–246.
- Waters M, Jackson M. Databases applicable to quantitative hazard/risk assessment – towards a predictive stem toxicology. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 2008; doi:10.1016/j.taap.2007.12.036
- Ebi KL, McGregor G. Climate Change, Tropospheric Ozone and Particulate Matter, and Health Impacts. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1449–1455.
- Valavanidis A, Fiotakis K, Vlachogianni T. Airborne particulate matter and human health: toxicological assessment and importance of size and composition of particles for oxidative damage and carcinogenic mechanisms. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2008; 26: 339–362.
- Hartzband P, Groopman J. Money and the changing culture of medicine. *N Engl J Med* 2009; 360: 101–103.
- Wasson K, Cook ED, Helzlsouer K. Direct-to-consumer online genetic testing and the four principles: an analysis of the ethical issues. *Ethics Med* 2006; 22: 83–91.
- Goetz P, et al. Hrozí zneužití – diskreditace lékařské genetiky. *Čas Lék čes* 2008; 147: 159–161.

## INTERNET

- Direct-to-Consumer Genetic Testing: <http://sandwalk.blogspot.com/2008/01/direct-to-consumer-genetic-testing.html>
- Novelty DTC genetic testing company torpedoed their way into NY Times: <http://www.thinkgene.com/novelty-dtc-genetic-testing-company-torpedoed-their-way-into-ny-times/>
- Can a DNA home test help predict your health?: <http://www.msnbc.msn.com/id/22209853/>
- New Yorker Ridicules DTC Genetic Testing: <http://blog.bioethics.net/2008/09/new-yorker-ridicules-dtc-genetic-testing/>
- Work in Progress!: [www.jorge-sequeiros.blogspot.com](http://www.jorge-sequeiros.blogspot.com)

Podpořeno VZFN0064203, AVOZ50390703, MZOUHKT2005.

## Přehledový článek

# Aktuální možnosti léčby chronické plicní hypertenze

<sup>1</sup>Jansa P, <sup>2</sup>Lindner J, <sup>1</sup>Ambrož D, <sup>1</sup>Marešová J, <sup>1</sup>Poláček P,  
<sup>1</sup>Jelínková L, <sup>1</sup>Aschermann M, <sup>1</sup>Linhart A.

<sup>1</sup>Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, II. interní klinika kardiologie a angiologie,  
Centrum pro plicní hypertenzi

<sup>2</sup>Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie

## SOUHRN

Plicní hypertenze může komplikovat řadu chorob, a tak může být způsobena množstvím mechanismů od prosté pasivní elevace tlaku v plicnici až po závažná primární onemocnění plicních cév. V posledních letech je zvýšený zájem o problematiku plicní hypertenze dán především terapeutickými možnostmi plicní arteriální hypertenze a chronické tromboembolické plicní hypertenze. O způsobu farmakoterapie plicní arteriální hypertenze rozhoduje test akutní plicní vazodilatace. Pouze nemocní s pozitivním testem jsou indikováni k léčbě vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů. V případě negativního testu je vedle chronické antikoagulační léčby indikována tzv. specifická farmakoterapie (prostanoidy, antagonisté endotelinových receptorů, inhibitory fosfodiesterázy 5) s účinky nejen vazodilatačními, ale rovněž antiproliferačními a antiagregačními. Při vyčerpání možností farmakoterapie může přicházet v úvahu balónková atriální septostomie nebo transplantace plic. V poslední době se ukazuje, že podobné farmakoterapeutické postupy používané u nemocných s plicní arteriální hypertenzí mohou být účinné i v některých případech jiných forem chronické plicní hypertenze. Léčbou volby u chronické tromboembolické plicní hypertenze je endarterektomie plicnice u pacientů s chirurgicky dosažitelnou trombotickou obstrukcí. U pacientů, kteří nejsou kandidáty chirurgické léčby, může alternativu představovat farmakoterapie (prostacyklin, bosentan, sildenafil) nebo transplantace plic. Komplikovanost diagnostiky a léčby plicní hypertenze vede k nutnosti ji koncentrovat do specializovaných center s multidisciplinárním zázemím a bohatými zkušenostmi. V České republice je péče o nemocné s plicní arteriální hypertenzí soustředěna do centra na II. interní klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a na Klinice kardiologie IKEM v Praze. Komplexní péče o nemocné s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí je soustředěna do Kardiocentra Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, kde bylo od září 2004 opeřováno 99 nemocných s výsledky srovnatelnými s renomovanými zahraničními pracovišti.

**Klíčová slova:** plicní hypertenze, farmakoterapie, endarterektomie plicnice, transplantace plic.

## SUMMARY

**Jansa P, Lindner J, Ambrož D, Marešová J, Poláček P, Jelínková L, Aschermann M, Linhart A. Contemporary methods in the treatment of chronic pulmonary hypertension**

Pulmonary hypertension is involved in the development of various diseases and therefore it can be caused by several mechanisms from a simple pressure elevation in the pulmonary artery to the serious impairments of pulmonary vessels. The recently increased interest in the problems of pulmonary hypertension results namely from the new therapeutic means for the treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The algorithm of pharmacotherapy results from the test of acute pulmonary vasodilation. Only the patients with positive test are indicated to the treatment with high doses of calcium channel blockers. Patients with negative test receive beside the chronic anticoagulation therapy also a specific pharmacotherapy (prostanoids, antagonists of endothelin receptors, phosphodiesterase 5 inhibitors) with not only vasodilatory but also with antiproliferative and antiaggregatory effects. When all possibilities of pharmacotherapy are exhausted, balloon atrial septostomy or lung transplantation should be considered. It has been shown recently that similar pharmacotherapeutic approaches as they are used in patients with pulmonary arterial hypertension are effective in some cases of other forms of chronic pulmonary hypertension. Method of choice in the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension is the pulmonary endarterectomy in patients with surgically curable thrombotic obstruction. In patients who are not suitable for surgical treatment it is necessary to try pharmacotherapy (prostacycline, bosentan, sildenafil) or lung transplantation. Complicated diagnosis and therapy of pulmonary hypertension requires concentrating the treatment into specialized centres with multidisciplinary background and sufficient experience. In the Czech Republic, the care of patients with pulmonary hypertension is concentrated into the Cardio Center of the 2nd Medical Department of the 1st Faculty of Medicine and General Teaching Hospital in Prague and into the Cardio Center of the Institute of Clinical and Experimental Medicine in Prague. Complex care to patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is given at the Cardio Center of the General Teaching Hospital in Prague, where since September 2004, 99 patients were surgically treated with results comparable to the best similar departments abroad.

**Key words:** pulmonary hypertension, pharmacotherapy, pulmonary endarterectomy, lung transplantation.

Po.

Čas Lék čes 2009; 148: 59–64.

### Adresa pro korespondenci:

MUDr. Pavel Jansa  
II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN  
Centrum pro plicní hypertenzi  
U Nemocnice 2, 128 02 Praha 2  
fax: +420 224 912 154, e-mail: jansapavel@yahoo.com

## ÚVOD

Chronická plicní hypertenze je syndrom hemodynamicky definovaný zvýšením středního tlaku v plicnici nad 25 mm Hg v klidu nebo nad 30 mm Hg při zátěži a nárůstem plicní cévní rezistence nad 3 WU (Woodovy jednotky).

Příčiny chronické plicní hypertenze jsou značně heterogenní. Minulé století je typické relativně pozvolným pokrokem v poznání její patofyziologie a také dlouho přetrvávajícím terapeutickým nihilismem.

Větší zájem o plicní hypertenzi vzbudil až zvýšený výskyt tzv. primární plicní hypertenze u pacientek užívajících některá anorektika. Reakcí na tuto skutečnost bylo pořádání prvního WHO symposia o plicní hypertenzi v roce 1973 v Ženevě. Tehdy byl také položen základ současné diagnostické klasifikaci chronické plicní hypertenze, která byla rozdělena na primární a sekundární. Na dalším podobném symposiu v roce 1998 a později na třetím a čtvrtém světovém symposiu v roce 2003 a únoru 2008 bylo toto třídění plicní hypertenze upraveno. Plicní hypertenze je dnes členěna do pěti kategorií na základě podobnosti jednotlivých skupin v patofyziologii, histologickém obrazu, klinické manifestaci a léčbě (1). První skupina je označena jako plicní arteriální hypertenze (PAH), která zahrnuje jednak formu idiopatickou a familiární a pak PAH asociovanou se známými vyvolávajícími stavy (např. systémová onemocnění pojiva, vrozené zkratové srdeční vady, jaterní onemocnění, HIV infekce). Do dalších kategorií byla zařazena plicní hypertenze při srdečních onemocněních, plicní hypertenze při respiračních onemocněních, plicní hypertenze při chronické trombotické a/nebo embolické nemoci (chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH)) a plicní hypertenze z jiných příčin. V posledních pěti letech se toto třídění plicní hypertenze stalo relevantním východiskem nejen pro teoretiky a kliniky, ale také pro regulátory při schvalování nových přípravků pro léčbu plicní hypertenze.

## PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE (PAH)

PAH je charakterizována jako primární onemocnění plicních arteriál vedoucí progresivně k těžké prekapilární plicní hypertenzi. Minimální prevalence všech typů PAH v dospělé populaci je 15 případů na milion obyvatel (2). Onemocnění se může vyskytnout v každém věku. Prognóza PAH závisí na výši tlaku v plicnici a plicním cévním odporu, na vazodilatační odpovědi plicních cév, na přítomnosti pravostranného srdečního selhání, saturaci smíšené žilní krve kyslíkem a funkční zdatnosti. Nejspolehlivějším hemodynamickým prediktivním ukazatelem je pravděpodobně střední tlak v pravé síni. Jako průměrná doba přežití od stanovení diagnózy se uvádí 2,8 roku.

Cílem farmakoterapie PAH je modifikovat symptomy a prognózu nemocných. První pokusy ovlivnit toto onemocnění se datují do padesátých let 20. století, kdy se empiricky zkoušelo podání řady látek s vazodilatačním účinkem s cílem ovlivnit tlak v plicnici. V 80. letech minulého století byly publikovány práce o efektu antikoagulační léčby a terapii vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů. Tento léčebný postup se spolu s podáním diuretik, digoxinu a kyslíku označuje jako konvenční léčba. V 90. letech byl v několika studiích dokumentován příznivý vliv kontinuální intravenózní infuzní léčby epoprostenolem. Tato terapie je označována jako nekonvenční pro komplikovaný způsob podání, který zahrnuje implantaci tunelizovaného katétru a kontinuální dávkování léku malou přenosnou pumpou. V posledních letech byla provedena řada kontrolovaných zaslepených studií s tzv. novými přípravky (analoga prostacyklinu, antagonisté endotelinových receptorů,

inhibitory fosfodiesterázy). Bezpečnost jednotlivých léků a jejich účinek prokázány v randomizovaných studiích je průběžně studován v otevřených studiích (3).

## Konvenční léčba

**Blokátory kalciových kanálů** vedou ke zlepšení hemodynamiky a funkce pravé komory (4). Jsou indikovány pouze u nemocných s pozitivním testem akutní plicní vazodilatace provedeným při invazivním hemodynamickém vyšetření. Akutně reaguje asi 10 % nemocných, dlouhodobě je však vazoreaktivita přítomna jen asi u 7 % pacientů. Doporučují se vysoké, maximálně tolerované dávky.

Indikace **antikoagulační léčby** u PAH vychází z dokumentovaného prokoagulačního stavu a nálezu trombóz *in situ* u těchto nemocných, dále z několika retrospektivních studií u nemocných s idiopatickou PAH a s pacienty s PAH asociovanou s užíváním anorektik. Antikoagulačně léčení by měli být všichni nemocní s PAH, pokud nemají kontraindikaci. Cílové INR při léčbě antagonisty vitamínu K se má pohybovat kolem 2.

## Prostanoidy

**Prostacyklin** (prostaglandin I<sub>2</sub>) je hlavní produkt metabolismu kyseliny arachidonové v cévách. Působí vazodilatačně, antiagregačně a antiproliferačně. U PAH je snižena sekrece prostacyklinu a nižší aktivita prostacyklinsyntázy v plicích. Léčba prostanoidy je indikována u nemocných s PAH ve III. a IV. stadiu funkční klasifikace NYHA, kteří nejsou respondéry na základě testu akutní plicní vazodilatace, případně u nich došlo k selhání vazodilatační léčby blokátory kalciových kanálů (5).

**Epoprostenol** je syntetický analog prostacyklinu. Vzhledem ke krátkému biologickému poločasu je nutné jej podávat formou dlouhodobé kontinuální infuze do centrálního žilního katétru. Vedle vazodilatačních účinků působí epoprostenol antiproliferačně, antiagregačně a pozitivně inotropně. U léčených nemocných zlepšuje funkční zdatnost, hemodynamické parametry, kvalitu života a prognózu.

Dávkuje se malou přenosnou pumpou, kterou se musí nemocný naučit spolehlivě obsluhovat. Náhlé přerušení infuze v důsledku poruchy pumpy může vést k prudkému zhoršení stavu nemocného v důsledku rebound fenoménu. Proto je nezbytné, aby měl pacient k dispozici rezervní přístroj.

Léčba epoprostenolem představuje nejkomplicovanější způsob farmakoterapie PAH. Vyžaduje úzkou spolupráci mezi pacientem, jeho rodinou a expertním centrem. Nezbytná je možnost kdykoliv telefonicky konzultovat stav nemocného s ošetřujícím specialistou.

Epoprostenol je lékem volby u pacientů s nejpokročilejší PAH (6). Oddaluje také signifikantně nutnost transplantace a u transplantovaných pacientů dříve léčených epoprostenolem je patrně lepší přežívání.

**Treprostnil** je analog prostacyklinu s delším poločasem než epoprostenol. Lze jej podávat subkutánně, intravenózně, inhalačně a zkouší se podání perorální. Subkutánní infuze je ve srovnání s intravenózní infuzí méně náročná na vybavení pumpou a zejména je prostá komplikací spojených s implantovaným centrálním žilním katétre. Při intravenózním podání odpadá ve srovnání s epoprostenolem nutnost chlazení infuzní soustavy a zejména riziko plynouti z náhlého přerušení infuze. U léčených nemocných zlepšuje prokazatelně symptomy, hemodynamiku a prognózu (7). K nejčastějším nežádoucím účinkům patří bolest v místě infuze, lokální reakce a zvracení.

**Iloprost** je stabilní analog prostacyklinu, který lze podávat inhalačně, intravenózně a *per os*. Inhalace iloprostu představuje zajímavou alternativu aplikace prostacyklinu, jejíž předností je zejména minimalizace systémových účinků přípravku (8). V poslední době se ukazuje, že iloprost je však především vhodným lékem do kombinačních schémat. Kontinuální intra-



venózní infuze iloprostu je u pacientů s PAH pravděpodobně stejně účinná jako léčba epoprostenolem, scházejí však větší zkušenosti. Perorální podání je limitováno rychlou degradací preparátu prostřednictvím  $\beta$ -oxidace ve stěně střeva a v játrech. Iloprost je registrován v Evropě a USA pro inhalační léčbu idiopatické a familiární PAH. Intravenózní aplikace iloprostu je schválena pouze na Novém Zélandu.

**Beraprost** je perorální stabilní analog prostacyklinu. Zůstane zřejmě rezervován především pro pacienty v časnějších stádiích PAH onemocnění (9). Byl schválen pro léčbu PAH v Japonsku a v Korejské republice.

### Antagonisté receptorů pro endotelin

**Endotelin-1** je nejpotentnější endogenní vazokonstriktor s vlastnostmi mitogenními a proliferací. Váže se na dva typy receptorů,  $ET_A$  a  $ET_B$ . Receptor  $ET_A$  je exprimován v buňkách hladkého svalstva, receptor  $ET_B$  navíc ještě v buňkách endoteliálních. U nemocných s PAH je pozorována vyšší sérová hladina endotelinu-1 a korelace mezi hladinou endotelinu-1 a hemodynamickými parametry. V léčbě PAH se využívá duální blokády obou receptorů nebo selektivní blokády  $ET_A$  receptoru. Podstatnou výhodou antagonistů endotelinových receptorů je možnost podání *per os*, nevýhodou pak na dávce závislá hepatotoxicita (10).

**Bosentan** je duální antagonist receptorů pro endotelin-1 s výraznější afinitou k receptoru  $ET_A$ . Efekt léčby bosentanem u PAH je spolehlivě doložen jak u pacientů s idiopatickou PAH, tak u nemocných s PAH při sklerodermii a HIV infekci, při vrozených srdečních vadách, dále u dětí s PAH, v kombinačních schématech a také u PAH v klinickém stadiu NYHA II.

Bosentan se podává 2× denně v dávce 62,5 mg po dobu 4 týdnů, dále 2× denně v dávce 125 mg. Léčba vede k významnému zlepšení tolerance zátěže, ke zlepšení hemodynamických parametrů a k redukci klinických zhoršení. Léčba bosentanem rovněž zásadním způsobem ovlivňuje prognózu nemocných s PAH (11).

Řada pracovišť volí bosentan jako lék volby u stabilních nemocných s PAH.

**Sitaxentan** je selektivní antagonist receptoru  $ET_A$  pro endotelin. U PAH zlepšuje funkční zdatnost, hemodynamické parametry a vede k redukci klinických zhoršení (12). Problémem je indukce hepatopatie v podobném procentu případů jako u bosentanu, zejména při vyšších dávkách.

**Ambrisentan** je vysoce selektivní antagonist endotelinového receptoru  $ET_A$  s dlouhým biologickým poločasem, který umožňuje podání 1× denně. Jeho účinek v léčbě plic-

ní arteriální hypertenze byl studován v řadě střednědobých klinických studií, existují také data o efektu dlouhodobé léčby. Ambrisentan v dávkách 1 mg, 2,5 mg, 5 mg a 10 mg 1× denně prokazatelně zlepšuje vzdálenost při testu šestiminutovou chůzí, hemodynamiku a prodlužuje dobu do klinického zhoršení. Přípravek je dobře tolerován a má lepší bezpečnostní profil než sulfonamidové antagonisté receptorů pro endotelin (13). Elevace transamináz nad trojnásobek normy se vyskytuje u léčených nemocných do 3 %. Ambrisentan neovlivňuje významněji metabolismus warfarinu.

Je indikován u nemocných s plicní arteriální hypertenzí ve funkční třídě NYHA II a III ke zlepšení zátěžové kapacity.

### NO a inhibitory fosfodiesterázy

**NO** je potentní vazodilatátor, jehož hlavním zdrojem v plicích je cévní endotel a epitel dýchacích cest. Pro PAH je charakterická nedostatečná produkce endogenního NO.

**Inhalace NO** vede k významné akutní vazodilataci v plicním řečišti. Dlouhodobá inhalace NO zlepšuje toleranci zátěže. Zprávy o inhalačním podání NO v chronické léčbě PAH se v současné době omezují na kazuistická sdělení.

Při intravenózním podávání **L-argininu** u plicní hypertenze byl pozorován pokles plicní cévní rezistence v důsledku zvýšení produkce endogenního NO.

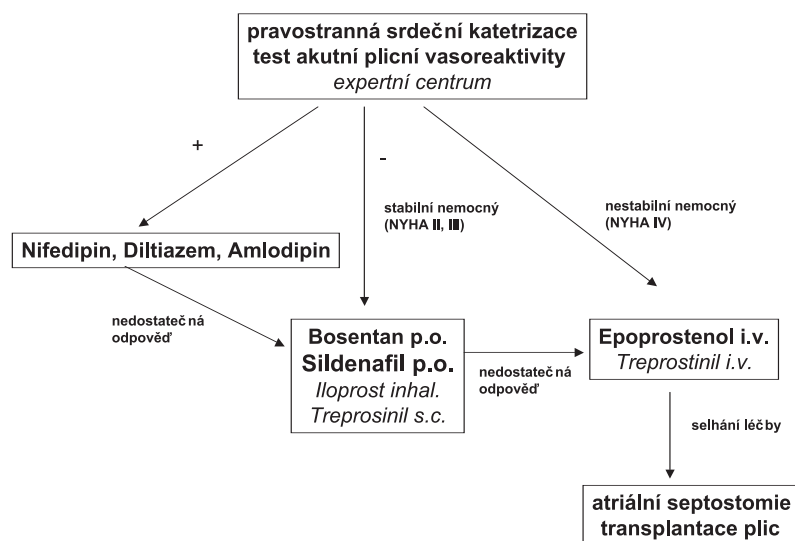
**Sildenafil** je perorální selektivní inhibitor fosfodiesterázy 5 specifické k cGMP (cyklický guanosinmonofosfát). Inhibice degradace cGMP jako druhého posla v regulační kaskádě NO zesiluje relaxaci hladkých svalových vláken a vazodilataci. V léčbě PAH se užívá v dávkách 3× denně 20 mg (14). Řada nemocných vyžaduje posléze i vyšší dávky.

Jako nadějná se rovněž rýsuje možnost léčby PAH **tadalafilem**.

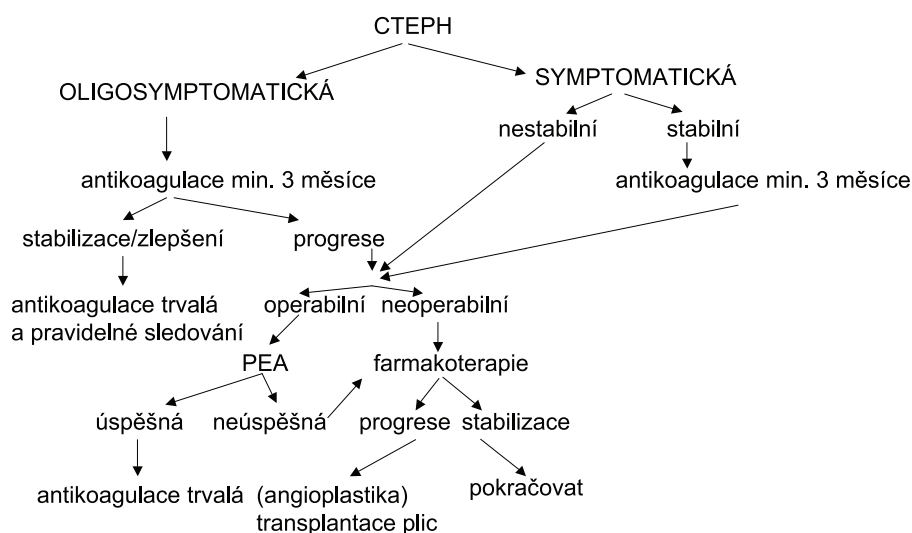
### Nefarmakologická léčba

K nefarmakologickým postupům v léčbě PAH patří balónková atriální septostomie a transplantace plic (15).

**Atriální septostomie** je intervenční metoda spočívající ve vytvoření umělé komunikace na úrovni síní se vznikem pravo-levého zkratu. Cílem intervence je zvýšení srdečního výdeje za cenu systémové desaturace. V zemích, kde specifická léčba PAH není k dispozici, je atriální septostomie často jedinou možnou terapeutickou intervencí. Jinde je indikována jako paliativní metoda a jako most k transplantaci u nemocných s refrakterním pravostranným srdečním selháním a synkopami.



Obr. 1. Terapeutický algoritmus u plicní arteriální hypertenze



**Obr. 2.** Terapeutický algoritmus u chronické tromboembolické plicní hypertenze CTEPH – chronická tromboembolická plicní hypertenze, PEA – endarterektomie plicnice

Transplantace plic představuje účinnou léčbu u nemocných v terminálním stadiu PAH po vyčerpání všech ostatních dostupných léčebných možností. Většina center indikuje transplantaci obou plic. Transplantace srdce a plic je indikován téměř výlučně u komplexních vrozených srdečních vad. Jednorocní přežití po transplantaci plic pro PAH se pohybuje mezi 66 % a 75 %.

### Strategie léčby

U pacientů ve funkčním stadiu NYHA II a III se léčba PAH zahajuje perorálními přípravky. Ve funkčním stadiu NYHA IV je základem terapie intravenózní analog prostacyklinu. V řadě případů není odpověď na monoterapii optimální. Jednu z racionálních alternativ pak představuje kombinační léčba několika specifickými farmaky. V případě vyčerpání možností farmakoterapie padá v úvahu atriální septostomie a transplantace plic (obr. 1).

### PLICNÍ HYPERTENZE PŘI SRDEČNÍCH ONEMOCNĚNÍCH

Plicní hypertenze nezřídka provází onemocnění myokardu nebo chlopni levého srdce. Přítomnost plicní hypertenze u levostranného srdečního selhání značně nepříznivě ovlivňuje prognózu. Mortalita těchto pacientů je až 3x vyšší než u nemocných bez plicní hypertenze.

U nemocných s plicní žilní hypertenzí je základem adekvátní léčba základního onemocnění levého srdce (diuretika, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, beta blokátory, inhibitory fosfodiesterázy, digitalis). I při normalizaci plicních tlaků levé komory však u řady nemocných plicní hypertenze přetrvává. Jde zejména o pacienty s plicní hypertenzí, jejíž závažnost neodpovídá základnímu onemocnění (tlak v zaklínění do 22 mm Hg, střední tlak v plicnici nad 35–40 mm Hg, transpulmonální gradient nad 18–20 mm Hg). Jako logická se pak nabízí otázka specifické léčby podobně jako u PAH.

Specifická vazodilatační léčba u nemocných s plicní žilní hypertenzí antagonisty receptorů pro endotelin a prostanoidy byla dosud zkoušena celkem neúspěšně.

V poslední době však existují sdělení o příznivém účinku sildenafilu u kandidátů transplantace srdce.

U nemocných rezistentních k farmakoterapii a nevhodných k resynchronizační terapii lze indikovat mechanické srdeční podpory, které slouží ke zvládnutí akutního zhoršení nebo

jako most k transplantaci. Zlepšení symptomů je u těchto nemocných provázeno poklesem plicního žilního tlaku.

Pokles plicní cévní rezistence po transplantaci srdce závisí na její tíži před výkonem. U pacientů s těžší plicní rezistencí před operací může její pokles trvat i několik let.

### PLICNÍ HYPERTENZE PŘI PLICNÍCH ONEMOCNĚNÍCH

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je v 8 až 10 % komplikována plicní hypertenzí, většinou lehkou. Terapie předpokládá adekvátní léčbu základního onemocnění. Oxygenoterapie je pak jediný způsob léčby, který prokazatelně brání progresi plicní hypertenze a zlepšuje prognózu nemocných (16). Efekt léčby kyslíkem spočívá především ve zlepšení oxygenace tkání. Při dlouhodobé domácí oxygenoterapii je rozhodující délka inhalace. Venepunkce vede ke zlepšení hemodynamiky a ke krátkodobému zlepšení tolerance zátěže. Indikována je u nemocných s hematokritem vyšším než 55, cílem je dosažení hematokritu kolem 50.

Intersticiální plicní procesy vedou k plicní hypertenzi většinou až v pokročilém stadiu, 60–70 % těchto pacientů má v terminálním stadiu své nemoci známky plicní hypertenze, která je typicky lehká. Její léčba je obtížná, i při adekvátní terapii základního onemocnění perzistuje, nezřídka progreduje a vede k rozvoji cor pulmonale (17). Vedle dlouhodobé domácí oxygenoterapie přichází v úvahu také transplantace plic.

Syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSA) je charakterizován mnohočetnými apnoickými pauzami, epizodami hlasitého chrápání a excesivní denní spavostí. Plicní hypertenzi má asi 12 % pacientů s OSA. Bývá nejčastěji mírná a léčbu nevyžaduje. Její přítomnost je však dokladem manifestace dalších komplikací OSA (arteriální hypertenze, poruchy srdečního rytmu, ischemie myokardu), a tedy nutnosti jeho léčby (režimová opatření, léčba kontinuálním přetlakem, chirurgická léčba) (18).

### CHRONICKÁ TROMBOEMBOLICKÁ PLICNÍ HYPERTENZE (CTEPH)

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) jistě souvisí s akutní plicní embolií. Opětovaná plicní embo-

lie, která vede k postupnému uzavírání plicního řečiště, sama o sobě vznik CTEPH nevysvětlí. Nezbytný je podíl „non-embolického“ mechanismu v patofyziologii CTEPH (19). Akutní plicní embolie hraje zřejmě úlohu spouštěče kaskády dějů zahrnující remodelaci plicních cév, sekundární trombózy *in situ*, které mohou ústít v rozvoj CTEPH. Incidence CTEPH není známa. Jednou z příčin je jistě vztah CTEPH k akutní plicní embolii, jejíž výskyt v populaci rovněž přesně neznáme. Proti tradovaným odhadům, že k rozvoji CTEPH dojde u 0,1–0,5 % nemocných, kteří přežijí epizodu akutní plicní embolie, se ukazuje, že výskyt CTEPH bude pravděpodobně vyšší. Některá práce uvádějí vznik CTEPH až u 3,8 % nemocných ve druhém roce po akutní plicní embolii (20). Prognóza neléčené symptomatické CTEPH je velmi závažná. Výše plicní hypertenze je klíčový indikátor prognózy bez ohledu na počet epizod plicní embolie, lokalizaci obstrukce a věk.

Pokud zjišťujeme při akutní plicní embolii systolický tlak v plicnici vyšší než 50 mm Hg, velmi pravděpodobně se již jedná o CTEPH. Je indikována chronická **antikoagulační léčba** s cílovým INR 2,5–3. Často pak dochází ke zlepšení hemodynamiky a funkční zdatnosti. Asymptomatické nebo oligosymptomatické nemocné s přetrvávající lehkou plicní hypertenzí a normální funkcí pravé komory je vhodné pravidelně echokardiograficky monitorovat. Pokud po tříměsíční antikoagulační léčbě přetrvává významnější plicní hypertenze, je nezbytné definitivní vyšetření s otázkou vhodné léčebné strategie. Při úvahách o kauzální léčbě CTEPH je zcela zásadní průkaz lokalizace obstrukce plicního cévního řečiště.

**Endarterektomie plicnice (PEA)** představuje potenciálně kurativní metodu pro pacienty s CTEPH, především při postižení centrálních větví plicnice. Principem operace není embolektomie, ale endarterektomie, tedy odstranění organizovaného fibrotizovaného trombu s částí cévní stěny plicnice. Výkon se provádí ze sternotomie v mimotělním oběhu a v hluboké hypotermii. Pro úspěch operace je nezbytná vizualizace distálních větví plicnice. Ta je v případě CTEPH komplikována výrazným kolaterálním přítokem z bronchiálních tepen. Proto se vlastní endarterektomie, která trvá 20–30 minut vpravo a 20–30 minut vlevo, provádí v kompletní cirkulační zástavě. Jako ochrana mozku slouží hypotermie. V posledních 20 letech bylo provedeno zhruba 4000 operací a mortalitu se podařilo redukovat na 5–10 %. Nezbytným předpokladem úspěchu je úzká multidisciplinární spolupráce a zkušenosti s komplexní diagnostikou a léčbou plicní hypertenze.

Klíčová kritéria pro výběr pacientů k operaci představuje funkční zdatnost, tíže plicní hypertenze a chirurgická dostupnost trombotické obstrukce. Indikováni jsou symptomatictí nemocní, kteří mají plicní cévní rezistenci vyšší než 500 až 800 dyn.s.cm<sup>-5</sup> po alespoň tříměsíční účinné antikoagulační léčbě. Úspěšná operace vede v důsledku signifikantního poklesu plicní cévní rezistence ke zlepšení funkční zdatnosti, zvýšení srdečního výdeje, zlepšení funkce pravé komory a ke zmenšení nebo i vymizení sekundární trikuspidální regurgitace. Dlouhodobá antikoagulační léčba po operaci je všeobecně akceptovaným standardem, některá pracoviště rovněž implantují kavální filtr. Pětileté přežívání po PEA se pohybuje mezi 75–80 %.

V posledních letech se u CTEPH studuje účinek specifické **farmakoterapie** užívané k léčbě PAH (prostanoidy, antagonisté receptorů pro endotelin, inhibitory fosfodiesterázy 5) (21). Farmakoterapie může být u CTEPH indikována v několika případech: pokud je kontraindikována PEA pro postižení především periferie plicních cév nebo pro přítomnost komorbidit významně zvyšujících riziko výkonu, dále jako terapeutický most k operaci k ovlivnění nepříznivých hemodynamických parametrů před PEA a konečně u významné reziduální plicní hypertenze po PEA (vyskytuje se u 10–15 % nemocných) (obr. 2). Většinu údajů o účinnosti farmakoterapie máme zatím jen z malých pilotních studií. Jediná multicentrická randomizovaná placebem

kontrolovaná studie u nemocných s CTEPH inoperabilní nebo s reziduální plicní hypertenzí po PEA byla provedena s bosentanem (studie BENEFIT) (22). U léčených nemocných došlo ve srovnání s placebem k signifikantnímu zlepšení hemodynamických parametrů. Vzdálenost dosažená při testu šestiminutovou chůzí se nezměnila.

**Transplantace plic** může představovat určitou alternativu pro část nemocných nevhodných k PEA. Obecným problémem je nedostatek dárců. Výkon je u CTEPH komplikován navíc vysokým rizikem krvácivých komplikací vzhledem k významné kolaterální cirkulaci z interkostálních a bronchiálních tepen. Dlouhodobé přežívání po transplantaci je podstatně horší než po PEA.

## SITUACE V ČESKÉ REPUBLICE

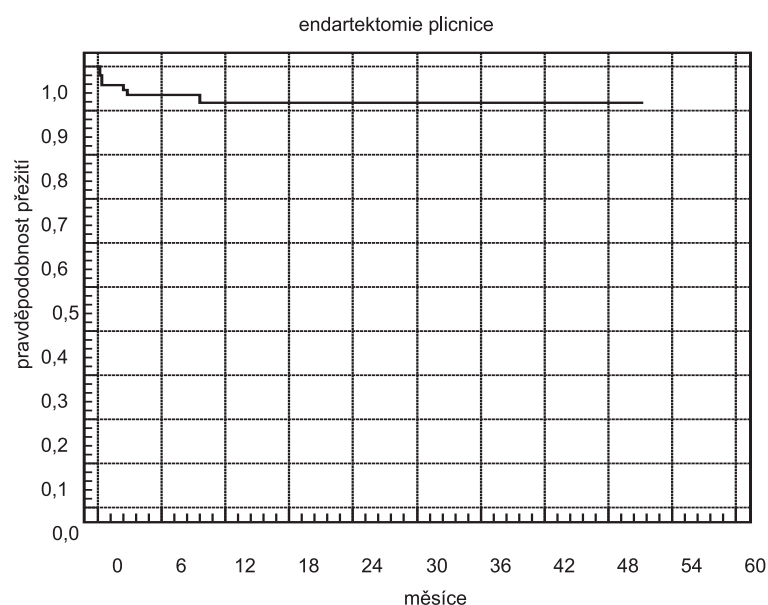
Problematika plicní cirkulace má v České republice dlouhou historii. Před více než 40 lety existovaly v Praze tři výzkumné kardiopulmonální skupiny: na II. interní klinice Všeobecné nemocnice, v Ústavu pro choroby oběhu krevního v Praze – Krči a v Ústavu klinické a experimentální terapie. Byly zdrojem řady cenných publikací, které si získaly světový ohlas. Také proto byla právě v Praze založena Societas Europaea Physiologiae Clinicae Respiratoriae (SEPCR). Její založení je z české strany spojeno zejména se jmény Severin Daum, Alois Ouředník a Jiří Widimský. Díky tomuto významnému kroku se také Praha stala místem konání mezinárodních konferencí o plicní cirkulaci. Hlavními organizátory prvních konferencí byli doc. Ouředník a prof. Widimský. Poslední konference se konala v roce 1999. Trpěla značným nezájmem zejména českých kliniků. Posléze se iniciativa organizovat tyto konference přenesla do Polska a v roce 2006 se konala evropská konference ve Varšavě. Obdobné fórum se bude v roce 2010 konat opět v Praze.

**Tab. 1.** Charakteristika souboru nemocných s CTEPH operovaných v Kardiocentru 1. LF UK a VFN v Praze

Počet pacientů	n = 99
průměrný věk (roky)	57,6 (22–77)
pohlaví: muži	ženy
63	36
NYHA II / III / IV	6/73/20
PVR (dynes.s.cm <sup>-5</sup> )	972 (385–1668)
mPAP (mm Hg)	55,9
délka cirkulační zástavy (min)	38 (6–73)
časná mortalita	4,04 %

Komplikovanost diagnostiky a léčby plicní hypertenze vede k nutnosti centralizace. Problematika péče o nemocné s PAH je v České republice soustředěna do center na II. interní klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a na Klinice kardiologie IKEM v Praze. V současné době jsou u nás k dispozici všechny nejmodernější terapeutické možnosti tohoto závažného onemocnění.

Komplexní péče o nemocné s CTEPH soustředěna do Kardiocentra Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. V roce 2003 byly zahájeny ve spolupráci s prof. Eckhardem Mayerem z Kliniky kardiologie a hrudní chirurgie Univerzitní nemocnice v Mainzu teoretické přípravy projektu PEA v České republice. Vlastní operační program byl v Kardiocentru VFN započat v září 2004. Do listopadu 2008 zde bylo operováno celkem 99 nemocných z České republiky a ze Slovenské republiky s výsledky srovnatelnými s renomovanými zahraničními centry (tab. 1, obr. 3) (22).



**Obr. 3.** Křivka přežití po PEA (Kaplan-Meier)u nemocných operovaných v Kardiocentru 1. LF UK a VFN v Praze

#### Zkratky

- CTEPH – chronická tromboembolická plicní hypertenze  
 CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc  
 PAH – plicní arteriální hypertenze  
 PEA – endarterektomie plicnice  
 OSA – syndrom obstrukční spánkové apnoe

#### LITERATURA

1. **Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al.** Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S–12S.
2. **Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al.** Pulmonary arterial hypertension in France. Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023–1030.
3. **Hubert M, Sitbon O, Simonneau G.** Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425–1436.
4. **Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al.** Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111.
5. **Badesch DB, McLaughlin VV, Delcroix M, et al.** Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 56S–61S.
6. **McLaughlin VV, Shillington A, Rich S.** Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of eprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477–1482.
7. **Barst RJ, Galie N, Naeije R, et al.** Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006; 28: 1195–1203.
8. **Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al.** Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–329.
9. **Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al.** Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496–1502.
10. **Channick RN, Sitbon O, Barst RJ, et al.** Endothelin receptors antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 62S–67S.
11. **McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al.** Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 24: 244–249.
12. **Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al.** Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2049–2056.
13. **Galie N, Badesch D, Oudiz R, et al.** Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 529–535.
14. **Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al.** Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148–2157.
15. **Doyle RL, McCrory D, Channick RN, et al.** Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004; 126: 63S–71S.
16. Medical Research Council Working Party: Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; i: 681–686.
17. **Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al.** Significance of pulmonary arterial pressure and diffusing capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 650–656.
18. **Schäfer H, Hasper E, Ewig S, et al.** Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea: time course and associated factors. *Eur Respir J* 1998; 12: 679–684.
19. **Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, et al.** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637–648.
20. **Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, et al.** Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264.
21. **Bresser P, Pepke-Zaba J, Jais X, et al.** Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 594–600.
22. **Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al.** Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JACC* 2008; 52: 2127–2134.
23. **Lindner J, Jansa P, Kunstyr J, et al.** Implementation of a new programme for the surgical treatment of CTEPH in the Czech Republic – pulmonary endarterectomy. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54: 528–531.

## Přehledový článek

## Hypertenze v těhotenství

Cífková R.

IKEM Praha, Pracoviště preventivní kardiologie

## SOUHRN

Nejdůležitějším úkolem klasifikace hypertenze v těhotenství je rozlišit, zda hypertenze předchází těhotenství (tzv. preexistující hypertenze), nebo zda se jedná o stav specifický pro těhotenství (tzv. gestační hypertenze). Preexistující hypertenze je diagnostikována buď skutečně před těhotenstvím nebo do 20. týdne těhotenství. Gestační hypertenze je charakterizována špatným prokrvením řady orgánů a vyšší hodnota krevního tlaku (TK) je obvykle pouze jedním z charakteristických znaků. Nefarmakologickou léčbu hypertenze zvažujeme u těhotných žen se systolickým TK 140–150 mm Hg nebo diastolickým TK 90–99 mm Hg. Restrikce soli ani redukce hmotnosti u obézních žen se nedoporučuje. Systolický TK  $\geq 170$  mm Hg či diastolický TK  $\geq 110$  mm Hg u těhotných musí být považován za závažnou situaci s nutností hospitalizace. Z farmakologické léčby by měl být zvažován labetalol i.v. nebo metyldopa či nifedipin perorálně. Prahovou hodnotou pro zahájení antihypertenzní léčby jsou hodnoty systolického TK 140 mm Hg nebo diastolického TK 90 mm Hg u žen s gestační hypertenzí bez proteinurie nebo s preexistující hypertenzí před 28. týdnem těhotenství. Medikamentózní léčbu hypertenze zahajujeme při stejných prahových hodnotách u žen s gestační hypertenzí a proteinurií nebo při výskytu symptomů kdykoliv v těhotenství, při stejných prahových hodnotách TK u preexistující hypertenze za přítomnosti doprovodných onemocnění nebo při orgánovém poškození a dále u preexistující hypertenze a „naroubované“ gestační hypertenze. V ostatních případech se doporučuje zahajovat medikamentózní léčbu hypertenze při hodnotách systolického TK 150 mm Hg nebo diastolického TK 95 mm Hg. Pokud se nejedná o závažnou hypertenzi, za léky volby považujeme metyldopu, labetalol a blokátory kalciových kanálů. Inhibitory ACE a AT<sub>1</sub>-blokátory jsou v těhotenství kontraindikovány.

**Klíčová slova:** preexistující hypertenze, gestační hypertenze, nefarmakologická léčba hypertenze, metyldopa, labetalol, blokátory kalciových kanálů, magnesium sulfát.

## SUMMARY

**Cífková R. Hypertension in pregnancy**

The most important task of classification of hypertension in pregnancy is to establish whether hypertension predates pregnancy (so-called pre-existing hypertension) or whether this is pregnancy-induced hypertension (so-called gestational hypertension). Pre-existing hypertension is diagnosed either before pregnancy or within 20 weeks of gestation. Gestational hypertension is characterized by poor perfusion of several organs, and the elevated blood pressure (BP) represents usually only one of the characteristic features. Non-pharmacological treatment of hypertension should be considered in pregnant females with systolic BP 140–150 mm Hg or diastolic BP 90–99 mm Hg. Salt restriction or weight reduction is not recommended. Systolic BP  $\geq 170$  or diastolic BP  $\geq 110$  mm Hg in a pregnant woman should be regarded as an emergency requiring hospitalization. Drug treatment with intravenous labetalol, or oral metyldopa or nifedipine should be considered. The thresholds at which to initiate antihypertensive therapy is systolic BP of 140 mm Hg or diastolic BP of 90 mm Hg in women with gestational hypertension without proteinuria or in those with pre-existing hypertension before 28 weeks' gestation. Drug treatment is to be initiated at the same threshold levels in females with gestational hypertension and proteinuria or those presenting with symptoms at any time during the pregnancy, those with pre-existing hypertension in the presence of associated conditions or organ damage and, also, those with pre-existing hypertension and superimposed gestational hypertension. In other cases, it is recommended to institute antihypertensive medication at systolic BP of 150 mm Hg or diastolic BP of 95 mm Hg. For non-severe hypertension, metyldopa, labetalol, calcium-channel blockers should be considered the drugs of choice. ACE inhibitors and angiotensin II antagonists (AT<sub>1</sub>-blockers) are contraindicated in pregnancy.

**Key words:** pre-existing hypertension, gestational hypertension, non-pharmacological treatment of hypertension, metyldopa, labetalol, calcium-channel blockers, magnesium sulphate. *Ci.*

Čas Lék čes 2009; 148: 65–71.

**Adresa pro korespondenci:**

doc. MUDr. Renata Cífková, CSc.

Pracoviště preventivní kardiologie IKEM

Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4

fax: +420 261 710 666, e-mail: recf@medicon.cz

## ÚVOD

Hypertenze v těhotenství je hlavní příčinou mateřské, fetální i novorozenecké morbidity i mortality v civilizovaných zemích (1–3). Zvyšuje riziko závažných komplikací, jako jsou abrupce placenty, cévních mozkových příhod, orgánového selhání a diseminované intravaskulární koagulace (DIC). Plod je ohrožen intrauterinní retardací, nezralostí a odumřením.

Fyziologicky probíhající těhotenství je charakterizováno poklesem periferní cévní rezistence a v menší míře poklesem krevního tlaku. Pokles cévní rezistence je způsoben zvýšenou syntézou prostaglandinů s vazodilatačním účinkem, zvláště prostacyklinu, a NO. Tyto vazodilatační látky také zprostředkují rezistenci k cirkulujícím vazokonstriktorům, jako jsou angiotenzin II nebo noradrenalin a lokálně produkovaným vazokonstriktorům, jako je endotelin.

## KARDIOVASKULÁRNÍ ZMĚNY V TĚHOTENSTVÍ

Hemodynamické změny probíhající v těhotenství shrnuje tabulka 1. Plazmatický volum stoupá od 6. týdne těhotenství a ve 32.–34. týdnu těhotenství dosahuje nárůst zhruba o 50 % a dále se již výrazněji nemění. Počet erytrocytů kontinuálně stoupá celé těhotenství. Pokud jsou zásoby železa adekvátní, hematokrit má tendenci stoupat mezi 2. a 3. trimestrem. Minutový objem srdeční stoupá od 10. týdne těhotenství, zvýšení o cca 40 % je dosaženo mezi 20. a 24. týdnem těhotenství a dále se významněji nemění. Naproti tomu objem cirkulující krve stále roste a odráží nárůst tepového objemu i srdeční frekvence.

V průběhu fyziologicky probíhajícího těhotenství klesá systolický krevní tlak pouze velmi mírně (o 4–6 mm Hg). Diastolický krevní tlak klesá více (o 8–15 mm Hg). Hodnoty krevního tlaku jsou nejnižší zhruba v polovině těhotenství, dále pozvolna stoupají a kolem porodu dosahují obvykle obdobných hodnot jako před těhotenstvím. Tyto změny odrážejí zvýšení minutového srdečního objemu a snížení

## Definice hypertenze v těhotenství

Krevní tlak v průběhu druhého trimestru těhotenství klesá na úroveň hodnot nižších než před těhotenstvím. Ve třetím trimestru se vrací k hodnotám před těhotenstvím. Toto kolísání krevního tlaku se vyskytuje jak u normotenzních, tak u hypertenzních žen.

Definice hypertenze v těhotenství není jednotná. Zatímco v minulosti byla definice hypertenze v těhotenství postavena na vzestupu hodnot krevního tlaku v průběhu druhého trimestru vztahených k základní hodnotě v prvním trimestru či před těhotenstvím (4–6), v současné době je upřednostňována definice postavená na absolutních hodnotách krevního tlaku, tj. **systolický krevní tlak  $\geq$  140 mm Hg či diastolický krevní tlak  $\geq$  90 mm Hg** (4, 7).

Hodnoty krevního tlaku větší než 140/90 mm Hg, a zejména větší než 160/110 mm Hg jsou spojeny s nepříznivou prognózou pro matku i novorozence, zejména v přítomnosti nově vzniklé proteinurie. Obecně se má za to, že patofyziologickým podkladem hypertenze v těhotenství jsou vazospazmy.

## Měření krevního tlaku

Měření krevního tlaku **rtuťovým tonometrem** je stále považováno za zlatý standard, protože je snadno dostupné ve všech ambulancích, existují standardy pro kalibraci a užití je dobře ověřeno. Pokud jsou pro měření TK v těhotenství používány elektronické přístroje, lze doporučit pouze přístroje, které byly validizovány v těhotenství (8).

Hodnoty krevního tlaku odpovídající hypertenzi musí být potvrzeny **při dvou různých příležitostech**. Světová zdravotnická organizace doporučuje provést kontrolní měření krevního tlaku po 4 hodinách. Pokud je první naměřená hodnota diastolického krevního tlaku velmi vysoká ( $>$  110 mm Hg), je mnohdy nutné bezprostředně zahájit léčbu.

Tlak těhotných žen je závislý na poloze. Tlak na a. brachialis je nejvyšší, když pacientka sedí ve vzpřímené poloze, intermediární hodnoty dosahuje při poloze vleže na zádech a nejnižší hodnoty se objevují při poloze na levém boku, kdy je zvětšenou délkou nejméně komprimována dolní dutá žíla.

Těhotenství představuje hyperkinetický stav, při kterém je

Tab. 1. Kardiovaskulární změny v těhotenství

Parametr	Změna	Časování
krevní tlak systolický diastolický střední	pokles o 4–6 mm Hg pokles o 8–15 mm Hg pokles o 6–10 mm Hg	nejnižší hodnoty 20.–24. týden, pak postupný nárůst k hodnotám před těhotenstvím, kterých je dosaženo kolem porodu
tepová frekvence	vzestup o 12–18 tepů/min	počátkem 2. trimestru, dále stabilní
tepový objem	vzestup o 10–30 %	počátkem 2. trimestru, dále stabilní
minutový objem srdeční	vzestup o 33–45 %	nejvyšší hodnoty počátkem 2. trimestru, dále stabilní do porodu

periferní rezistence. Koncem gravidity obvykle převažuje vazokonstrikce a v důsledku toho se zvyšuje i hodnota krevního tlaku. Bezprostředně po porodu krevní tlak obvykle klesá a v prvních 5 dnech po porodu výrazně stoupá. Přejídná hypertenze v časném období po porodu se může objevit i u žen, které měly po celou dobu těhotenství normální krevní tlak.

V patogenezi hypertenze v těhotenství hraje roli poškození endotelu, patrně hormonálními vlivy, a následná endotelální dysfunkce provázená nadprodukcí presorických látek (včetně endotelinu), cytotoxických a mitogenních faktorů a nedostatečnou produkcí vazodilatačních působků.

zvýšen rozdíl mezi fází IV (oslabení ozev) a V (vymizení ozev) Korotkovových fenoménů. Proto se až donedávna doporučovalo zaznamenávat IV. fázi a vycházet z V. fáze Korotkovových fenoménů, o které existovala představa, že v těhotenství dosahuje velmi nízkých hodnot (9). Později bylo zjištěno, že IV. fáze je obtížněji detegovatelná a má horší reprodukcibilitu (10). Proto se nyní doporučuje **pro měření diastolického krevního tlaku zaznamenávat V. fázi Korotkovových ozev** (8, 11) a IV. fázi používat pouze tehdy, pokud nedochází k vymizení ozev.

V poslední době stoupá obliba automatických digitálních přístrojů pro měření krevního tlaku. U některých typů přístrojů byly

zjištěny rozdíly až 15 mm Hg v hodnotách krevního tlaku naměřených ručtovým tonometrem a automatickým přístrojem. Je proto zásadně důležité, aby byly používány přístroje, které byly validovány v těhotenství podle standardních protokolů. Podrobnější a průběžně aktualizované informace jsou k dispozici na [www.dableducational.org](http://www.dableducational.org).

Automatické přístroje pro měření krevního tlaku u žen s preeklampsií se ukázaly jako nespolehlivé a mají tendenci podhodnocovat skutečné hodnoty krevního tlaku.

V testování podle standardních protokolů uspěla řada přístrojů pro 24hodinovou monitoraci krevního tlaku, která je lepší než měření krevního tlaku konvenčním způsobem v predikci proteinurie, rizika předčasného porodu, porodní váhy a průběhu těhotenství obecně (12–14). Užívání přístrojů pro 24hodinové monitorování krevního tlaku bylo ověřeno v těhotenství u hypertenze bílého pláště, v časné predikci preeklampsie a pro určení prognózy u hypertenze v pozdějších fázích těhotenství (8).

### Proteinurie

Proteinurie v těhotenství je definována jako exkrece proteinu v moči přesahující 300 mg za 24 hod. (0,3 g/den). Sběr moče za 24 hod. je nejspolehlivější metodou. Komerčně dostupné testovací papírky umožňují jednoduché a rychlé testování, ale výsledky nejsou spolehlivé. Pozitivní nález (+ 1 a více) vyžaduje další vyšetření z 24hodinového sběru moče a na druhé straně negativní nález nevylučuje nutně proteinurii. Průkaz proteinurie má zásadní význam pro diagnózu preeklampsie.

### Edém a hmotnostní přírůstek

Edém a hmotnostní přírůstek by neměly být užívány k definici hypertenze v těhotenství, edémy se vyskytují až u 60 % těhotenství.

### Klasifikace hypertenze v těhotenství

Klasifikace hypertenze v těhotenství není podobně jako její definice jednotná (tab. 2). Nejdůležitějším úkolem klasifikace hypertenze v těhotenství (4, 5, 7) je rozlišit, zda hypertenze předchází těhotenství (tzv. **preexistující hypertenze**), nebo zda se jedná o stav specifický pro těhotenství (tzv. **gestační hypertenze**). Preexistující hypertenze je diagnostikována

buď skutečně před těhotenstvím, nebo do 20. týdne těhotenství. Gestační hypertenze je charakterizována špatným prokrvením řady orgánů a vyšší hodnota krevního tlaku je obvykle pouze jedním z charakteristických znaků preexistující hypertenze provázená po 20. týdnu těhotenství dalším vzestupem TK a exkrecí proteinu ve 24hodinovém vzorku moči > 3 g denně. V tomto případě hovoříme o **preexistující hypertenzi a „naroubované“ gestační hypertenzi s proteinurií**. Vzácně se může přihodit, že krevní tlak je změřen poprvé až po 20. týdnu těhotenství a nejsou k dispozici údaje o hodnotě krevního tlaku před početím. Definitivní klasifikace je možná až na konci šestinedělí (42. den po porodu, eventuálně později).

**Preexistující hypertenze** provází 1–5 % těhotenství, její prevalence stoupá se stoupajícím věkem těhotných. Za určitých situací však může být diagnóza preexistující hypertenze obtížná, např. u ženy s hypertenzí nedignostikovanou před začátkem těhotenství mohou být díky fyziologickému poklesu krevního tlaku měřeny normální hodnoty v počátečním období těhotenství. Preexistující hypertenze tak může být maskována a hodnoty krevního tlaku v pásmu hypertenze naměřené v pozdější fázi těhotenství interpretovány jako gestační hypertenze. Někdy je možné správnou diagnózu stanovit až několik měsíců po porodu, kdy by se měl v případě gestační hypertenze krevní tlak normalizovat.

**Gestační hypertenze** se vyskytuje u 6–7 % těhotenství, nejčastěji po 20. týdnu těhotenství a ve většině případů mizí do 42 dnů po porodu.

**Preeklampsie** je jednou z forem gestační hypertenze, pro kterou je charakteristická významná proteinurie (obvykle > 2 g/24 hod.) a multisystémové postižení (6). Jedná se o onemocnění neznámé etiologie, objevující se obvykle po 20. týdnu těhotenství, nejčastěji u primigravid, i když ženy s anamnézou preeklampsie mají vyšší riziko preeklampsie i při následujících těhotenstvích. Dalšími rizikovými faktory pro rozvoj preeklampsie jsou vícečetná těhotenství, pozitivní rodinná anamnéza preeklampsie, onemocnění trofoblastu, preexistující hypertenze, diabetes mellitus, onemocnění pojivové tkáně a onemocnění ledvin. Preeklampsie se vyskytuje podstatně častěji v rozvojových zemích a je pravděpodobné, že se na její vysoké incidenci v těchto zemích podílí nutriční, metabolické a infekční faktory, zatímco v rozvinutých zemích se více uplatňují faktory imunologické a genetické (15). I když je obecně velmi obtížné předpovídat prognózu preeklampsie, existují jisté symptomy a známky, které je možno považovat za markery závažnosti onemocnění

Tab. 2. Klasifikace hypertenze v těhotenství

<p><b>A. Preexistující hypertenze</b> Hypertenze předcházející graviditu nebo diagnostikovaná před 20. týdnem těhotenství většinou přetrvává déle než 42 dní po porodu. Může být provázena proteinurií: 1. esenciální 2. sekundární</p>
<p><b>B. Gestační hypertenze</b> Hypertenze vzniká v průběhu těhotenství, nejčastěji po 20. týdnu těhotenství, ve většině případů vymizí do 42 dnů po porodu.</p> <p><b>1. bez proteinurie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– „hypertenze indukovaná těhotenstvím“, „transientní hypertenze“ a „nephroproteinurická hypertenze“ exkrece proteinu ve 24hodinovém vzorku moči je &lt; 0,3 g/den.</li> </ul> <p><b>2. s proteinurií</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– odpovídá dřívější definici „preeklampsie“, „preeklamptická toxémie“ a „toxémie“</li> <li>– exkrece proteinu ve 24hodinovém vzorku moči je &gt; 0,3 g/den</li> </ul>
<p><b>C. Preexistující hypertenze + „naroubovaná“ gestační hypertenze s proteinurií</b> Preexistující hypertenze provázená dalším vzestupem TK a exkrecí proteinu ve 24hodinovém vzorku moči &gt; 3 g/den po 20. týdnu těhotenství. Odpovídá dřívější definici jako „chronická hypertenze s naroubovanou preeklampsií“.</p>
<p><b>D. Neklasifikovatelná před narozením</b> Hypertenze s nebo bez systémové manifestace, pokud byl tlak měřen poprvé po 20. týdnu těhotenství. Ověření je nutné 42. den nebo po 42. dnu po porodu. Pokud hypertenze vymizí, pak je nutná reklasifikace jako gestační hypertenze s nebo bez proteinurie; pokud hypertenze přetrvává, je nutná reklasifikace jako preexistující hypertenze.</p>

vyžadující těsnou monitoraci a často urgentní porod. Patří mezi ně systolický krevní tlak > 160 mm Hg, diastolický krevní tlak > 110 mm Hg, proteinurie > 3,5 g/24 hod., snížení renálních funkcí (kreatinin > 120  $\mu\text{mol/l}$ ), trombocytopenie (počet destiček < 100.10<sup>9/l</sup>) nebo průkaz mikroangiopatické hemolytické anémie, hepatální léze, plicní edém a neurologické poruchy.

Syndrom **HELLP** (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet Count) představuje ošidnou formu preeklampsie, která může rychle progredovat do život ohrožujícího stavu manifestujícího se jaterním selháním a zhoršením trombocytopenie za přítomnosti pouze mírné nebo středně závažné hypertenze. Nejzávažnější komplikací syndromu HELLP je ruptura jater, která je spojena s vysokou mortalitou.

Protože příčina a patogeneze preeklampsie nejsou zcela známy, neexistují zatím účinná specifická preventivní a léčebná opatření. Pacientky s vysokým rizikem preeklampsie by v ideálním případě měly být zhodnoceny v časně fázi těhotenství porodníkem se zvláštní zkušeností v této oblasti. Měla by být provedena základní laboratorní vyšetření (tab. 3), protože srovnání s hodnotami v pozdější fázi těhotenství mohou napomoci v diagnóze preeklampsie.

Pokud se preeklampsie rozvine před 32. týdnem těhotenství, kdy je plod stále ještě nezralý, mělo by se zvážit oddálení porodu. Tento přístup je racionální, pokud je hypertenze mírná a nejsou zjevné odchylky v ledvinných, jaterních a koagulačních parametrech. Pacientky je třeba hospitalizovat a pečlivě monitorovat i fetus. Bolesti hlavy, poruchy vizu a bolest břicha v pravém horním kvadrantu mohou ukazovat na progresi k těžším formám. Ambulantní léčba může být zvážena u asymptomatických nemocných s dobrou odpovědí na léčbu hypertenze a bez přítomnosti výraznější proteinurie (< 1 g/24 hod.).

Porod je třeba indukovat, pokud se těhotenství blíží k termínu porodu a ženy mají těžkou hypertenzi přetrvávající po 24–48 hodinách léčby nebo je přítomen HELLP syndrom nebo progreduje renální selhání či se objevují známky eklampsie nebo fetal distress. Pacientky s těžkou preeklampií do 34. týdne těhotenství mají dostat kortikosteroidy, aby se akceleroval rozvoj fetálních plic.

hematologických, ledvinných a jaterních funkcí, které mohou negativně ovlivnit prognózu novorozence i matky. Přehled základních laboratorních parametrů doporučených pro monitoraci pacientek s hypertenzí v těhotenství je uveden v tabulce 3 (4, 16).

Trombocytopenie se vyskytuje u jedné pětiny pacientek s hypertenzí v těhotenství a je způsobena konzumpcí při poškozené funkci endotelu, snížené syntéze nebo destrukcí imunologických mechanismů. Kombinace zvýšení jaterních enzymů, hemolýzy a trombocytopenie je součástí těžké formy gestační hypertenze: HELLP syndromu.

Antitrombin III je snížen u nemocných s gestační hypertenzí a normální u žen s preexistující hypertenzí. Hladiny antitrombinu III inverzně korelují se stupněm proteinurie a se závažností morbidit matek u gestační hypertenze.

Proteinurie 2–3 g/den vyžaduje těsnou monitoraci se zvýšením indukce porodu. Mikroalbuminurie v pozdním poporodním období je prediktorem chronické hypertenze 7 let po těhotenství.

Hladina kyseliny močové v séru je indikátorem závažnosti, ale špatným prediktorem klinicky zřejmé gestační hypertenze. Hyperurikémie u gestační hypertenze je spojena s retardací intrauterinního růstu, fetal distress a odumřením plodu.

Sérový kreatinin v těhotenství fyziologicky klesá. Zvýšené hodnoty, které jsou normální pro netěhotné ženy, se objevují později u gestační hypertenze s proteinurií a jsou spojeny se sníženým prokrvením ledvin. Snížené hladiny sérového kreatininu a snížení glomerulární filtrace se vyskytují u těžkých případech.

Někteří autoři (17) doporučují vyšetření nadledvin ultrazvukem i stanovení metanefrinu a normetanefrinu v moči u všech těhotných žen s hypertenzí, protože feochromocytom může být naprosto asymptomatický a v případě, že není diagnostikován před začátkem porodu, může mít i fatální důsledky (18).

## LÉČBA HYPERTENZE V TĚHOTENSTVÍ

### Nefarmakologická léčba hypertenze v těhotenství

Nefarmakologická léčba má být zvažována u těhotných žen se systolickým krevním tlakem 140–150 mm Hg či diastolickým krevním tlakem 90–99 mm Hg (měřeno v ambulanci) (19–21).

## DOPORUČENÁ LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

Hypertenze v těhotenství, zvláště gestační hypertenze ať již s proteinurií, nebo bez ní, může být provázána změnami

Tab. 3. Základní laboratorní parametry doporučené pro monitoraci pacientek s hypertenzí v těhotenství (podle pořadí důležitosti)

<b>vyšetření moči</b>	Testovací papírky na přítomnost bílkoviny v moči jsou často falešně pozitivní i falešně negativní. Pro interpretaci výsledků je třeba vzít v úvahu pH, specifickou hmotnost, počet bakterií a leukocytů, koncentraci hemoglobinu a příměs erytrocytů. Pokud testovací papírek dává pozitivní nález (> +1), je nutno potvrdit proteinurii ve 24hodinovém vzorku. Negativní nález pomocí testovacího papírku nevylučuje proteinurii, zvláště když diastolický krevní tlak je vyšší než 90 mm Hg.
<b>proteinurie ve 24hodinovém vzorku moči</b>	Standard pro kvantifikaci proteinurie. Pokud vylučování bílkovin překročí 2 g/den, je nutná velmi těsná monitorace. Pokud vylučování bílkovin převyšuje 3 g/den, je třeba zvážit porod.
<b>kyselina močová v séru</b>	Zvýšené hladiny napomáhají v diferenciální diagnóze gestační hypertenze a mohou odrážet závažnost, alarmující je vzestup hodnot.
<b>kreatinin v séru</b>	Hladiny v těhotenství klesají. Zvýšené hladiny budí podezření na progresi závažnosti hypertenze. Stanovení 24hodinové clearance kreatininu je nutné. Zvýšené hladiny mohou být v rozmezí normálních hodnot pro netěhotné ženy.
<b>počet destiček</b>	Nízké hladiny (< 100 000 . 10 <sup>9/l</sup> ) mohou naznačovat konzumaci destiček v malých cévách. Hladiny odpovídají závažnosti a mají předpovědní hodnotu pro uzdravení v poporodním období, zvláště u žen s HELLP syndromem.
<b>AST, ALT v séru</b>	Zvýšené hladiny mohou naznačovat poškození jater, stoupající hladiny mohou být známkou progredující závažnosti.
<b>hemoglobin a hematokrit</b>	Hemokonzentrace podporuje diagnostiku gestační hypertenze s nebo bez proteinurie. Je mírou závažnosti, snížené hodnoty mohou být přítomny u velmi závažných případů díky hemolýze.
<b>LDH v séru</b>	Zvýšené hladiny jsou spojeny s hemolýzou a poškozením jater. Mohou odrážet závažnost a předpovídat potenciální uzdravení v poporodním období, zvláště u žen s HELLP syndromem.



**Tab. 4.** Doporučení pro léčbu těžké hypertenze na konci těhotenství nebo při porodu

<b>Regulace krevního tlaku</b> Doporučuje se udržovat DTK v rozmezí 90–110 mm Hg.
<b>Medikamentózní léčba</b> labetalol i.v. bolus 20–40 mg během 1 minuty, pokračovat v kontinuální infuzi 1–2 mg/min i.v. <b>blokátory Ca kanálu</b> mají velmi příznivé účinky; pokud se současně podává magnézium sulfát v infuzi, který potencuje jejich účinky, může vyústit v prudkou a těžkou hypotenzi <b>metyldopa</b> p.o.
<b>Nepodávat nitroprusid sodný.</b> Byly pozorovány otravy kyanidem u fetu.
<b>Prevence křečí</b> Magnézium sulfát je lékem volby, podává se 12–24 hodin po porodu, protože 1/3 žen s eklampsií má křeče právě v této době.
<b>Léčba křečí</b> Magnézium sulfát, při neúspěchu benzodiazepin i.v.

**Restrikce soli**

Těhotné ženy s hypertenzí provázenou proteinurií mají nižší plazmatický volem než těhotné ženy s normálním krevním tlakem. Restrikce soli není doporučována ani v těhotenství komplikovaném gestační hypertenzí s nebo bez proteinurie.

**Preventivní podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové**

Zájem o podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové v prevenci gestační hypertenze se objevil, když bylo *in vitro* zjištěno, že hypertenze je výsledkem nepoměru placentární produkce vazoaktivních prostaglandinů (tromboxan A<sub>2</sub>) a prostacyklinu (PGI<sub>2</sub>), který vede k aktivaci destiček a kontrakci arteriol. Kyselina acetylsalicylová acetyluje cyklooxygenázu, a tím snižuje tvorbu tromboxanu A<sub>2</sub> i prostacyklinu PGI<sub>2</sub>. V nízkých dávkách 60–80 mg/den selektivně potlačuje syntézu destičkového tromboxanu A<sub>2</sub>. Podávání malých dávek kyseliny acetylsalicylové bylo předmětem řady velkých klinických studií včetně multicentrické Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy (CLASP) (25), která nepro-

**Tab. 5.** Antihypertenziva užívaná v těhotenství

Ženám s preexistující hypertenzí je doporučeno pokračovat v jejich stávající medikaci s výjimkou inhibitorů ACE a AT <sub>1</sub> -blokátů.	
<b>centrální alfa-agonisté</b>	Lékem volby je <b>metyldopa</b> .
<b>alfa- i betablokátor</b>	<b>Labetalol</b> má účinek srovnatelný s metyldopou, v případě těžké hypertenze může být podán i parenterálně.
<b>blokátory Ca-kanálů</b>	Nifedipin p.o. nebo isradipin i.v. může být podán u emergentních stavů. Potenciální synergismus s magnézium sulfátem může vyvolat prudkou hypotenzi.

Krátkodobá hospitalizace může být zapotřebí pro diagnózu těžké gestační hypertenze a pro vyloučení preeklampsie, kde jediným účinným léčebným prostředkem je porod. Paliativní léčba závisí na hodnotách krevního tlaku, gestačním stádiu a přítomnosti přídatných rizikových faktorů pro matku a plod. Paliativní léčba zahrnuje těsnou monitoraci, omezení aktivit a klid na lůžku. Nedoporučuje se omezování soli v potravě.

**Dietní intervence**

Zvýšený přívod energie a proteinů stejně jako suplementace rybím tukem (22) nemá vliv na prevenci gestační hypertenze. V jedné multicentrické randomizované klinické studii u těhotných žen s vysokým rizikem komplikací suplementace rybího tuku oddálila začátek porodu u žen, které konzumovaly malé a střední množství ryb. Ženy, které konzumovaly velké množství ryb, však již z další suplementace rybího tuku neprofitovaly (23). Recentně provedená metaanalýza 12 randomizovaných klinických studií, ve kterých byla těhotným ženám podávána suplementace kalcia (min. 1 g/den) nebo placebo, prokázala snížení rizika preeklampsie o 48 % (největší snížení u žen s největším rizikem a u žen s nízkým počátečním příjmem kalcia) a snížení rizika vzácných komplikací (souhrnný hodnocený parametr: úmrtí nebo závažná morbidita) (24).

**Hmotnostní redukce**

Ačkoliv redukce tělesné hmotnosti může být užitečná při snížení krevního tlaku u negravidních žen, není doporučována v těhotenství, a to ani u obézních žen. Restrikce kalorií vede ke snížení tělesného tuku u těhotných, ale současně ke snížení porodní hmotnosti. Redukce tělesné hmotnosti v těhotenství může být také spojena s nižším následným růstem dětí obézních matek, které držely dietu v těhotenství.

kázala příznivý účinek aspirinu v prevenci preeklampsie. Ačkoliv byl aspirin podáván ženám s vyšším rizikem preeklampsie, její incidence v placebové skupině byla obdobná jako v obecné populaci (7,6 %), a tak se podávání malých dávek rozhodně nedoporučuje těhotným bez přítomnosti identifikovatelných rizikových faktorů pro gestační hypertenzi.

**Farmakologická léčba hypertenze v těhotenství**

Stále probíhá diskuze o významu pokračování antihypertenzní léčby u těhotných žen s preexistující hypertenzí. Zatímco existuje shoda, že léčba těžké hypertenze v těhotenství je nutná a prospěšná (26), léčba méně závažné hypertenze je stále předmětem sporu. I když snížení hodnot krevního tlaku může být přínosem pro matku, nižší hodnoty krevního tlaku mohou zhoršit uteroplacentární perfuzi, a tím ohrozit vývoj plodu. Většina nejistot o přínosu snižování hodnot krevního tlaku u těhotných žen s mírnou preexistující hypertenzí pochází ze studií, které jsou příliš malé, aby byly schopny detegovat mírné snížení porodnických komplikací.

U všech antihypertenziv bylo prokázáno nebo se předpokládá, že procházejí placentou a vstupují do fetálního oběhu. U žádného z rutinně používaných antihypertenziv nebyl prokázán teratogenní účinek, ale inhibitory ACE a AT<sub>1</sub>-blokátory jsou fetotoxické (27).

I když cílem léčby hypertenze je snížit riziko u matky, zvolené látky musí být účinné a bezpečné pro plod (2, 28).

Systolický krevní tlak  $\geq 170$  mm Hg či diastolický krevní tlak  $\geq 110$  mm Hg u těhotných musí být považován za závažnou situaci s nutností hospitalizace. Z farmakologické léčby by měl být zvažován labetalol i.v. nebo metyldopa či nifedipin perorálně. Intravenózně podávaný dihydralazin již není považován za lék volby, protože jeho podávání je spojeno s větším výskytem nežádoucích účinků (častější hypo-

Tab. 6. Antihypertenziva kontraindikovaná v těhotenství nebo užívaná s opatrností

<b>inhibitory ACE, blokátory angiotenzinu II na úrovni receptorů</b>	Mohou navodit fetální abnormality včetně úmrtí plodu, v těhotenství jsou kontraindikovány.
<b>diuretika</b>	Jsou doporučována u preexistující hypertenze, pokud byla podávána i před těhotenstvím; jsou doporučována u sůl-senzitivních pacientek a <b>nepodávat u preeklampsie</b> .
<b>přímá vazodilatancia</b>	<b>Hydralazin</b> již není lékem volby v parenterálním podání (pro závažné nežádoucí účinky v perinatálním období).
<b>betablokátory</b>	<b>Atenolol a metoprolol</b> jsou bezpečné a účinné v pozdější fázi těhotenství, retardace růstu plodu byla pozorována, pokud byly tyto léky podávány na začátku nebo uprostřed těhotenství.

tenze u matek, častější porod císařským řezem, častější abrupce placenty) (29). Doporučení pro léčbu těžké hypertenze na konci těhotenství nebo při porodu jsou uvedena v tabulce 4.

Prahovou hodnotou pro zahájení antihypertenzní léčby jsou hodnoty systolického krevního tlaku 140 mm Hg nebo diastolického krevního tlaku 90 mm Hg u žen s gestační hypertenzí bez proteinurie nebo s preexistující hypertenzí před 28. týdnem těhotenství. Medikamentózní léčbu hypertenze zahajujeme při stejných prahových hodnotách u žen s gestační hypertenzí a proteinurií nebo při výskytu symptomů (bolest v epigastriu, poruchy vidění nebo silné bolesti hlavy) kdykoliv v těhotenství, při stejných prahových hodnotách TK u preexistující hypertenze za přítomnosti doprovodných onemocnění nebo při orgánovém poškození a dále u preexistující hypertenze a „naroubované“ gestační hypertenze. V ostatních případech se doporučuje zahajovat medikamentózní léčbu hypertenze při hodnotách systolického krevního tlaku 150 mm Hg nebo diastolického krevního tlaku 95 mm Hg.

U nepříliš závažné hypertenze je základem léčby metyldopa (lék první volby), labetalol nebo blokátory kalciových kanálů (tab. 5). Atenolol a metoprolol lze bezpečně podávat v pozdější fázi těhotenství (léky druhé volby). Atenolol nemá být podáván v počáteční fázi těhotenství, protože může způsobit růstovou retardaci plodu a v pozdější fázi těhotenství může být podáván, avšak s opatrností (30) (tab. 6). Dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů jsou považovány za bezpečné, pokud se současně nepodává magnézium sulfát, u něhož může potenciální synergismus navodit těžkou hypotenzi. Krátkodobě působící nifedipin navozuje významné snížení krevního tlaku během 10–20 minut po perorálním podání. Byly popsány fatální a nefatální kardiovaskulární příhody po podání nifedipinu, zvláště u starších osob. U 37leté těhotné ženy, která byla zcela asymptomatická, po perorálním podání nifedipinu klesl krevní tlak z hodnot 150/115 mm Hg na 90/55 mm Hg s nutností ukončení těhotenství císařským řezem pro fetální distress. **Inhibitory ACE a blokátory angiotenzinu II na úrovni receptorů (AT<sub>1</sub>-blokátory, sartany) jsou v těhotenství kontraindikovány.** Magnézium sulfát je vhodný k prevenci a léčbě křečí.

U žen s preexistující hypertenzí se doporučuje pokračovat v dosavadní medikaci s výjimkou inhibitorů ACE a AT<sub>1</sub>-blokátorů. U preeklampsie je snížen plazmatický volem, a proto diuretická terapie není namístě, není-li přítomna oligurie. Medikamentózní léčba je indikována v případě preexistující hypertenze s diastolickým TK > 100 mm Hg (eventuálně i při nižších hodnotách, je-li přítomno orgánové poškození nebo onemocnění ledvin). Doporučuje se užívat látky uvedené v tabulce 6. Zahájení medikamentózní léčby ukazuje tabulka 7.

### Indukce porodu

Indukce porodu je na místě u gestační hypertenze s proteinurií provázenou nepříznivými příznaky, jako jsou rozmanité vidění, poruchy koagulace nebo fetal distress.

Tab. 7. Zahájení medikamentózní léčby hypertenze

<b>Okamžitě</b> STK $\geq$ 170 mm Hg nebo DTK $\geq$ 110 mm Hg s příznaky
<b>Po 1–2 hodinách observace</b> STK $\geq$ 170 mm Hg nebo DTK $\geq$ 110 mm Hg bez příznaků
<b>po 24–48 hodinách observace</b> STK $\geq$ 140 mm Hg nebo DTK $\geq$ 90 mm Hg před 28. gestačním týdnem u žen s gestační hypertenzí bez proteinurie nebo u žen s preexistující hypertenzí STK $\geq$ 140 mm Hg nebo DTK $\geq$ 90 mm Hg kdykoliv v těhotenství u – gestační hypertenze s příznaky – gestační hypertenze s proteinurií – preexistující hypertenze s doprovodnými onemocněními – preexistující hypertenze s orgánovým poškozením (kardiovaskulární onemocnění, poškození ledvin) – preexistující hypertenze s „naroubovanou“ gestační hypertenzí STK $\geq$ 150 mm Hg nebo DTK $\geq$ 95 mm Hg za ostatních okolností

### Eklampsie

Eklampsie je definována jako výskyt křečí v důsledku hypertenzní encefalopatie. Výskyt této závažné komplikace se snížil (odhadem 1/2000 porodů v Evropě a Severní Americe) v důsledku lepší prenatální péče. Porod je třeba oddálit, dokud se nepodaří zvládnout křeče (magnézium sulfát), snížit krevní tlak (labetalol i.v.) a dosáhnout rovnováhy elektrolytů. Nemají se podávat diuretika a hyperosmotické látky. Pokud nedošlo k výraznější ztrátě tekutin, doporučuje se omezit příjem tekutin.

### Krevní tlak po porodu

Hypertenze krátce po porodu je velmi častá. Bezprostředně po porodu krevní tlak obvykle klesá a v prvních 5 dnech po porodu obvykle výrazně stoupá. Ženy, které měly hypertenzi v těhotenství, mohou mít normální hodnoty krevního tlaku krátce po porodu a hypertenze se u nich může znovu objevit v průběhu prvního týdne po porodu. Vzhledem k možnému riziku deprese v časném poporodním období se nedoporučuje léčba metyldopou.

### Hypertenze a laktace

Kojení nezvyšuje krevní tlak matky. Bromocriptin, který se používá pro potlačení laktace, může navodit hypertenzi. Všechna antihypertenziva užitá matkou se vylučují do mateřského mléka. Většina z nich se vyskytuje ve velmi nízkých koncentracích, výjimku představují betablokátory (kromě propranololu) a nifedipin, které se vyskytují v obdobných koncentracích jako v plazmě matky. Kojení zásadně nepřerušujeme, v případě betablokátorů monitorujeme i tepovou frekvenci novorozence. Při výskytu bradykardie snížíme dávku betablokátoru podávaného matce, případně provedeme záměnu za jiný lék.

### Riziko hypertenze v následujících těhotenstvích

Ženy, které mají hypertenzi v prvním těhotenství, mají vyšší riziko hypertenze v následujícím těhotenství. Riziko hypertenze je tím větší, čím dříve se hypertenze objevila v prvním těhotenství.

### Dlouhodobé kardiovaskulární důsledky gestační hypertenze

Ženy, u kterých se objeví gestační hypertenze nebo pre-eklampsie, mají vyšší riziko hypertenze a cévní mozkové příhody v pozdějším životě. Existují důkazy, že ženy s pre-eklampií nebo s izolovanou intrauterinní růstovou retardací mají vyšší morbiditu a mortalitu na ischemickou chorobu srdeční (31). Proto je nesmírně důležité, aby u všech žen s gestační hypertenzí byl měřen krevní tlak v ročních intervalech.

U jinak zdravých žen s anamnézou gestační hypertenze byla zjištěna endoteliální dysfunkce a časné poruchy glukózového a lipidového metabolismu. Tyto odchylky společně s relativním hyperandrogenismem by mohly alespoň částečně vysvětlit zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění v pozdější fázi života.

Naproti tomu ženy, u nichž se v průběhu těhotenství nevyvine hypertenze, mají snížené riziko hypertenze v pozdější fázi života ve srovnání s ženami, které nebyly nikdy těhotné. Těhotenství tak může nabídnout určitou představu o kardiovaskulárním zdraví u žen v pozdější fázi života (32–33).

#### Zkratky

CLASP – multicentrická studie Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy  
TK – krevní tlak

### LITERATURA

1. **Garovic VD.** Hypertension in pregnancy: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proceedings* 2001; 75: 1071–1076.
2. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy: Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(Suppl): S1–S22.
3. **Paller MS.** Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 314–320.
4. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension: *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053.
5. **Helewa ME, Burrows RF, Smith J, et al.** Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157: 715–725.
6. **Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, et al.** Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of  $\geq 15$  mm Hg to a level  $< 90$  mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 787–792.
7. **Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.** Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.
8. **Higgins JR, de Swiet M.** Blood pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001; 357: 131–135.
9. **Perry IJ, Stewart BA, Brockwell J, et al.** Recording diastolic blood pressure in pregnancy. *BMJ* 1990; 301: 1198.
10. **Shennan A, Gupta M, Halligan A, Taylor DJ, de Swiet M.** Lack of reproducibility in pregnancy of Korotkoff phase IV as measured by mercury sphygmomanometry. *Lancet* 1996; 347: 139–142.
11. **Task Force Members, Oakley C, Child A, et al.** Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur. Heart J* 2003; 24: 761–781.
12. **Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M, et al.** Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit* 2001; 6: 355–370.
13. **Churchill D, Perry IJ, Beevers DG.** Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal growth. *Lancet* 1997; 349: 7–10.
14. **Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, et al.** Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 521–526.
15. **López-Jaramillo P, García RG, López, M.** Preventing pregnancy-induced hypertension: are there regional differences for this global problem? *J Hypertens* 2005; 23: 1121–1129.
16. **Kaplan NM.** Kaplan's clinical hypertension. Ninth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2006; 518.
17. **Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC.** Clinical use of laboratory tests for the identification of secondary forms of arterial hypertension. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007; 44: 1–85.
18. **Grodski S, Jung C, Kertes P, et al.** Pheochromocytoma in pregnancy. *Intern Med J* 2006; 36: 604–606.
19. **Moutquin JM, Garner PR, Burrows RF, et al.** Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157: 907–919.
20. **Sibai BM.** Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996; 335: 257–265.
21. **Magee LA, Ornstein P, von Dadelszen P.** Fortnightly review. Management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999; 318: 1322–1326.
22. **Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, et al.** Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 382–395.
23. **Olsen SF, Osterdal ML, Salvig JD, et al.** Duration of pregnancy in relation to fish oil supplementation and habitual fish intake: a randomised clinical trial with fish oil. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 976–985.
24. **Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L.** Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 3, CD001059.
25. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP: a randomized trial of low dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343: 619–629.
26. **Khedun SM, Moodley J, Naicker T, Maharaj B.** Drug management of hypertensive disorders of pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74: 221–258.
27. **Podymow T, August P.** Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. *Hypertension* 2008; 51: 960–969.
28. **Dekker G, Sibai BM.** Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357: 209–215.
29. **Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, et al.** Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 955–960.
30. **Lydakis C, Lip GYH, Beevers M, Beevers DG.** Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 541–547.
31. **Jonsdottir LS, Arngrimsson R, Geirsson RT, et al.** Death rates from ischemic heart disease in women with a history of hypertension in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 772–776.
32. **Paradisi G, Biaggi A, Savone R, et al.** Cardiovascular risk factors in healthy women with previous gestational hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1233–1238.
33. **Seely EW.** Hypertension in pregnancy: a potential window into long-term cardiovascular risk of women. *Clin Endo Metab* 1999; 84: 1858–1861.

## Přehledový článek

# Konzervativní léčba diabetické mikroangiopatie a makroangiopatie

Šmahelová A.

Univerzita Karlova v Praze, LF a FN Hradec Králové, Centrum a subkatedra diabetologie, Klinika gerontologická a metabolická

## SOUHRN

Cévní komplikace jsou dnes nejčastějšími a zároveň nejzávažnějšími komplikacemi diabetu 1. i 2. typu. Projevům diabetické mikroangiopatie a makroangiopatie je proto dnes věnována velká pozornost nejen ve výzkumu jejich patogeneze, ale i ve stále větším počtu klinických studií, prokazujících významný efekt konzervativní léčby těchto cévních onemocnění. Týká se to především mikroalbuminurie a proteinurie jako projevů diabetické nefropatie, které jsou významně ovlivnitelné antihypertenzivy a fibráty a diabetické retinopatie, významně ovlivnitelné fibráty. V léčbě diabetické makroangiopatie je zásadní důsledná léčba hypertenze i dyslipidémie, nejlépe kombinací hypolipidemik. I při volbě antidiabetik by měly být zvažovány jejich cévní efekty. Na cévní stěnu a projevy cévních onemocnění prokazatelně působí tzv. inzulinové senzitizery, deriváty sulfonylurey a metformin. Ve vývoji jsou i další léky ovlivňující cévní diabetické komplikace. Již dnes by ale měl každý lékař v prevenci i léčbě cévních komplikací diabetu volit adekvátní léčbu antihypertenzivy, hypolipidemiky i antidiabetiky.

**Klíčová slova:** mikroangiopatie, makroangiopatie, cévní choroby, komplikace diabetu, diabetická neuropatie, diabetické retinopatie.

## SUMMARY

### Šmahelová A. *Conservative treatment of diabetic microangiopathy and macroangiopathy*

Vascular complications represent the most frequent and the most serious complication of diabetes type 1 and type 2. High attention is paid to all manifestations of microangiopathy and macroangiopathy not only in studies of their pathogenesis, but also in numerous clinical reports revealing significant effect of conservative treatment in vascular diseases. It concerns namely microalbuminuria and proteinuria and also to the manifestations of diabetic nephropathy which are largely affected by antihypertensive and fibrate treatment as well as to diabetic retinopathy treatable by fibrates. In the treatment of diabetic microangiopathy a consistent attention must be paid to the treatment of hypertension and dyslipidemia, preferably using combinations of hypolipidemics. Already during selection of antidiabetics, possible vascular effects should be considered. Vascular wall and manifestations of vascular diseases can be positively influenced by so called insulin sensitizers, derivatives of sulphonylurea and metformin. In preparation there exist some other substances for the treatment of diabetic complications. Already now, every medical doctor should be able to select adequate treatment with antihypertensives, hypolipidemics and antidiabetics for the prevention or therapy of vascular diabetic complications.

**Key words:** microangiopathy, macroangiopathy, vascular diseases, complication of diabetes, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy. *Po.*

Čas Lék čes 2009; 148: 72–77.

## ÚVOD

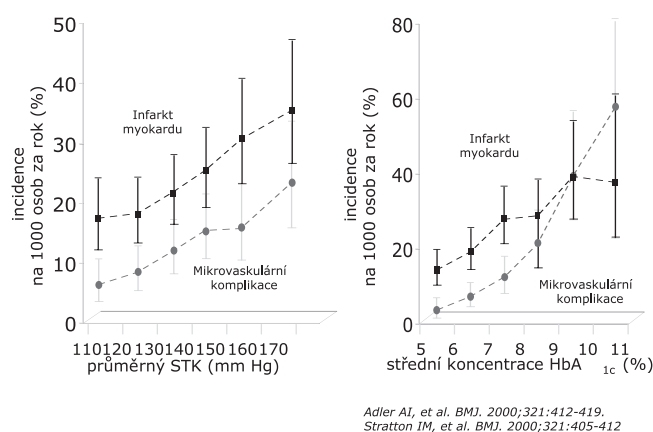
Až tři čtvrtiny příčin úmrtí u diabetiků představují kardiovaskulární onemocnění (1). Proto je dnes diabetes mellitus vnímán nejen jako metabolické, ale i jako kardiovaskulární onemocnění (2, 3). Cukrovku přitom provázejí dva typy cévních onemocnění, tzv. diabetická makroangiopatie a diabetická mikroangiopatie. Jako makroangiopatii označujeme rozvoj aterosklerózy u diabetiků. Diabetická mikroangiopatie je tzv. specifickou komplikací a podílí se na rozvoji diabetické nefropatie, retinopatie i neuropatie.

Toto sdělení není zaměřené na patogenezi cévních komplikací diabetu, ale na klinicky významný fenomén – možnosti konzervativní léčby diabetického poškození cév. Stručně jen konstatuji, že projevy diabetické mikroangiopatie souvisí především s hyperglykemií, ale také s dalšími složkami metabolického syndromu – jako např. s hypertenzí (4, 5) (obr. 1).

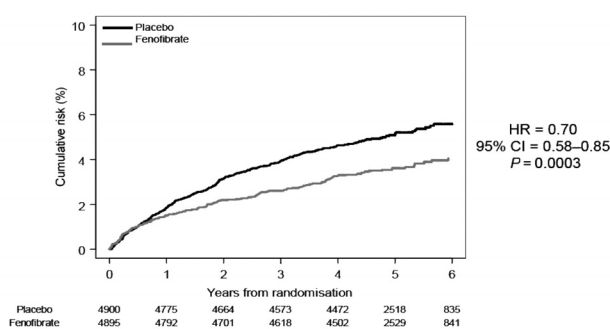
Rovněž projevy diabetické makroangiopatie, reprezentované na obrázku 1 výskytem infarktu myokardu, souvisejí s hyperglykemií; závislost však není tak přesvědčivá. Výrazně aterosenním faktorem je již samotná diagnóza diabetu. Kardiovaskulární riziko diabetika je až

### Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.  
Klinika gerontologická a metabolická LF UK a FN  
Centrum a subkatedra diabetologie  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové  
e-mail: smahelov@lfhk.cuni.cz



**Obr. 1.** Výskyt infarktu myokardu a mikrovaskulárních příhod v závislosti na systolickém krevním tlaku (STK) a glykovaném hemoglobinu (HbA1c) ve studii UKPDS



**Obr. 2.** Laserová terapie retinopatie ve studii FIELD Fenofibrate – fenofibrát, Cumulative risk – kumulativní riziko, Years from randomisation – roky od randomizace

čtyřikrát větší než riziko jedince s dalšími rizikovými faktory aterosklerózy (hypercholesterolémie, dyslipidémie, kouření) (6).

V léčbě cévních komplikací diabetu se uplatňuje řada technologických postupů od laserové terapie retinopatie, přes dialyzační léčbu až po katetrizační a chirurgickou léčbu komplikací aterosklerózy (obr. 2). To svědčí o tom, že dnes léčíme až pozdní ireverzibilní projevy onemocnění. V konzervativní léčbě cévních komplikací diabetu se uplatňují léky klasické – anti-diabetika, hypolipidemika, antihypertenziva, antiagregancia. V klinickém využití i vývoji jsou i další skupiny léků, např. pro léčbu retinopatie či neuropatie. Konzervativní postupy mohou být na rozdíl od aplikace technologií zaměřeny na časnější fáze onemocnění – tedy na jejich primární i sekundární prevenci.

## ANTIHYPERTENZIVA A CÉVNÍ KOMPLIKACE DIABETU

Léčba hypertenze je jedním z nejvýznamnějších opatření v léčbě diabetu. Tato léčba se u diabetika 1. a 2. typu liší dnes málo. Ještě nedávno se uvádělo, že u diabetika 1. typu je vhodné začít léčbu ACE inhibitory a u diabetika 2. typu AT1 blokátory. Dnes je toto tvrzení již překonáno a u diabetiků 2. typu jsou oba postupy možné.

Dosud nejvýznamnější studie v léčbě diabetu 2. typu – UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) dokonce ukázala, že korekce vyššího krevního tlaku je významnější než korekce hyperglykémie (4). Ve studii

UKPDS byla u diabetiků 2. typu srovnána skupina se snížením krevního tlaku na 144/82 mm Hg se skupinou s krevním tlakem 154/87 mm Hg (tab. 1). Léčba hypertenze má u diabetiků 2. typu významnější efekt na mikrovaskulární než makrovaskulární komplikace. Korekce krevního tlaku ACE inhibitory a AT<sub>1</sub>-blokátory brání progresi albuminurie. Léčba ACE inhibitory výrazně snižuje i projevy diabetické retinopatie (přehled studií např. 7, 8).

Efekt ACE inhibitorů v prevenci mikroalbuminurie a při zabrání rozvoje diabetické nefropatie u normoalbuminurických a normotenzních pacientů s diabetem 1. typu potvrzuje například podání lisinoprilu ve studii EUCLID již z roku 1997. V sekundární prevenci bylo u diabetiků 1. typu s mikroalbuminurií provedeno mnoho studií. Například v metaanalýze, provedené Diabetic Nephropathy Trialist Group, je při léčbě ACE inhibitory regrese mikroalbuminurie třikrát častější než po placebu a progresse do proteinurie třikrát vzácnější než po placebu. Jiné skupiny antihypertenziv nemají tento antiproteinurický efekt a nesnižují intraglomerulární tlak. U diabetiků 1. typu jsou tedy ACE inhibitory jednoznačně lékem volby v prevenci a léčbě proteinurie u pacientů s hypertenzí i bez hypertenze.

Studie BENEDICT prokázala efekt kombinace trandolaprilu a verapamilu na regresi mikroalbuminurie u diabetiků 2. typu. U podobné skupiny pacientů ve studii HOPE byl prokázán efekt ramiprilu na redukci progresse mikroalbuminurie do proteinurie a současně i na sníženou kardiova-

**Tab. 1.** Vliv změny krevního tlaku na vývoj komplikací ve studii UKPDS

Dosažený krevní tlak	144/82 vůči 154/87 mm Hg	p
úmrť v souvislosti s DM	-34%	0,019
celková mortalita	-18%	0,17
akutní infarkt myokardu	-21%	0,13
centrální mozkové příhody	-44%	0,013
ICHDK	-49%	0,17
mikrovaskulární komplikace	-37%	0,009
srdeční selhání	-56%	0,004

skulární mortalitu a morbiditu. Problémem progresse mikroalbuminurie do renální insuficience se u diabetiků 2. typu zabývala například studie RENAAL, která prokázala významný efekt losartanu na tento parametr (podrobně v 7). Recentně bylo prokázáno, že již lehká hypertenze typu hypertenze bílého pláště je ve vývoji mikrovaskulárních komplikací diabetu významná (9).

Rozvoj retinopatie může být příznivě ovlivněn ACE inhibitory. Vliv ACE inhibitoru lisinoprilu na progresi nefropatie u diabetiků 1. typu ve studii EUCLID byl již zmíněn (10). Diabetici neměli hypertenzi a byli normoalbuminurictí (85 % z nich), nebo měli mikroalbuminurii. Léčba lisinoprilem snížila významně také rozvoj retinopatie.

## HYPOLIPIDEMIKA A CÉVNÍ KOMPLIKACE DIABETU

Celá řada studií s hypolipidemiky u diabetiků ukázala pokles kardiovaskulární mortality nebo morbidity. Výsledky

**Tab. 2.** Změny proteinurie při léčbě fenofibrátem ve studii FIELD

	Regrese	Bez změny	Progrese
placebo	400	3654	539
(n = 4900)	(8,2 %)	(74,6 %)	(11 %)
fenofibrát	462	3583	466
(n = 4895)	(9,4 %)	(73,2 %)	(9,5 %)

Mann-Whitneyův test: p = 0,002

**Tab. 3.** Redukce počtu amputací končetin při léčbě fenofibrátem u diabetiků (FIELD Study)

	Relativní redukce rizika v %	interval 95%	P
amputace z mikrovaskulární příčiny	-47%	-8 % až -70 %a	0,025
amputace z makrovaskulární příčiny	-23%	+21 až -51 %	0,26
všechny první amputace	-38%	-10 % až -57 %	0,011

velké klinické studie CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), která sledovala efekt atorvastatinu v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění speciálně u diabetiků vedly k významnému rozšíření léčby statiny u diabetiků a ke snížení cílových hodnot lipidového spektra (11). Snížení výskytu kardiovaskulárních příhod dokonce o 37 % při léčbě atorvastatinem je v této studii spojeno se snížením průměrných hodnot LDL cholesterolu z 3,0 na 2,0 mmol/l (což je na hranici rozmezí dnes deklarovaného pásma normálních hodnot).

V primární prevenci jsou dnes cílové hodnoty LDL cholesterolu u diabetiků pod 2,5 mmol/l a v sekundární prevenci po prodělané kardiovaskulární příhodě pod 1,8 mmol/l. Dokonce se diskutuje o podávání statinu všem diabetikům 2. typu. Podobně výrazné efekty ukazují i výsledky dalších studií s hypolipidemiky. Pokles kardiovaskulární morbidity, resp. mortality u diabetiků je úměrný poklesu LDL cholesterolu a vzestupu HDL cholesterolu, jak bylo potvrzeno v již desítkách studií (přehled např. 12).

Léčba hypolipidemiky vede tedy k významné redukci rizika vyplývajícího z diabetické makroangiopatie. Avšak ani při léčbě statinem není diabetik zcela bez kardiovaskulárního rizika, zůstává tzv. reziduální riziko, jež je nejlépe ovlivnitelné kombinací hypolipidemik, např. kombinací statinu s fibráty.

V nedávné době byl překvapivě zjištěn efekt hypolipidemik na diabetickou mikroangiopatii, a to dokonce na několik projevů. Studie FIELD primárně s diabetiky (13) léčenými fenofibrátem prokázala snížení mikroalbuminurie (tab. 2, 3) a zpomalení progrese mikroalbuminurie do makroalbuminurie o 30 %. Hypolipidemika mohou mít tedy podobně jako antihypertenziva určitý antiproteinurický účinek.

Již před více než třiceti lety byly prováděny menší studie s klofibrátem, ve kterých bylo zjištěno průkazné zlepšení zvětšování nebo závažnosti exsudátů na sítnici a zlepšení hemoragií (14). Klofibrát výrazně omezil tvorbu, zvětšování a závažnost exsudátů při diabetické retinopatii. Neměl žádný vliv na proliferativní složku. Studie tehdy zahrnovaly jen malý počet pacientů. Nedávno zveřejněné závěry studie FIELD však ukázaly, že při léčbě fenofibrátem došlo k významnému potlačení rozvoje diabetické retinopatie a snížení potřeby laserové koagulační léčby (5,2 % vs. 3,6 %, p = 0,0003). Potvrdily se tak výsledky starších pozorování (15) a při léčbě fenofibrátem klesla významně (o 30 %) i potřeba laserové léčby diabetické retinopatie.

Douglasova metaanalýza (16) hodnotila vliv statinů na albuminurii v patnácti studiích. Studie se netýkají specificky diabetiků, ale lze uzavřít, že statiny mají pravděpodobně mírný potenciál snižovat mikroalbuminurii a větší potenciál snižovat výraznější albuminurii. Sám autor doporučuje ještě ověřit tato fakta na rozsáhlejších studiích. Léčba simvastatinem v malé klinické studii u diabetiků 1. typu neměla žádný vliv na průběh retinopatie (17). Ve velkých studiích se statiny u diabetiků bylo zařazeno velké procento pacientů s retinopatií a výsledky metaanalýz v této oblasti nebyly nikdy publikovány. Přímý efekt statinů na diabetickou retinopatii není tedy pravděpodobný. Statiny mohou mít ale vliv i na další komplikace diabetické retinopatie. V retrospektivní analýze (18) provedené britskou Klinikou pro diabetické oční komplikace byly hledány faktory, které ovlivňují výskyt krvácení do sklivce. Byl prokázán významný pokles rizika u pacientů léčených statiny. Rozsáhlejší sledování vlivu hypolipidemik na diabetickou retinopatii však může přinést ještě mnohá překvapení.

Statiny zůstávají hlavním lékem diabetické dyslipidemie. Minimálně u pacientů s retinopatií a nefropatií by měla být dnes více indikována i kombinovaná léčba s fibráty. V poslední době byl prokázán efekt fenofibrátu na mikroangiopatickou složku syndromu diabetické nohy. V další analýze studie FIELD, prezentované na Evropském diabetologickém kongresu v Římě v září 2008, přednesl Colman výsledky, publikované zatím pouze v abstraktu (19). Bylo prokázáno významné snížení počtu amputací dolních končetin právě u těch forem ischemické choroby dolních končetin, kde převládá mikroangiopatické postižení. Při postižení větších cév fenofibrát tento efekt neměl.

## ANTIDIABETIKA A CÉVNÍ KOMPLIKACE DIABETU

V léčbě diabetických cévních komplikací mají důležitou roli i perorální antidiabetika. Jejich antihyperglykemický efekt vede samozřejmě ke snížení výskytu mikrovaskulárních komplikací (důkazy přinesla např. studie UKPDS) (5).

Antidiabetika však mohou působit na cévní stěnu i přímo. Přímé cévní efekty inzulínových senzitizerů jsou prokázány jak na karotidy, tak na koronární aterosklerózu, a to u pioglitazonu (Studie PERISCOPE-20, CHICAGO-21) i rosiglitazonu (studie APPROACH-22). Efekt antidiabetik na cévní stěnu může být velmi komplexní. Nejsilnější je pravděpodobně u metforminu, glimepiridu a gliklazidu (23, 24). Deriváty sulfonylurey snižují pravděpodobně i mortalitu při infarktu myokardu (25). Antiagregační efekt antidiabetik sulfonylureového typu je *in vitro* přítomen například u glibenclamidu, gliklazidu, nejsilněji u glimepiridu (26).

Důležité je sledování výskytu kardiovaskulárních příhod při klinických studiích s antidiabetiky. V letech 2002–2005 proběhla multicentrická studie s pioglitazo-

nem PROactive (27), do které bylo zařazeno 5238 diabetiků 2. typu ve věku 35–75 let s anamnézou závažného makrovaskulárního postižení, kteří byli dosud léčeni dietou, perorálním antidiabetiky nebo inzulínem. Pacienti byli randomizováni do skupiny užívající placebo a do skupiny užívající pioglitazon. Zhodnocení primárního cíle ukázalo, že výskyt veškerých kardiovaskulárních příhod poklesl o 10 % ( $p = 0,095$ ). Současně se statisticky významně snížila o 16 % celková mortalita, výskyt nefatálního infarktu myokardu a cévní mozkové příhody ( $p = 0,027$ ).

Statisticky významně ( $p < 0,0001$ ) se snížila průměrná hodnota glykovaného hemoglobinu (o 0,5 %) a potřeba inzulínu (o 53 %). Hodnoty HDL cholesterolu stouply o 8,9 % ( $p < 0,0001$ ) a snížila se hladina triglyceridů (o 13,2 %,  $p < 0,0001$ ). Hodnota LDL cholesterolu se mírně zvýšila (o 2,3 %,  $p = 0,033$ ), ale současně klesl poměr LDL/HDL cholesterolu o 5,3 % ( $p < 0,0001$ ). Tento velmi významný efekt na dyslipidémii je přičítán tomu, že pioglitazon současně s ovlivněním gama receptoru mírně účinkuje i na receptor alfa. Průměrný systolický krevní tlak klesl o 3 mm Hg ( $p = 0,003$ ), hmotnost se zvýšila v průměru o 4 kg ( $p < 0,0001$ ).

Výskyt nežádoucích příhod se nezvýšil, ale zvýšil se výskyt srdečního selhání (o 42 %), výskyt otoků (o 64 %) a hmotnost stoupla o 4 kg.

Do využití inzulínových senzitivizérů v léčbě a prevenci kardiovaskulárních komplikací diabetu však vnesla nejistota metaanalýza Nissenova (28). V květnu 2007 časopis *New England Journal of Medicine* uveřejnil Nissenovu metaanalýzu studií s rosiglitazonem, v níž prezentoval zvýšený výskyt infarktu myokardu a úmrtí z kardiovaskulárních příčin u pacientů léčených rosiglitazonem. Nález vyvolal rozsáhlou diskuzi. Léky však byly ponechány na trhu jak americkou FDA (Food and Drug Administration), tak i evropskou EMEA (European Medicines Agency) a naším SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv). Pozitivní efekty inzulínových senzitivizérů nad riziky nepochybně převažují.

Retrospektivní Nissenova metaanalýza zahrnuje 40 malých a 2 velké klinické studie DREAM a ADOPT a srovnávala je s kontrolní skupinou, která byla léčena jinými léky než rosiglitazonem. V rosiglitazonové skupině bylo popsáno 86 případů infarktu myokardu ve srovnání se 72 případy u kontrolní skupiny, dále 39 úmrtí z kardiovaskulárních příčin ve srovnání s 22 u kontrol. Míra pravděpodobnosti infarktu po terapii rosiglitazonem byla stanovena 1,43 (1,03–1,98,  $p = 0,03$ ) a riziko kardiovaskulárního úmrtí 1,64 (0,98–2,74,  $p = 0,06$ ). Míra pravděpodobnosti úmrtí ze všech příčin byla 1,18 (0,89–1,55,  $p = 0,24$ ).

Po zveřejnění těchto výsledků svědčících proti užívání rosiglitazonu byla publikována předběžná analýza probíhající studie RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) (29). Jedná se o velkou, randomizovanou studii, jejímž cílem je zjistit bezpečnost léčby rosiglitazonem v kombinaci se sulfonyleureou nebo metforminem. Předběžná zpráva zahrnuje data 4447 účastníků sledovaných průměrně 3,75 let, přičemž zjištěné riziko kardiovaskulárního úmrtí je 0,83 (0,5–1,36,  $p = 0,46$ ), riziko infarktu myokardu 1,17 (0,75–1,82,  $p = 0,5$ ) a riziko kardiálního selhání 2,24 (1,27–3,97,  $p = 0,006$ ). Tyto výsledky tedy nepotvrdily kardiotoxické vlivy rosiglitazonu. Benefity z podání tohoto léku pravděpodobně převažují. Po publikovaných ananalýzách pak i EMEA v lednu 2008 upravila kontraindikace podání rosiglitazonu (tab. 4).

Vývoj inzulínových senzitivizérů pokračuje a již v prosinci 2007 oznámila agentura Reuters, že firma Servier má k dispozici PPAR gama senzitivizér, který nezvyšuje hmotnost a má kromě antidiabetického i výrazné antiaterogenní působení. Ve vývoji jsou ale další desítky léků této skupiny.

## DALŠÍ LÉKY A CÉVNÍ KOMPLIKACE DIABETU

V současné době probíhá intenzivní výzkum a získávání zkušeností s novými skupinami léků v léčbě a prevenci cévních komplikací diabetu. Přesvědčivý důkaz o efektu antiagregancia – kyseliny acetylosalicylové – na cévní komplikace u diabetu nebyl nalezen (30, 31). Studie *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)* sledovala, zda-li by mohla denní dávka 650 mg acylpyrinu zpomalit progresi retinopatie, nebyl však zjištěn žádný efekt na retinopatii (32). Rovněž nebylo doloženo, že calcium dobesilat ovlivňuje reálně fragilitu kapilár a cévní permeabilitu a ani hemostyptika nejsou účinná v léčbě krvácení.

Hyperglykémie zvyšuje expresi izoenzymů proteinkinázy C (PKC). Její izoforma se specificky uplatňuje u diabetické retinopatie a vede k ischemii, zvýšené permeabilitě a angiogenezi. Ruboxistaurin je perorálně

Tab. 4. Upravené kontraindikace rosiglitazonu (EMA leden 2008)

– alergie na složky
– srdeční selhání nebo anamnéza srdečního selhání (NYHA I–IV)
– akutní koronární syndromy (nestabilní AP, NSTEMI a STEMI)
– zhoršení jaterních funkcí
– diabetická ketoacidóza a diabetické překóma

účinný inhibitor beta izoformy PKC. Zdá se, že je dobře tolerován a normalizuje průtok v sítnici u pacientů s diabetickou retinopatií (33). Blokuje neovaskularizaci spojenou s ischemií sítnice a potlačuje efekty VEGF (vascular endothelial growth factor) na permeabilitu sítnice a růst endoteliálních buněk (34).

Vliv na proteinurii byl kromě studií s ACE inhibitory a AT<sub>1</sub>-blokátory prokázán i při podání betalytika karvedilolu (35). Třetí z diabetických specifických komplikací – neuropatie – má komplexní patogenezi a cévní příčiny se na jejím vzniku podílejí pravděpodobně méně. Přesto je třeba připomenout, že v poslední době máme i na toto dříve obtížně ovlivnitelné onemocnění účinné léky, např. pregabalin (36). Ke konzervativní léčbě cévních komplikací diabetu patří i dietoterapie, která má zásadní místo v léčbě hypertenze, diabetu i aterosklerózy. Nízkocholesterolová dieta má u diabetiků malý efekt, neboť u nich převažuje endogenní tvorba cholesterolu nad jeho absorpcí – i to je důvod pro časnou léčbu statinem (37).

## ZÁVĚR

Diabetes je dnes pokládán, jak již bylo uvedeno, za cévní onemocnění, neboť postižení cév u této nemoci významně ovlivňuje prognózu. Recentně vydaná monografie *Kardiovaskulární diabetologie (2)* shrnuje podrobně patogenezi cévních komplikací diabetu a markery edoteliální dysfunkce a vliv jednotlivých složek metabolického syndromu u diabetika na cévní postižení.

Při důsledné léčbě cévních komplikací diabetu je dnes vždy třeba komplexně zvážit efekty běžně užívaných léků – antidiabetik, antihypertenziv, hypolipidemik a dalších. Překvapivě silný potenciál v léčbě i prevenci cévních onemocnění u diabetu mají i léky starší, např. fibráty či ACE inhibi-

tory. Přesto se na jejich indikaci stále zapomíná. Také při volbě antiadiabetika je důležité přihlížet k jejich efektům na cévy. Nezpochybitelné cévní efekty mají například metformin, inzulínové senzitivizéry a novější deriváty sulfonylurey.

Není pochyb o tom, že obecně přijatý optimální rámec léčby určitého onemocnění, vycházející z jasných důkazů experimentálních, ale i klinických, je pro lékařskou praxi nutný. Tento rámec, tzv. guideline, určený pro diagnostický či terapeutický postup určitého onemocnění, je však nezbytné modifikovat podle individuální situace pacienta. Toto individuální přizpůsobení obecného doporučení nebývá vždy uplatněno a přitom je nejdůležitější. Poměrně často však nejsou v praxi prováděna ani některá základní obecně přijatá pravidla těchto schémat, která jsou nezbytným základem další lékařské rozvahy. To platí i pro léčbu diabetu 2. typu a jeho komplikací.

## LITERATURA

1. **Geiss LS, et al.** In national diabetes data group. Diabetes in America. Bethesda: National Institute of Health 1995; 233–257.
2. **Fisman EZ, Tenenbaum A, et al.** Cardiovascular diabetology. Advances in cardiology Basel: Karger 2008; 45.
3. **Svačina Š, et al.** Cévní komplikace diabetu. Praha: Galén 2005.
4. **Adler AI, et al.** Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 12: 412–419.
5. **Stratton IM, et al.** Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 12: 405–412.
6. **Stamler J, et al.** Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444.
7. **Svačina Š.** Hypertenze při obezitě a diabetu. Praha: Triton 2007.
8. **Šmahelová A.** Farmakoterapie diabetické retinopatie. *Vnitř Lék* 2007; 53: 512–520.
9. **Kramer CK, et al.** Impact of white-coat hypertension on microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 2233–2237.
10. **Chatuverdi N, Sjoelie AK, et al.** Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin – Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998; 35: 28–31.
11. **Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al.** CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696.
12. **Wierzbicki AS.** Fibrates after the FIELD study: Some answers, more questions. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3: 166–171.
13. **Keech AC, et al.** Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
14. **Duncan LJP, Cullen JF, Ireland JT, et al.** A three-year trial of atromid therapy in exsudative diabetic retinopathy. *Diabetes* 1968; 17: 458–467.
15. **Keech AC, et al.** Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 1687–1697.
16. **Douglas K, et al.** Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006; 145: 117–124.
17. **Fried LF, et al.** Lipid modulation in insulin dependent diabetes mellitus: effect on microvascular outcomes. *Journal of Diabetes and its Complications* 2001; 15: 113–119.
18. **Banerjee S, et al.** Does cardiovascular therapy affect the onset and recurrence of preretinal and vitreous haemorrhage in diabetic eye disease? *Eye* 2004; 18: 821–825.
19. **Colman P, Rajamani K, Li L-P, et al.** Benefits of long-term fenofibrate therapy on amputations in type 2 diabetes mellitus in the FIELD trial. On behalf of the FIELD study investigators, c/o NHMRC Clinical Trials Centre, University of Sydney, Sydney, Australia. [http://www.fieldstudy.info/investigators/EASD2008\\_abstracts.asp](http://www.fieldstudy.info/investigators/EASD2008_abstracts.asp)
20. **Nissen SE, et al.** Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1561–1573.
21. **Mazzone T, et al.** Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2572–2581.
22. **Ratner RE, et al.** Assessment on the Prevention of Progression by Rosiglitazone on Atherosclerosis in diabetes patients with Cardiovascular History (APPROACH): Study design and baseline characteristics. *Am Heart J* 2008; 156: 1074–1079.
23. **Shakuto S, Oshima K, Tsuchiya E.** Glimepiride exhibits prophylactic effect on atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2005; 182: 209–217.
24. **Katakami N, et al.** Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 1906–1913.
25. **Danchin N, et al.** Role of previous treatment with sulfonylureas in diabetic patients with acute myocardial infarction: results from a nationwide French registry. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 143–149.
26. **Siluk D, Kaliszan R, Haber P, et al.** Antiaggregatory activity of hypoglycaemic sulphonylureas. *Diabetologia* 2002; 45: 1034–1037.
27. **Dormandy JA, et al.** Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macro Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289.
28. **Nissen SE, Wolski K.** Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–2471.
29. **Home PD, Jones NP, Pocock SJ, et al.** and RECORD Study Group. Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months. *Diabet Med* 2007; 24: 626–634.
30. **Belch J, et al.** The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: a1840.
31. **Ogawa H, et al.** Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2134–2141.
32. **Fong DS, Aiello L, Gardner TW, et al.** and Klein R for the American Diabetes Association. Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: S84–S87.
33. **Donnelly R, Idris I, Forrester JV.** Protein kinase C inhibition and diabetic retinopathy: a shot in the dark at translational research. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 145–151.
34. **Danis RP, Bingaman DP, Jirousek M, Yang Y.** Inhibition of intraocular neovascularization caused by retinal ischemia in pigs by PKC $\beta$  inhibition with LY333531. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 171–179.
35. **Bakris GL, et al.** Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 46: 1309–1315.
36. **Hurley RW, et al.** Pregabalin as a treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33: 389–394.
37. **Šmahelová A, et al.** Effect of atorvastatin on non-cholesterol sterols in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Pharmacol Res* 2005; 51: 31–36.



## Přehledový článek

## Abdominální obezita

Sucharda P.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika VFN

## SOUHRN

Vyšetření distribuce tukové tkáně podstatně zpřesnilo vztah obezity k celkové i specifické mortalitě. Diagnostika abdominální (centrální) obezity měřením obvodu pasu je velmi jednoduchá a mělo by být součástí každého tělesného vyšetření. Abdominální (centrální) obezita je podmínkou diagnózy metabolického syndromu, nejvýznamnějšího rizikového faktoru kardiovaskulární úmrtnosti.

**Klíčová slova:** abdominální obezita, centrální obezita, obvod pasu, viscerální tuk, metabolický syndrom, inzulinorezistence.

## SUMMARY

**Sucharda P. Abdominal obesity**

The examination of fat tissue distribution has considerably refined the relationship between obesity and the overall and cardiovascular mortality. The identification of the abdominal (central) obesity by the waist circumference measurement is easy accessible and should become the obligatory part of any physical examination. Abdominal (central) obesity is a mandatory component for the diagnosis of the metabolic syndrome, and represents major risk factor of cardiovascular mortality.

**Key words:** abdominal obesity, central obesity, waist circumference, visceral fat, metabolic syndrome, insulin resistance. Su.

Čas Lék čes 2009; 148: 78–82.

## ÚVOD

Před čtvrtstoletím, v září 1983, otiskl Journal of Clinical Investigation studii čtyř švédských obezitologů z univerzity v Jeteborgu (Göteborg) „Vliv obezity na metabolismus mužů a žen“ s podtitulem „Význam regionální distribuce tukové tkáně“ (1). Na souboru 930 obézních jedinců prokázali, že muži měli při stejném stupni relativní nadváhy vyšší triacylglyceroly, glykémii na lačno, inzulinemii a krevní tlak. Glykémie nad 7,4 mmol/l se u nich vyskytovala dvakrát častěji než u žen. Dále uvádějí: „Mužský rizikový profil jsme zjistili u žen s abdominální obezitou (vysoký poměr obvodů pasu a boků) oproti ženám s typicky periferní obezitou.“ Je to první doložitelné použití pojmu „abdominální obezita“ ve vědecké publikaci. A je tomu téměř přesně 20 let, kdy byl v prosincovém čísle časopisu Diabetes publikován text slavnostní Bantingovy přednášky, kterou Gerald M. Reaven věnoval toho roku na sjezdu Americké diabetologické společnosti patofyziologické úloze inzulinové rezistence (2).

Taková výročí jsou vhodnou příležitostí připomenout, že prolnutí těchto dvou myšlenkových proudů vyústilo do konceptu metabolického syndromu jako klinicky definovaného rizikového faktoru. Rozpoznání významu distribuce tělesného tuku způsobilo zásadní změnu paradigmatu obezitologie a vyvedlo ji z izolace, dané čistě kvantitativním hodnocením tukové tkáně.

## MĚŘENÍ TĚLESNÝCH OBVODŮ

Profesor Per Björntorp a jeho spolupracovníci samozřejmě nebyli první, kdo si všimli rozdílů v ukládání tělesného tuku. Klasickou „ženskou“ obezitou se vyznačuje většina tzv. Venuší, včetně jedné z nejkrásnějších, Věstonické, kterou má v logu i Česká obezitologická společnost (obr. 1). Mužské ukládání tuku ukazuje například bronzová soška boha Pana z Arkádie datovaná do poloviny 5. století př. n. l. (obr. 2). Byl to však teprve francouzský endokrinolog Jean Vague, který před 60 lety publikoval poznatky o častějším výskytu diabetu a aterosklerózy u žen s „androidní obezitou“ (3, 4). V roce 1985 Margaret Ashwellová, která se dlouhodobě zabývala diagnostikou rozložení tukové tkáně měřením tělesných obvodů, potvrdila za použití výpočetní tomografie (CT) korelaci poměru pas/boky s množ-



Obr. 1. Logo České obezitologické společnosti ČLS JEP

**Adresa pro korespondenci:**

MUDr. Petr Sucharda, CSc.  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2  
fax: +420 224 962 920, e-mail: petr.sucharda@lf1.cuni.cz



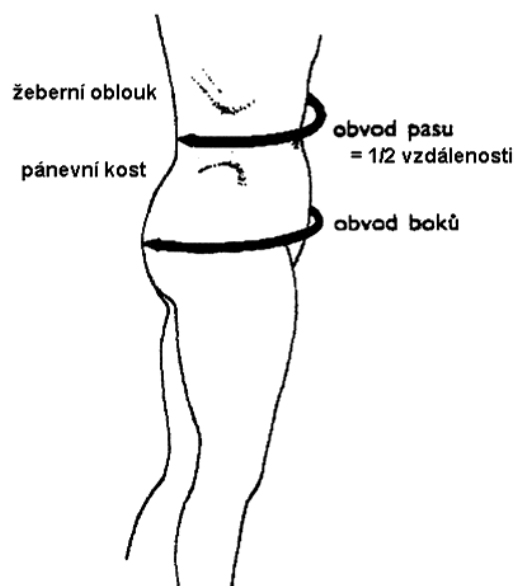
Obr. 2. Bronzová soška boha Pana z Arkádie, datovaná do poloviny 5. století př. n. l.

stvím intraabdominálně uloženého tuku. Tím dokázala, že metabolické komplikace obezity, provázené vysokým poměrem obvodu pasu k obvodu boků, mohou mít specifický vztah k množství intraabdominálně uloženého tuku (5). Poměr obvodů pasu a boků (WHR – waist to hip ratio) charakterizoval distribuci tělesného tuku do poloviny 90. let minulého století, kdy byla dána přednost samotnému obvodu pasu (WC – waist circumference), který na rozdíl od poměru pas/boky koreluje s rostoucím indexem tělesné hmotnosti (BMI – poměr tělesné hmotnosti a druhé mocnosti tělesné výšky). Hraniční hodnoty obvodu pasu odpovídající hraničním hodnotám BMI pro nadváhu (BMI = 25) a obezitu (BMI = 30) definoval Michael Lean na základě vyšetření necelých 300 osob (6). Vzápětí byly ověřeny na několikatisícovém souboru (7) a zanedlouho uznány i Světovou zdravotnickou organizací (8).

Je jen málo pochopitelné, že se tak jednoduché vyšetření ani po 10 letech nestalo naprosto automatickou součástí tělesného vyšetření. Změření obvodu břicha nevyžaduje žádné jiné vybavení než páskovou míru („křejčovský metr“). I když je zatíženo velkou interindividuální odchylkou (i po zaškolení zůstává špatně klasifikováno asi 5 % vyšetřovaných (9)), neovlivňuje přesné umístění páskové míry podstatným způsobem vztah k celkové ani kardiovaskulární úmrtnosti ani k diabetu (10). Doporučeno je měřit obvod v poloviční vzdálenosti mezi dolními žebry a horním okrajem pánve (obr. 3) v mírném výdechu (6). Zatímco na tělesnou hmotnost má tělesná výška podstatný vliv, závislost obvodu pasu ani množství intraabdominálního tuku na výšce nebyla prokázána (11, 12).

## ZOBRAZOVACÍ METODY

Od počátku 90. let 20. století byla publikována řada prací, ve kterých byla k posouzení lokalizace a množství tukové tkáně použita ultrasonografie, v té době již všeobecně dostupná a ekonomicky nenáročná zobrazovací metoda. Umožňuje změřit tloušťku podkožního tuku (vzdálenost od rozhraní kůže – tuk k linea alba; subcutaneous fat thick-



Obr. 3. Doporučené umístění páskové míry při měření obvodu pasu

ness, SFT), preperitoneálního tukové vrstvy (od linea alba po povrch jater; preperitoneal fat thickness, PFT) i tuku viscerálního (mezententerického, od vnitřního ohraničení přímého břišního svalu kolmo k přední stěně aorty; visceral fat thickness, VFT). Fabio Armellini a Mauro Zamboni z Verony (13) a poté řada týmů především z Japonska, Jižní Koreje a Hongkongu (14–19) měřili tyto vzdálenosti a korelovali je s výsledky výpočetní tomografie či magnetické rezonance. Potvrdili možnost detekovat i malé rozdíly v množství intraabdominálního tuku, ale především ověřili těsný vztah k lipidovému a glukózovému metabolismu (14), riziku kardiovaskulárních onemocnění (15, 18) a metabolickému syndromu (19). Situaci zkomplikoval ultrasonografický průkaz zvýšeného viscerálního ukládání tuku u osob s normálním obvodem pasu. Ve studii Kima et al. bylo vyšetřeno 368 diabetiků 2. typu; 174 z nich s abdominální obezitou nemělo viscerální obezitu, zatímco 88 mužů kritéria viscerální obezity splňovalo, ačkoli neměli abdominální obezitu podle obvodu pasu (20).

V současnosti jsou k dispozici velmi sofistikované metody, které za méně než 5 minut automaticky určí množství abdominální tukové tkáně z celotělové magnetické rezonance (21), ale i epidemiologické doklady, že stanovit zvýšené riziko ischemické choroby srdeční, hypertenze a diabetes mellitus 2. typu lze z pouhé konfekční velikosti – hranici zvýšeného zdravotního rizika tvoří evropská velikost obleku 97 pro muže a velikost 48 pro ženy (22). Ze srovnávacích studií stále vychází měření obvodu pasu nejméně stejně dobře, jako finančně náročné zobrazovací metody (23).

## VLIV OBEZITY NA MORTALITU

Doklady negativního vlivu obezity na mortalitu byly dlouho čerpány z velkých prospektivních studií, v nichž distribuce tělesného tuku nebyla sledována (24). Teprve v posledních letech se nahromadily přesvědčivé důkazy, že mortalita je ovlivňována abdominální lokalizací tukové tkáně přinejmenším tolik, jako jejím celkovým množstvím (25–28).

Povědomí o významu abdominální obezity stoupl se zavedením klinické definice metabolického syndromu. Ta vychází z Reavenova „syndromu X“, v němž ovšem původně (abdominální) obezita zahrnuta nebyla (2). První, kdo

spojil hyperinzulinémii s ukládáním tukové tkáně převážně v horní části těla, byl Norman Kaplan (29). Souvislost metabolického syndromu s abdominální obezitou pak byla doložena v mnoha studiích, zejména švédských autorů v čele s předčasně zesnulým Perem Björntorpem (30). Potřeba definovat souběh metabolických odchylek a abdominální obezity způsobem použitelným v nejširší klinické, zvláště ambulantní praxi, vedla k ústupu od nutnosti individuálně stanovovat sníženou citlivost na inzulín. Výsledkem byla definice metabolického syndromu, přijatá experty Národního cholesterolového programu USA (NCEP) v roce 2001 (31), v níž byla pro abdominální ukládání tuku použita Leonova kritéria (6). Panel svolaný v roce 2004 Mezinárodní diabetologickou federací (IDF) pak učinil další krok, když vytkl „centrální obezitu“ jako nutnou podmínku syndromu (tab. 1) (32).

Pojmy „abdominální obezita“ i „centrální obezita“ mohou být poněkud matoucí. Kritéria abdominálního ukládání tuku (obvod pasu přesahující 80 cm u žen a 94 cm u mužů) jsou natolik přísná, že jsou splněna nejen u mnoha osob s nadváhou, ale dokonce i neobézních podle BMI (33). Na druhou stranu tyto pojmy vyjadřují, že relativní hmotnost (vyjádřená BMI) nemusí dosáhnout stanovené hranice, aby byly naplněny důvody, proč je obezita uznána za nemoc – totiž závažné metabolické a kardiovaskulární dopady hromadění tukové tkáně. K těm dochází, pokud subkutánní tuk není schopen „vychytat“ a uložit nadbytečnou energii z potravy. Viscerální tuk stejně jako kosterní sval, játra, srdce a další lokality včetně slinivky břišní představují ektopickou lokalizaci, jejímž důsledkem je dysmetabolický stav, charakterizovaný mimo jiné inzulinovou rezistencí a hyperinzulinémií (34). Také se usuzuje na dysregulaci sekrece adipokinů (zánětlivých a imunitních mediátorů z tukových buněk) (35). Svými důsledky představuje abdominální obezita jedno z nejsilnějších rizik aterosklerózy, byť příčina predilekčního ukládání tuku do viscerální oblasti zůstává neobjasněna.

Abdominální obezita je velmi častá. Již v populaci National Health and Nutrition Examination Survey III, provedené v letech 1984–1994 a zahrnující více než 88 000 Američanů starších 20 let, mělo abdominální obezitu 29,8 % mužů (WC  $\geq$  104 cm) a dokonce 46,3 % žen (WC  $\geq$  88 cm) (36). Studie IDEA (International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity) přinesla údaje o obvodu pasu a výskytu abdominální obezity u 168 000 pacientů z ordinací praktických lékařů v 63 státech celého světa (26). Průměrný obvod pasu byl v celém souboru 95,8 cm u mužů a 88,7 cm u žen. V oblasti východní Evropy, zahrnující data z České republiky, Slovenska, Polska, Pobaltí, Ruska, Maďarska, Slovinska a Bulharska, byly tyto průměrné obvody 96,9 cm a 89,7 cm. V celém souboru mělo abdominální obezitu podle IDF kritérií 71 % žen a 56 % mužů; podle volnějších kritérií to bylo 48 % žen a 29 % mužů. Mezi slovenskými pacienty je podle těchto ATP III kritérií (88 cm pro ženy

a 102 cm pro muže) 34,7 % dospělých žen a 27 % mužů s abdominální obezitou (37).

Velká mortalitní studie EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), publikovaná v listopadu 2008 (28), zahrnuje více než 350 000 tisíc účastníků z 23 center v 10 zemích západní, severní a jižní Evropy ve věku 25 až 70 let při zařazení do studie. Během sledování (trvajícím průměrně 9,7 roku) zemřelo téměř 15 000 účastníků. Spektrum BMI bylo rozděleno do 9 kategorií (hranice 18,5; 21,0; 23,5; 25,0; 26,5; 28,0; 30,0; 35,0), kategorie obvodu pasu byly ohraničeny 5., 25., 75. a 95. percentilem hodnot WC. Toto jemné dělení mezi hodnotami BMI 18,5 a 30,0 umožnilo posuzovat relativní rizika smrti přesněji než při dělení jen na normální hmotnost a nadváhu. Studie překvapivě prokázala nejnižší relativní rizika v rozsahu BMI 25,0 až 26,5 s výjimkou žen mladších 55 let a také kuřaček. Po adjustaci na BMI byla prokázána jednodušší závislost rizika úmrtí na obvodu pasu. Nejpříznivější hodnoty byly v kvintilu 86 až 91,5 cm (muži) a 75,6 až 81 cm (ženy). Po adjustaci na BMI byly nejpříznivějšími hodnotami WC 94 cm pro muže a 78 cm pro ženy. V nejvyšším kvintilu bylo riziko více než dvojnásobné pro muže a o téměř 80 % vyšší pro ženy. Z analýzy vyplynulo, že zvýšené riziko smrti účastníku s nízkým BMI je dáno malým množstvím svalů a je představováno zejména respiračními onemocněními. I u těchto jedinců představuje větší obvod pasu vyšší riziko. Naopak příčinou zvýšené mortality osob s vysokým BMI jsou kardiovaskulární a nádorová onemocnění.

Vzhledem k vysokému výskytu představuje abdominální obezita i závažný ekonomický problém. Podle studie provedené v Dánsku každý centimetr obvodu pasu nad normální hodnotu zvyšuje náklady na zdravotní péči o 1,25 % u žen a 2,08 % u mužů. Tyto náklady budou pro ženu s obvodem pasu 95 cm bez klinických komplikací každý rok vyšší o 397 dolarů (22 %), pro ženu s přidruženými onemocněními dokonce o 491 dolarů. Muž s obvodem pasu 109 cm bude vyžadovat výdaje na zdravotní péči vyšší o 39 % (38).

## ZÁVĚR

Abdominální ukládání tuku (centrální obezita) představuje jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů nejen kardiovaskulární, ale i celkové mortality. Její rozpoznání je mimořádně jednoduché a nevyžaduje žádné přístrojové vybavení ani laboratorní vyšetření. Měření obvodu pasu se musí stát nedílnou součástí každého tělesného vyšetření. Abdominální obezita je nutnou součástí metabolického syndromu, který sice není chorobou, ale identifikuje nejvíce ohrožené jedince. Hlavní význam abdominální obezity spočívá v upozornění na vysokou pravděpodobnost

Tab. 1. Definice metabolického syndromu podle IDF (31)

<b>Centrální (= abdominální) obezita</b>
• obvod pasu > 80/94 cm*
<b>+ alespoň dvě z následujících kritérií:</b>
• triacylglyceroly > 1,7 mmol/l nebo specifická léčba
• HDL-cholesterol < 1,0/1,3 mmol/l nebo specifická léčba této odchylky*
• TK syst. $\geq$ 130 mm Hg nebo TK diastol. > 80 mm Hg nebo léčba již diagnostikovaná hypertenze
• glykémie nalačno > 5,6 mmol/l, nebo již diagnostikovaná IGT či diabetes mellitus 2. typu

\* První hodnota platí pro muže, druhá pro ženy.

významných metabolických odchylek a na nutnost jejich diagnostiky a léčby. Abdominální obezita představuje zásadní výzvu pro 21. století, kterou někteří přirovnávají k rozpoznání významu a léčení zvýšených koncentrací cholesterolu (39). Pokud totiž pandemie abdominální obezity a obezity vůbec nebude zvládnuta, mohla by generace, která se rodí v současnosti, být první, která se nedožije ani průměrného věku svých rodičů (40).

#### Zkratky

BMI – index tělesné hmotnosti (body mass index)  
 CT – výpočetní tomografie (computed tomography)  
 IDF – Mezinárodní diabetologická federace  
 PFT – tloušťka preperitoneálního tuku (preperitoneal fat thickness)  
 SFT – tloušťka podkožního tuku (subcutaneous fat thickness)  
 VFT – tloušťka viscerálního (mezenterického) tuku (visceral fat thickness)  
 WC – obvod pasu (waist circumference)  
 WHR – poměr obvodů pasu a boků (waist to hip ratio)

#### LITERATURA

1. **Krotkiewski M, Björntorp P, Sjöström L, Smith U.** Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest* 1983; 72: 1150–1162.
2. **Reaven GM.** Role of insulin resistance in human disease. *Banting Lecture 1988. Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
3. **Vague J.** La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med* 1947; 30: 339–340.
4. **Vague J.** The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20–34.
5. **Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK.** Obesity: new insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br Med J* 1985; 290: 1692–1694.
6. **Lean ME, Han TS, Morrison CE.** Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Brit Med J* 1995; 311: 158–161.
7. **Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME.** Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *Brit Med J* 1995; 311: 1401–1405.
8. World Health Organization. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization 1999.
9. **Sebo P, Beer-Borst S, Haller DM, Bovier PA.** Reliability of doctors' anthropometric measurements to detect obesity. *Prev Med* 2008; 47: 389–393.
10. **Ross R, Berentzen T, Bradshaw AJ, Janssen I, Kahn HS, Katzmarzyk PT, Kuk JL, Seidell JC, Snijder MB, Sørensen TI, Després JP.** Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? *Obes Rev* 2008; 9: 312–325.
11. **Han TS, Seidell JC, Currall JE, Morrison CE, Deurenberg P, Lean ME.** The influences of height and age on waist circumference as an index of adiposity in adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 83–89.
12. **Han TS, McNeill G, Seidell JC, Lean ME.** Predicting intra-abdominal fatness from anthropometric measures: the influence of stature. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 587–593.
13. **Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Bergamo-Andreis IA, Robbi R, De Marchi M, Bosello O.** Sonography detection of small intra-abdominal fat variations. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1991; 15: 847–852.
14. **Suzuki R, Watanabe S, Hirai Y, et al.** Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Am J Med.* 1993; 95: 309–314.
15. **Tadokoro N, Murano S, Nishide T, Suzuki R, Watanabe S, Murayama H, Morisaki N, Saito Y.** Preperitoneal fat thickness determined by ultrasonography is correlated with coronary stenosis and lipid disorders in non-obese male subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24: 502–507.
16. **Liu KH, Chan YL, Chan WB, Kong WL, Kong MO, Chan JC.** Sonographic measurement of mesenteric fat thickness is a good correlate with cardiovascular risk factors: comparison with subcutaneous and preperitoneal fat thickness, magnetic resonance imaging and anthropometric indexes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 1267–1273.
17. **Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Burke V.** Waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men. *Q J Med* 2003; 96: 441–447.
18. **Kim SK, Kim HJ, Hur KY, Choi SH, Ahn CW, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB, Cha BS.** Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 593–599.
19. **Liu KH, Chan YL, Chan WB, Chan JC, Chu CW.** Mesenteric fat thickness is an independent determinant of metabolic syndrome and identifies subjects with increased carotid intima-media thickness. *Diabetes Care* 2006; 29: 379–384.
20. **Kim SK, Park SW, Kim SH, Cha BS, Lee HC, Cho YW.** Visceral fat amount is associated with carotid atherosclerosis even in type 2 diabetic men with a normal waist circumference. *Int J Obes* 2009; 33: 131–135.
21. **Brennan DD, Whelan PF, Robinson K, Ghita O, O'Brien JM, Sadleir R, Eustace SJ.** Rapid automated measurement of body fat distribution from whole-body MRI. *Am J Roentgenol* 2005; 185: 418–423.
22. **Han TS, Gates E, Truscott E, Lean ME.** Clothing size as an indicator of adiposity, ischaemic heart disease and cardiovascular risks. *J Hum Nutr Diet* 2005; 18: 423–430.
23. **Lee K, Lee S, Kim YJ, Kim YJ.** Waist circumference, dual-energy X-ray absorptiometrically measured abdominal adiposity, and computed tomographically derived intra-abdominal fat area on detecting metabolic risk factors in obese women. *Nutrition* 2008; 24: 625–631.
24. **Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW.** Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097–1105.
25. **Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al.** Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006; 368: 666–678.
26. **Balkau B, Deanfield JE, Després JP, Bassand JP, Fox KA, Smith SC Jr, Barter P, Tan CE, Van Gaal L, Wittchen HU, Massien C, Haffner SM.** International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation* 2007; 116: 1942–1951.
27. **Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB.** Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation* 2008; 117: 1658–1667.
28. **Pischoon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjønneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, van Duynhoven FJ, Hallmans G, Weinehall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E.** General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008; 359: 2105–2120.
29. **Kaplan NM.** The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514–1520.
30. **Björntorp P.** Abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Ann Med* 1992; 24: 465–468.
31. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol

- in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486–2497.
32. **Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J.** Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006; 23: 469–480.
33. **St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB.** Metabolic syndrome in normal-weight Americans. New definition of the metabolically obese, normal weight individual. Diab Care 2004; 27: 2322–2228.
34. **Després JP, Lemieux I, Bergeron J, et al.** Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: 1039–1049.
35. **Phillips LK, Prins JB.** The link between abdominal obesity and the metabolic syndrome. Curr Hypertens Rep 2008; 10: 156–164.
36. **Ford ES, Li C, Zhao G, et al.** Prevalence of the metabolic syndrome among US adolescents using the definition from the International Diabetes Federation. Diab Care 2008; 31: 587–589.
37. **Dukát A, Lietava J, Krahulec B, Caprnda M, Vacula I, Sirotiaková J, Kosmálová V, Minárik P; IDEA Slovakia.** Prevalencia abdominálnej obezity na Slovensku. Studie IDEA Slovakia. Vnitř Lék 2007; 53: 326–330.
38. **Højgaard B, Olsen KR, Søgaard J, Sørensen TIA, Gyrd-Hansen D.** Economic costs of abdominal obesity. Obes Facts 2008; 1: 146–154.
39. **Després JP, Arsenault BJ, Côté M, Cartier A, Lemieux I.** Abdominal obesity: the cholesterol of the 21st century? Can J Cardiol 2008; 24(Suppl D): 7D–12D.
40. **Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershov RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, Hayflick L, Butler RN, Allison DB, Ludwig DS.** A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. N Engl J Med 2005; 352: 1138–1145.



### ANKETA ČTENÁŘŮ ČASOPISU LÉKAŘŮ ČESKÝCH ČLČ

#### 1. Jste spokojen/a s obsahem ČLČ do prosince 2008?

jednoznačně ano – spíše ano – spíše ne – jednoznačně ne – časopis jsem neznal

#### 2. Jste spokojen/a s obsahem ČLČ 1 a 2/2009?

jednoznačně ano – spíše ano – spíše ne – jednoznačně ne – časopis jsem neznal

#### 3. Jste spokojen/a s novou grafickou úpravou ČLČ 2/2009?

jednoznačně ano – spíše ano – spíše ne – jednoznačně ne

#### 4. Přivítal/a byste

více přehledných článků	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
monotematická čísla	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
více původních vědeckých prací	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
více článků z historie medicíny	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
více informací o vzdělávání studentů medicíny	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
více informací o vzdělávání lékařů	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
více reklam	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
diskuzi o problémech českého zdravotnictví	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
více článků v angličtině	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
uveřejňování inzerátů na volná místa zdravotnických pracovníků?	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne

V dlouhodobém výhledu diskutuje vedení ČLS JEP o následujícím opatření; prosíme o Vaše vyjádření.

1. Trvalé zasílání ČLČ pro všechny členy ČLS JEP  ano  ne
2. Pokud ano, s jakým zvýšením členského příspěvku byste souhlasil/a na částečné pokrytí nákladů?  
100 200 300 400 500 Kč

Děkujeme Vám za zodpovězení otázek.

**Odpovědní lístek, prosím, zašlete buď naskenovaný na e-mailovou adresu havlikova@cls.cz s označením ANKETA ČLČ nebo poštou na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, ANKETA ČLČ, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.**

**Anketu je možné vyplnit i na internetových stránkách www.cls.cz (navigace – AKTUÁLNĚ – "ANKETA ČLČ").**

## Přehledový článek

# Šedá eminence v medicíně – štítná žláza: 1. část

Límanová Z.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika VFN

## SOUHRN

Onemocnění štítné žlázy je víceoborové. Porucha funkce štítné žlázy postihuje 4–5 % mladší populace, u seniorů jsou diagnostikovány u více než 10 %, u žen častěji v poměru k mužům 6–8 : 1. Porucha funkce štítné žlázy je nečastěji autoimunitní etiologie. Vznik různých druhů autoimunitního tyreoidálního onemocnění lze u některých jedinců očekávat nebo diagnostikovat v časných fázích. V článku je poukázáno na některé souvislosti tyreoidálního autoimunitního onemocnění s diabetologií, dermatologií, hematologií.

**Klíčová slova:** štítná žláza, chronická lymfocytární tyreoiditida, Gravesova-Basedowova choroba, tyreoidální protilátky, diabetes mellitus, dermatologie, hematologie.

## SUMMARY

### *Límanová Z. The thyroid gland – running the show behind the scenes – 1st part*

Diseases of the thyroid gland involve many areas of medicine. The impairment of thyroid gland function affects 4–5% of younger population and more than 10% of the senior population (in ratio of 6–8 women to every man). Thyroid gland defects are mostly of autoimmune origin. The development of various kind of autoimmune disease in specific cases can be anticipated or diagnosed in their early stages. This article emphasizes certain connections of autoimmune thyroid gland diseases with diabetology, dermatology, and hematology.

**Key words:** thyroid gland, chronic lymphocytic thyroiditis, Grave's disease, thyroid antibodies, diabetes, dermatology, hematology. *Lí*

*Čas Lék čes 2009; 148: 83–85.*

Charakter a projevy onemocnění štítné žlázy se v posledním století a v České republice především v posledních 50 letech po zavedení jodace jedlé soli výrazně změnily. Cílem článku je upozornit na multioborový význam štítné žlázy a na její vztah k ostatním orgánům. Výčet problematiky zdaleka není ani systematický ani úplný, pozornost je věnována především méně známým souvislostem nebo okolnostem, kterým se nedostává dostatečné pozornosti. Stranou zůstane problematika prosté strumy. Dělení na polyendokrinní syndromy PAES 1. a 2 je sice přehledné, ale v praxi neendokrinologové není běžně využíváno. Podrobnosti o PAES jsou zmiňovány v odborné literatuře (1, 2).

Štítnou žlázu ovlivňuje zásobení jodem, genetika, dále hormonální vlivy, patrně i věk, celková imunologická výbava a četné zevní okolnosti. Některé skutečnosti se nedají ovlivnit, jiným díky znalostem a vztahům lze předejít, zmírnit je nebo diagnostikovat v incipientní fázi. **Zcela zásadní okolností je příjem jodu:** jiné projevy onemocnění jsou v oblastech s deficitem jodu, jiné s optimálním zásobením a jiné v místech s jeho nadbytkem. Příjem jodu lze hodnotit s hlediska dlouhodobého i aktuálního,

např. změna prostředí z oblasti joddeficitní do oblasti s nadbytkem jodu může vyvolat tyreotoxikózu. Významnou roli pro jedince hraje zásobení jodem v období embryonálního i pozdějšího vývoje, tj. v době koncepcie matky a v průběhu těhotenství, v dětství, v pubertě. V pozdějším věku se jedinec setkává s nadbytkem jodu v lécích nebo rtg kontrastních látkách, někdy s negativním dopadem na organismus. Strumu, která byla typickým důsledkem deficitu jodu, diagnostikujeme méně často, a na zvětšení tyreoidy se mnohdy uplatňuje spíše jiný mechanismus – chronický zánět. Změnil se charakter nádorů štítné žlázy: výrazněji nebylo benigních změn, ale změnil se histologický obraz diferencovaných nádorů a je méně nádorů anaplastických. Díky diagnostickým postupům, které se rozvinuly v posledních 50 letech, a rychle se šířícím informacím, vzdělávacím programům a internetu se na onemocnění štítné žlázy více myslí. Poruchy funkce je možné diagnostikovat již v subklinické formě, což je prospěšné, ale přináší někdy nejasnosti a nejistoty v terapeutických postupech.

V současné době převažuje v etiologii tyreoidálních onemocnění autoimunita – souhrnně tyreoidální autoimunitní one-

### Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Zdeňka Límanová, CSc.  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2  
e-mail: liiman@vfn.cz

mocnění (TAO). Do této skupiny je řazena především choroba Gravesova-Basedowova a chronická lymfocytární tyreoiditida jako syndrom, mající různé projevy, různou dynamiku a i různé důsledky.

Všeobecně je akceptován názor, že při vzniku TAO je principiální **genetická predispozice** s polygenním a méně často mendelovským typem dědičnosti, vnímavost k virovým antigenům, genové mutace s možným rozvojem imunodeficitních stavů, defekty apoptotických genů (Fas/FasL), mikrosatelitní geny. Ke genetickým okolnostem řadíme nejen vazbu na HLA i určitý lokus na chromozomu, ale i celkovou imunologickou výstavbu. Osoby s určitým HLA haplotypem jsou rizikové a onemocní TAO častěji. Dalším faktorem jsou *zevní příčiny* (tvorba neoantigenů v důsledku kontaktu s viry, bakteriemi, parazity) spolu s poruchou regulačních mechanismů a nerovnováhou cytokinů. Z *regulačních mechanismů* uveďme nerovnováhu cytokinů produkovaných Th1 a Th2 lymfocyty a vliv dalších imunokompetentních buněk (NK-buňky, dendritické a další) ovlivňujících projevy a průběh TAO. Spoluúčast hormonů a tvorba specifických protilátek proti specifickým membránovým receptorům (inhibující nebo stimulující) se uplatní v etiologii určitých TAO. Obecně je akceptován názor, že protilátky proti tyreoidální peroxidáze (TPOab) a tyreoglobulinu (Tgab) patogenetický význam nemají, jsou však důležitým markerem autoimunity. Vzhledem k tomu, že TPOab a Tgab mohou být detekovatelné dlouho před klinickým rozvinutím TAO, využíváme je k podchycení rizikových osob a jejich využití v klinické diagnostice tyreopatií je nezastupitelné. Další okolností, uplatňující se při rozvoji nebo ochraně před onemocněním štítné žlázy, jsou *hormonální vlivy*. Lze obecně říci, že testosteron spíše chrání a estrogény spíše rozvoj podporují. Přes obrovské množství experimentálních i klinických prací jednoduše odpověď na příčiny rozdílných projevů dosud chybí. Vztah všech uvedených faktorů nelze zjednodušovat, protože TAO je onemocněním multifaktoriálním. Závažné období pro rozvoj TAO je puberta, těhotenství (období imunologické tolerance) a klimakterium. Do uvedených složitých vazeb a vztahů pak v průběhu života vstupují *exogenní vlivy* při léčbě nemocných (vlivly iatrogenní), tj. podávání léků s výrazným imunologickým potenciálem, kardiaka s nadbytkem jodu, zevní záření okolí krku, léky značené radiojodem.

Lékaři se setkávají s důsledky poruchy funkce tyreoidy ve většině oborů a onemocnění štítné žlázy je jednoznačně interdisciplinární. Někdy jde o příznaky s převahou projevů autoimunitních (oftalmolog, dermatolog), jindy jde výhradně o projevy nadbytku či nedostatku hormonů, často jde o kombinaci obou příčin: autoimunita a poruchy hladiny tyroxinu.

Tyroxin patří patrně k nejstarším hormonům, který ovlivňuje vývoj a diferenciaci jedince. Je esenciální nejen pro vývoj jedince a diferenciaci nervové tkáně, ale i dalších tkání, a v průběhu života je nezbytný pro fyziologickou činnost většiny orgánů. Jeho význam dokumentuje například skutečnost, že někteří salamandři prodělají metamorfózu pouze za přítomnosti tyroxinu (3).

Důsledkem výrazného nedostatku tyroxinu (i jodu) již v embryonálním životě je **cretinismus**. V České republice je dnes zcela zlikvidován. Další chorobou vyvolanou nedostatkem tyroxinu je **kongenitální hypothyreóza** (onemocnění bývalo katastrofální diagnózou). Vzhledem k tomu, že se jedná o chybění hormonu štítné žlázy až postnatálně, rodily se děti zdravé a diagnóza bývala podchycena až při rozvoji klinických projevů. Léčba zahájena za několik měsíců (až let) po porodu nezabránila důsledkům, které si tyto jedinci nesou po celý život. Jde především o IQ deficit, který často negativně ovlivňuje i spolupráci při substituční léčbě. Od roku 1985 díky enormnímu úsilí prof. MUDr. Olgy Hníkové, DrSc. byl zaveden screening kongenitální hypothyreózy a postižený novorozenec je nejpozději do 10 dní po porodu léčen. Tyto děti se již vyvíjejí zcela fyziologicky, jejich počet je v České republice zhruba 20 za 1 rok.

**Diabetes mellitus (DM)** je onemocněním dnes téměř masovým. Postižený pankreas osob s DM 1. typu má některé

shodné rysy s tyreoidou, postiženou TAO (5). Elementy chronického zánětu více či méně infiltrují žlázu a omezují její sekreční funkci. U osob s DM je v průběhu let diagnostikováno nejméně u 30 % TAO. Diabetologové jsou o této skutečnosti dobře informováni a v rámci obvyklého screeningu je většinou zařazeno příslušné screeningové tyreoidální laboratorní vyšetření. Překvapivé je však zjištění, že i u osob s DM 2. typu jsou tyreopatie častější než u kontrolního souboru, a je doporučeno se zaměřit na poruchy funkce štítné žlázy u osob se všemi typy DM (6).

**Dermatolog** se setkává nejen s důsledky TAO; některá kožní onemocnění jsou TAO často provázena. **Poruchy růstu vlasů** či změna kvality patří mezi klasické příznaky funkčního tyreoidálního postižení obdobně jako **změny ochlupení** a otázka na tyreoidální onemocnění je obvyklou součástí diagnostického postupu. Typickým, nicméně poměrně vzácným příznakem tyreoidálního autoimunitního onemocnění je **pre-ibiální myxedém**. Klasicky je spojován s Gravesovou-Basedowovou chorobou, ale může doprovázet i imunogenní hypothyreózu. Jde o bolestivou podkožní infiltraci. Onemocnění je obtížně léčitelné. Osoby s **vitiagem** mají zvýšené riziko TAO a protilátky TPOab jsou prokazovány téměř u čtvrtiny postižených (7). Recentně byl detekován kandidátní gen (NALP 1), jehož polymorfismus hraje roli ve vnímavosti osob k orgánově specifickým autoimunitním chorobám včetně TAO (8). **Psoriasis** patří mezi autoimunitní onemocnění zprostředkované T-buňkami, a spojení s TAO tedy není vzácností. TPOab byly prokázány u 28 % a subklinická hypothyreóza u 25 % osob s psoriázou, zatímco u kontrolního souboru u 12 %, resp. 8 %. Zajímavé bylo zjištění, že osoby s TPOab a/ nebo subklinickou hypothyreózou měly delší trvání choroby a častěji kloubní postižení (9). Na základě uvedených zjištění autoři doporučují u osob s psoriázou screening na tyreopatii. Nemocní s **alopecia areata** i totalis mívají často pouze pozitivní TPOab (u 25,7 %), ale i diagnóza poruchy tyreoidální funkce není vzácností (11,4 %), screening na tyreopatie je doporučen (10). Ze vzácnějších chorob je namísto připomenout **chronickou urtikarii**, u které je opět signifikantně častější dokumentováno TAO (11). **Melanom**, který bývá léčen interferonem alfa, může být komplikován rozvojem TAO u 10–20 % osob. Tento vývoj může dokonce vyznít příznivě – Gogas (12) zaznamenal zřetelně méně relapsů u osob s průkazem TPOab nebo zjevným rozvojem TAO.

**Hematolog** se setkává s důsledky tyreopatií častěji, než se očekává: Známy je nález normocytární **anémie** při hypothyreóze, méně se ví, že mírná **leukopenie** může provázet tyreotoxikózu. Leukopenie při léčbě může být i důsledkem podávání tyreostatik, proto je v diferenciální diagnostické rozvaze nutné zvážit obě příčiny. Rovněž známé je spojení TAO s **perniciózní anémií** (tyreogastriční syndrom) – postižení tyreoidy je uváděno u 6,3–25 %, známá je vazba především na HLA DR5. Protilátky proti tyreoidální peroxidáze (TPOab) jsou prokazovány u 30 % (13) osob s perniciózní anémií, a perniciózní anémie je 20× častější u osob s autoimunitní hypothyreózou než u zdravé populace. Doporučení k rutinnímu screeningu na TAO u všech osob s perniciózní anémií zaznělo již v roce 1995 (14) a domnívám se, že se dosud běžně nerealizuje. Zvláštní pozornost pak musí být věnována nemocným s perniciózní anémií a DM; u nich se TAO diagnostikuje ještě častěji (15). Diagnostikou a léčbou **myelodysplastického syndromu (MDS)** se v současné době zabývá řada hematologů. V poslední době se objevují práce, dokládající častější výskyt TAO u osob s MDS (16, 17) a zvýšené riziko vzniku MDS u nemocných s autoimunitní hypothyreózou (relativní riziko 2,58). U **idiopatické trombocytopenické purpury** se rovněž diagnostikuje TAO, a to častěji Gravesova-Basedowova choroba. Pozornost musíme věnovat i zjištění, že osoby s hypothyreózou mají *poruchy koagulace* až ve 3 %. Především jde o získaný von Willebrandův syndrom (18).

Jako následek předchozího ozáření krku nejspíše v důsledku **postiradiační tyreoiditidy** byla nalezena elevace TSH

u 27,6 % osob s Hodgkinovým lymfomem (19, 20). Tyto osoby by měly být systematicky sledovány i pro zvýšené riziko vzniku malignity v uzlech štítné žlázy.

V roce 1985 upozornil Holm (21) na zvýšené **riziko myeloproliferativních a lymfoproliferativních** onemocnění u osob s chronickou lymfocytární tyreoiditidou. V prvé řadě jde o **lymfom**. Ve štítné žláze (nejčastěji typ B) bývá až v 75 % v terénu chronické lymfocytární tyreoiditidy. Recentní publikace častější výskyt chronické tyreoiditidy u osob s lymfomem potvrzují (22). Proto nepřekvapuje zjištění o zvýšeném počtu osob s mnohočetným myelomem u nemocných s TAO (relativní riziko 2,41) a výrazně zvýšeném (relativní riziko 5,68) riziku vzniku TAO u osob s mnohočetným myelomem (relativní riziko 5,68) (23).

O častějším rozvoji endokrinních poruch po **transplantaci kostní dřeně** informují například Tauchmanova (24). Subklinická hypotyreóza byla za jeden rok po transplantaci zachycena u 12 % pacientů (především u nemocných po ozáření horní poloviny těla). Transplantace **alogenními zárodečnými buňkami** může vyvolat TAO (i když riziko není velké), nicméně pečlivá osobní i rodinná anamnéza na přítomnost TAO u dárců buněk je nezbytná. Dárcovským rizikovým faktorem je ženské pohlaví, HLAB46 a DR9 a samozřejmě rodinná anamnéza tyreopatií. Výsledky však mohou být ovlivněny vysokým výskytem TAO v populaci (25).

**Podávání interferonu** u hematologických chorob může vyvolat (nebo akcelarovat) rozvoj TAO. Zvýšené riziko mají ženy a délka léčby interferonem, přítomnost TPOab je také výrazným rizikovým faktorem rozvoje TAO (27) a nemocní s léčbou interferonem by měli být pečlivě sledováni (28). Opatrnosti je zapotřebí i při podávání Lenalidomidu – nově používaného léku v hematologii (29, 30). Hematolog často řeší etiologii **uzlinového syndromu**. Je nezbytné vzít v úvahu i metastázu diferencovaného karcinomu štítné žlázy. Primární tumor ve štítné žláze může být malý a není palpovatelný. Ultrazvuk štítné žlázy většinou neodhalí biologický charakter uzlů ve štítné žláze, ale pomocí tenkojehlové naspírační biopsie (FNAB) je možné se k diagnóze rychle přiblížit. Vzorem pro FNAB štítné žlázy byly punkce uzlů, prováděné hematologem.

Na závěr této části je vhodné zdůraznit, že u pacientů s autoimunitním hematologickým onemocněním je TAO při cíleném vyšetření diagnostikováno u 1/5 obyvatel.

#### Zkratky

DM	– diabetes mellitus
Fas/FasL	– apoptotických genů
FNAB	– tenkojehlová naspírační biopsie
MDS	– myelodysplastický syndrom
TAO	– tyreoidální autoimunitní onemocnění
Tgab	– protilátky proti tyreoglobulinu
TPOab	– protilátky proti tyreoidální peroxidáze
TSH	– tyreostimulační hormon

#### LITERATURA

- Eisenbarth GS, Gotlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 2068–2078.
- Jiskra J. Autoimunitní polyorgánové syndromy. In: Límanová Z, et al. *Trendy soudobé endokrinologie, Štítná žláza*. Praha: Galén 2006; 227–237.
- Page RB, Voss SR, Samuels AK, et al. Effect of thyroid hormone concentration on the transcriptional response underlying induced metamorphosis in the Mexican axolotl (*Ambystoma*). *BMC Genomics* 2008; 9: 78–81.
- Botazzo GF, Dean BM, McNally JM. *In situ* characterization of autoimmune phenomena and expression of HLA molecules in the pancreas in diabetes insulinitis. *N Engl J Med* 1985; 313: 353–360.
- Vondra K, Vrbíková J, Sterzl I, et al. Thyroid autoantibodies and their clinical relevance in young adults with type 1 diabetes during the first 12 yr after diabetes onset. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 728–732.
- Schroner Z, Lazurova I, Petrovicova J. Autoimmune thyroid diseases in patients with diabetes mellitus. *Bratisl Lek Listy* 2008; 109: 125–129.
- Spritz R, Fain P, Bennett D. The epidemiology and genetics of generalized vitiligo. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 589–594.
- Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, et al. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1225–1226.
- Antonelli A, Delle Sedie A, Fallahi P, et al. High prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2026–2028.
- Kasumagic-Halilovic E. Thyroid autoimmunity in patients with alopecia areata. *Acta Dermatovenerol Croat* 2008; 16(3): 123–125.
- Verneuil L, Leconte C, et al. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a prospective study involving 99 patients. *Dermatology* 2004; 208: 98–103.
- Gogas H, Ioannovich J, Dafni U, et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med* 2006; 354: 7097.
- Segni M, Borrel O, Pucarelli I, et al. Early manifestation of gastric autoimmunity in patients with juvenile autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 10: 4944–4948.
- Ottesen M, Feldt-Rasmussen U, Andersens J, et al. Thyroid function and autoimmunity in pernicious anemia before and during cyanocobalamin treatment. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 92–97.
- Perros P, Singh RK, Ludlam C, et al. Prevalence of pernicious anemia in patients in type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Diabet Med* 2000; 17: 749–751.
- Bouali F, Berrah A, SiAhmed-Bouali D, et al. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. Prospective study (series of 40 patients). *Rev Med Interne* 2005; 26: 777–783.
- Dalamaga M, Lekka A, Karmaniolas K, et al. Is thyroid autoimmunity a risk factor for developing primary myelodysplastic syndrome? *Cancer Causes Control* 2008; 19: 371–378.
- Levasque H, Borg JY, Cailleux N, et al. Acquired von Willebrand syndrome associated with decrease of plasminogen activator and its inhibitor during hypothyroidism. *Eur J Med* 1993; 25: 287–288.
- Moryl Bujakowska A, Balwierz W, Sztelfko K. Preliminary results of thyroid function assessment in children and adolescents with Hodgkin's disease treated according to PGP-HD-97 protocols. *Przegl Lek* 2004; 61(Suppl 2): 81–84.
- Metzger ML, Hudson M, Simes G, et al. White race as a risk factor for hypothyroidism after treatment for pediatric Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1516–1521.
- Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *New Engl J Med* 1985; 312: 601–604.
- Troch M, Woehrer S, Streubel B, et al. Chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) in patients with MALT lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1336–1339.
- Dalamaga M, Karmaniolas M, Papadavid E, et al. Association of thyroid disease and thyroid autoimmunity with multiple myeloma risk: a case control study. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 1545–1552.
- Tauchmanova L, Selleri C, De Rosa G, et al. Endocrine disorders during the first year after autologous stem-cell transplant. *Am J Med* 2005; 118: 664–670.
- Au WY, Lie AK, Kung AW, et al. Autoimmune thyroid dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 383–388.
- Bohgaki T, Atsumi T, Koike T. Autoimmune disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 198–203.
- Prummel MF, Laurberg P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 547–551.
- Iguchi T, Nishimaki J, Kawakubo K, et al. Autoimmune phenomena during interferon-alpha therapy for hematopoietic disorders. *Gan To Kagaku Ryoho* 2003; 30: 1911–1916.
- List A, Kurtin S, Roe, DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *New Engl J Med*, 2005; 352: 549–558.
- Stein EM, Rivera C. Transient thyroiditis after treatment with lenalidomide in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Thyroid* 2007; 17: 681–683.



## Přehledový článek

# Molekulární biologie a imunopatogeneze sepse

Průcha M.

Nemocnice Na Homolce Praha, Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie

## SOUHRN

Sepsis, systémová zánětlivá odpověď k infekci, je příčinou vysoké mortality pacientů na nekoronárních jednotkách intenzivní péče. Patofyziologie sepse zahrnuje komplex interakcí mezi mikro- a makroorganismem, které jsou spojeny s dysfunkcí systému vrozené a adaptivní imunity. Sepsis představuje dynamický proces, který je charakterizován řadou často antagonistických jevů. Zánět charakterizující sepsi zde nenaplnuje svou primárně kompenzační fyziologickou roli a přestřeluje do fáze hyperzánětlivé odpovědi nebo na straně druhé do anergie – imunoparalýzy. Objasnění patogeneze sepse představuje pochopení imunopatologických procesů, které charakterizují interakci makro- a mikroorganismu.

**Klíčová slova:** sepsis, imunita, zánět, apoptóza, imunogenetika.

## SUMMARY

### *Průcha M. Molecular biology and immunopathogenetic mechanisms of sepsis*

Sepsis, the systemic inflammatory response to infection, causes high mortality in patients in non-coronary units of intensive care. The most important characteristic of sepsis is the interaction between two subjects, the macro and the microorganism, associated with the dysfunction of innate and adaptive immunity. Sepsis is understood more as a dynamic syndrome characterized by many phenomena which are often antagonistic. The inflammation, characterizing sepsis, does not act as a primary physiological compensatory mechanism and rather oscillates between the phase of hyperinflammatory response and anergy or immunoparalysis. The elucidation of the pathogenesis of sepsis is linked to the understanding of immunopathogenetic mechanisms, which characterize the interaction between the macro and microorganisms.

**Key words:** sepsis, immunity, inflammation, apoptosis, immunogenetics.

Pr.

Čas Lék čes 2009; 148: 86–90.

## ÚVOD

Sepsis představuje jeden z největších současných problémů medicíny. Česká jednodenní studie z roku 2003 prokázala prevalenci sepse 34,2 % a těžké sepse 16,8 % (1). Incidence těžké sepse v USA je 3,0/1000 obyvatel a 2,26/100 propuštění z nemocnice (2). Incidence se zvyšuje s věkem více než stonásobně (0,2/1000 dětí a 26,2/1000 u dospělých nad 85 let). Počet hospitalizací s těžkou sepsí se v letech 1993–2003 téměř zdvojnásobil (3). Problémem je vysoká mortalita sepse (28,6 %) i těžké sepse (37,8 %) (4). Ještě nepříznivější data ukazuje analýza pacientů se septickým šokem (5). Jeho incidence je 58 % u pacientů s těžkou sepsí a jeho mortalita stále převyšuje 50%.

V patogenezi sepse se významným způsobem uplatňují dysregulace mechanismů vrozené i adaptivní imunity. Jednou z úloh imunitního systému je udržování homeostázy. Mechanismy vrozené a adaptivní imunity zabezpečují odpověď makroorganismu na infekční agens. V případě

sepse je tato homeostáza podstatným způsobem narušena. Lokalizovaná zánětlivá odpověď přerůstá do odpovědi systémové, která je výrazem selhání imunologických kompenzačních mechanismů.

## DEFINICE SEPSE, SIRS A PIRO SYSTÉMU

Jedním z důležitých mezníků v chápání patogeneze sepse byla konsenzuální konference v roce 1991 s definováním pojmů: syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS), sepsis, těžká sepsis, septický šok, bakterémie (6). Konkrétním vyjádřením byla definice syndromu systémové zánětlivé odpovědi-SIRS. Představovala nové chápání interakcí pro- a protizánětlivých mechanismů a mediátorů uplatňujících se v rámci odpovědi makroorganismu na infekci, trauma, závažný operační zákrok. Definice SIRS nabídla koncept účasti a významu endogenních zánětlivých mediátorů u syndromu zánětlivé odpovědi infekční i neinfekční etiologie.

### Adresa pro korespondenci:

MUDr. Miroslav Průcha, Ph.D.

Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie Nemocnice Na Homolce

Roentgenova 2, 150 00 Praha 5

e-mail: miroslav.prucha@homolka.cz

## PIRO CONCEPT

Klinická praxe ukázala, že kritéria SIRS mají vysokou senzitivitu, ale příliš nízkou specifitu. Skupiny pacientů definované podle konsenzu z roku 1991 byly velice heterogenní a této heterogenosti se přičítal vliv na špatné klinické výsledky s použitím imunomodulační terapie. Proto vznikla snaha tuto heterogenost odstranit, přičemž východiskem se staly nové metodologie s detekcí nových biomarkerů, jako je např. prokalcitonin, studování genetických polymorfismů atd. Cílem je rozšíření diagnostických možností u pacientů se sepsí a jejich staging, jak je tomu například onkologických nemocných a používaného TNM systému. V roce 2001 byla přijata tzv. PIRO klasifikace (7). „PIRO“ systém znamená Predisposition „P“, Infection „I“, Response „R“ a Organ dysfunction „O“.

## VLIV INFEKČNÍCH AGENS NA IMUNITNÍ A KOAGULAČNÍ SYSTÉM

Sepse představuje systémovou zánětlivou reakci organismu na infekci. Etiologicky se uplatňují bakteriální, virová, mykotická nebo parazitární agens. U gram-negativních bakterií je základní stavební složkou endotoxin, resp. lipid A, který je odpovědný za patogenetické účinky (8). Plazmatická koncentrace endotoxinu koreluje s rozvojem syndromu multiorganové dysfunkce (MODS) a letalitou. Příčinou endotoxémie může být bakteriální translokace, při které dochází k prostupu mikrobu a jejich produktů přes slizniční bariéru (9, 10). Důležitým faktorem uplatňujícím se při navození translokace střevní flóry je dysfunkce retikuloendotelového systému – zejména jater (11). Bakteriální translokace a její spojení se vznikem SIRS a sepsy se považuje za prokázané (12, 13). Závislost bakteriální translokace na imunosupresi byla prokázána v experimentálních i klinických studiích. Zvýšená bakteriální translokace byla prokázána u atymických myší (14), závislost na provedeném chirurgickém zákroku při střevní obstrukci zase na lidském modelu (15). Podobné účinky jako endotoxin mají struktury gram-pozitivních bakterií – teichoová a lipoteichoová kyselina, kapsulární lipopolysacharid a skupinové specifické karbohydráty. Většina patogenetických účinků u gram-pozitivních bakterií je výsledkem působení exotoxinů. Tyto exotoxiny mohou působit také jako superantigeny. Superantigeny se váží přímo na MHC antigeny II. třídy exprimované na antigen-prezentujících buňkách a reagují přímo s T-buněčnými receptory (TCR). Příkladem je toxický šok syndrom způsobený toxinem 1, který produkuje *Staphylococcus aureus*. Účinkem výše zmíněných bakteriálních struktur na leukocyty a buňky parenchymatózních orgánů dochází k produkci prozánětlivých cytokinů. Dva hlavní cytokiny jsou důležité v rozvinutí zánětlivé kaskády indukované endotoxinem – tumor nekrotizující faktor- $\alpha$  a interleukin-1 $\beta$  (16). Tyto cytokiny stimulují imunitní odpověď, která zahrnuje: uvolnění cytokinů, aktivaci metabolismu kyseliny arachidonové, expresi integrinů, aktivaci komplementu, produkci oxidu dusnatého. Pro navození imunitní odpovědi u gram-negativní infekce je nezbytná vazba lipopolysacharidu (LPS) k receptoru monocytárních fagocytů – molekule CD14, který je exprimovaný na povrchu myelomonocytárních buněk. Kromě této buněčné formy existují dvě solubilní formy CD14, které vazbou k LPS indukují rozvinutí zánětlivé kaskády. Proteinem odpovědným za vazbu LPS k molekule CD14, je LPS-vázací protein (LBP), který je přítomen v plasmě. V dalším průběhu odpovědi se specificky uplatňuje receptor z rodiny Toll-like receptorů (TLR), konkrétně TLR-4 (17). CD14 molekula se rovněž uplatňuje jako receptor pro peptidoglykan, který je komponentou buněčné stěny gram-pozitivních bakterií (18).

Gram-pozitivní i gram-negativní bakterie i další patogeny disponují molekulárními strukturami, které jsou hlavními

„terči“ při rozpoznání systémem vrozené imunity. Tyto molekuly označujeme jako „s patogenem asociované molekulární vzory“ PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) (19). Těmito strukturami je u gram-negativních bakterií lipid A, u gram-pozitivních bakterií peptidoglykan a teichoová kyselina. Dvouvláknová RNA je typická pro RNA viry, manany jsou charakteristické pro kvasinky. V systému vrozené imunity se při jejich rozpoznání uplatňují jako antigen-prezentující buňky (APC) makrofágy a dendritické buňky (DB), které je pak předkládají T-lymfocytům. Oba typy antigen prezentujících buněk disponují „receptory rozpoznávání“ (pattern recognition receptors – PRRs), které se na tyto struktury vážou. Mezi tyto receptory patří kolektiny, CD14, Toll-like receptory (TLRs), manózu vážající protein, sérový amyloid P, receptory pro komplement, C-reaktivní protein, Fc receptory, CD11b,c/CD18 a DEC 205. Důsledkem těchto vazeb je přenos signálu prostřednictvím proteinu myeloid differentiation factor 88 (MYD88) a nuclear factor  $\kappa$ B (N $\kappa$ -FB) do nitra hostitelské buňky, což vede k transkripci genů pro produkci cytokinů – IL-1 a IL-12, TNF- $\alpha$  a B7 (20–23). Primární úlohou zánětlivé odpovědi je lokalizace poškození. Uvolnění zánětlivých mediátorů – leukotrienů, složek komplementu, cytokinů

Tab. 1. Přehled pro- a protizánětlivých mediátorů

Prozánětlivé mediátory	Protizánětlivé mediátory
• tumor nekrotizující faktor (TNF- $\alpha$ )	• interleukiny (IL-4,IL-10,IL-11, IL-13)
• interleukiny ( IL-1,IL-6,IL-8)	• solubilní receptory a jejich antagonisté
• interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )	• buněčné růstové faktory
• metabolity kys. arachidonové	• kortisol
• histamin, bradykinin	• prostaglandiny
• oxid dusnatý	• katecholaminy

a tvorba antigen-protilátkových komplexů způsobuje akumulaci neutrofilů a monocytů v místě poškození. Monocyty a neutrofilové lokálně uvolňují množství cytokinů – prozánětlivých – TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, interferon- $\gamma$  a další. Vedle produkce prozánětlivých cytokinů se kompenzačně uplatňuje protizánětlivá odpověď, kterou představuje produkce IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, solubilních TNF- $\alpha$  receptorů. Neutrofilové, které fungují jako fagocyty, jsou ale také hlavní příčinou orgánového poškození. Vlivem zánětlivých cytokinů produkovaných neutrofilů se na povrchu endotelií poškozených tkání exprimují adhezni molekuly. Proces zahrnuje primární adhezi leukocytů zprostředkovanou selektiny L, E a P, které jsou přítomny na leukocytech, endoteliích a destičkách. Prvotní adhezni interakce pohyb neutrofilů zpomalí, v další fázi dochází k vazbě leukocytárních integrinů na povrchový glykoprotein endoteliálních buněk ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1). Monocyty přilínají na cévní stěnu prostřednictvím  $\beta$ 1-integrinů. Protějškem na endoteliích je molekula VCAM-1 (vascular adhesion molecule). Ligandem pro  $\beta$ 1-integriny jsou složky mezibuněčné hmoty (kolageny, fibronectin). Výjimkou je VLA-4, jejímž ligandem je VCAM-1. Po pevném zachycení na povrchu endotelií neutrofilové cévu opustí a přejdou do tkáně. Neutrofilové v místě poškození odstraní mikroorganismy, eventuálně jiné cizorodé částice a během krátké doby hynou. Samy jsou odstraněny dalšími fagocytujícími buňkami, zejména makrofágy.

Přehled nejdůležitějších zánětlivých mediátorů uvádí tabulka 1.

Pokud nedojde k lokalizaci etiologického agens nebo poranění, dochází k progresi prozánětlivé odpovědi s masiv-

ní produkci mediátorů, která je příčinou klinické manifestace syndromu systémové zánětlivé odpovědi. Cytokiny produkované u septických pacientů aktivují jejich koagulační systém (24, 25). Klíčovou roli hraje v koagulační kaskádě tkáňový faktor (TF), který je aktivován TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6. Působení cytokinů vede k redukci fibrinolýzy, poklesu proteinu C a antitrombinu III. Aktivovaný protein C inhibuje faktory Va, VIIa a inhibitor aktivátoru plasminogenu (PAI-1). Antitrombin III inhibuje koagulační faktory Xa, XIa, IIa a plasmin. Progredující prokoagulační stav akcentuje zánětlivou odpověď při sepsi. Významnou roli v další progresi má dysfunkce endotelu. Působením TNF- $\alpha$ , IL-1 a dalších prozánětlivých mediátorů dochází k významné dysfunkci endotelu společně se změnou jeho fenotypu na protrombotický. Důsledkem je tvorba mikrovaskulárních trombů a ischemie. Je významně narušena mikrocirkulace se zvýšenou permeabilitou, progredující vazodilataci, orgánovou dysfunkcí a šokem.

## ZÁNĚT JAKO HLAVNÍ PATOGENETICKÝ MECHANISMUS SEPSE

Hlavním patogenetickým mechanismem u pacientů se sepsí je zánět. Zánět představuje fyziologický kompenzační mechanismus, který spojuje systém vrozené a získané imunity. Jeho primární úlohou je zachování homeostázy, odstranění inzultů, které tuto homeostázu narušují. Patogeneze sepse je spojena s poruchou imunitních funkcí na úrovni humorální i buňkami zprostředkované imunity. Imunitní odpověď pacientů se sepsí je charakterizována buď hyperzánětlivou systémovou odpovědí, nebo naopak stavem „imunoparalýzy“ s nízkou expresí HLA-DR na monocyttech a sníženou produkcí TNF- $\alpha$  *ex vivo* po stimulaci lipopolysacharidem (26). Hyperzánětlivou fázi charakterizuje vysoká produkce cytokinů – TNF- $\alpha$ , migraci inhibujícího faktoru (MIF) a high-mobility group box 1 (HMGB-1) proteinu (27, 28). Obě fáze se vyskytují nezávisle na sobě a v různých časových okamžicích při rozvoji sepse. Důležitou roli v procesu navození imunoparalýzy hraje IL-10. IL-10 suprimuje expresi znaků II. třídy MHC a touto cestou inhibuje antigen-specifickou proliferaci T-lymfocytů (29).

## APOPTÓZA V PROCESU SEPSE

Apoptóza je fyziologický děj, programovaná smrt. Podobně jako u zánětu je to proces primárně fyziologický, který má za úkol zachování homeostázy, remodelaci tkání, aktivní proces imunitní odpovědi na exo- a endogenní podněty. U sepse je zvýšená apoptóza imunokompetentních buněk, která ve svém důsledku působí imunosupresivně (30, 31). Největší počet apoptotických buněk byl prokázán ve slezině a střevě (32). Takový pokles imunokompetentních buněk má pochopitelně odezvu ve snížené schopnosti organismu reagovat na infekci. Apoptotické buňky navíc aktivně potlačují zánětlivou odpověď. Otázkou zůstává význam apoptózy pro klinický výsledek sepse. Zatímco byla prokázána závislost klinického výsledku sepse na počtu lymfocytů, kauzalita mezi zvýšenou apoptózou lymfocytů a letalitou pacientů se sepsí prokázána nebyla. V současné době se diskutuje otázka možného terapeutického přístupu s využitím signálních molekul pro apoptózu jako cíle pro terapii sepse (33).

## DYSREGULACE SYSTÉMU VROZENÉ A ADAPTIVNÍ IMUNITY V PATOGENEZI SEPSE

Syndrom systémové zánětlivé odpovědi i sepse je charakterizován zánětem a poruchou homeostázy. V obou případech se jedná o komplex reakcí vzniklý jako odpověď na

porušení integrity organismu. Mechanismy zánětlivé reakce jsou v případě syndromu systémové zánětlivé odpovědi neinfekční etiologie i sepse identické, rozdílem je v ne/přítomnosti infekce. Patogeneze uvedených stavů je významným způsobem spojena s poruchou imunitních funkcí na úrovni humorální i buňkami zprostředkované imunity. Zahrnuje systémovou odpověď k infekci nebo neinfekčním podnětům, při které monocyto-makrofágový systém produkuje velké množství pro a protizánětlivých cytokinů – TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10 a další. Sepse i SIRS jsou na svém počátku charakterizovány zvýšením koncentrace zánětlivých mediátorů v krvi. Souběžně dochází ke kompenzační protizánětlivé imunosupresivní odpovědi. Mechanismy adaptivní imunity, které se zde uplatňují, jsou zprostředkovány především buňkami zprostředkovanou imunitou. Aktivované CD4<sup>+</sup> T-lymfocyty se dělí na dvě podskupiny s antagonistickým profilem produkovaných cytokinů – typ T<sub>H</sub>1 produkující zejména TNF- $\alpha$ , interferon- $\gamma$  a interleukin-2 (prozánětlivé) a typ T<sub>H</sub>2 s produkcí IL-4 a IL-10 (protizánětlivé). IFN- $\gamma$  a TNF- $\alpha$  produkované T<sub>H</sub>1 buňkami zvyšují schopnost fagocytů zabít infekční agens, zatímco IL-4 a IL-10 produkované T<sub>H</sub>2 buňkami podporují zejména humorální odpověď proti extracelulárním patogenům. Faktory, které rozhodují o diferenciaci T-buněk, nejsou zcela známy, ale v případě infekce je důležitý typ patogenu, množství infekčního inokula a lokalizace infekce. Důležitým faktorem je také poměr koncentrací IL-12 a IL-4. IL-12 je produkován makrofágy a dendritickými buňkami, IL-4 bazofily a mastocyty. Převažující typ mediátorové produkce je důležitý pro dominanci pro nebo protizánětlivé odpovědi. Její intenzita rozhoduje rovněž o tzv. kompartmentalizaci imunitní odpovědi, zda bude zánětlivá odpověď lokalizována nebo systémová. Také stresová odpověď se svými mechanismy hraje důležitou roli v navození imunosuprese nejen při infekci, ale také po traumatu nebo krevní ztrátě. Nedávné práce prokázaly vliv autonomního nervstva (sympatiku a parasympatiku) na imunitní odpověď (34, 35). Neuroendokrinní systém tak reguluje prozánětlivou roli monocytů a makrofágů (produkce TNF) a antigen-prezentující funkci přímo i nepřímo indukcí imunomodulačních cytokinů – např. IL-10.

Tab. 2. Přehled mechanismů imunosuprese u sepse

• přesmyk zánětlivé (T <sub>H</sub> 1) do protizánětlivé (T <sub>H</sub> 2) odpovědi
• alergie
• apoptózou navozená ztráta CD4 T-buněk, B-buněk, dendritických buněk
• snížená exprese MHC molekul třídy II a kostimulačních molekul
• imunosupresivní efekt apoptotických buněk

Účinkem jeho působení dochází k deaktivaci T<sub>H</sub>1 buněk. Tyto interakce jsou důležité v zabránění excesivní zánětlivé reakce. Pokud se ale zvyšuje intenzita zánětlivé reakce – při masivní infekci, traumatu, dochází k výraznější aktivaci stresové osy, která vede k vyšší imunosupresi, a tím ke zvýšenému riziku systémové infekce. Vysoké koncentrace kortikosteroidů a katecholaminů vedou ke zvýšené apoptóze lymfocytů a snížení funkčnosti adaptivních mechanismů imunity. Heidecke et al. zjistili, že snížení T<sub>H</sub>1 funkce bez zvýšení T<sub>H</sub>2 cytokinové produkce odpovídá stavu anergie – neschopnost odpovědi na antigen. Tato snížená funkce T-lymfocytů koreluje s mortalitou. Pacienti s traumatem, sepsí a popáleninami mají snížené počty cirkulujících T-lymfocytů a jsou anergní (36). Velké množství lymfocytů a epitelálních buněk střeva hyne během sepse mechanismem apoptózy. Jedním z mechanismů je stresem indukované uvolnění glukokortikosteroidů. Apoptické buňky navozují anergii a protizánětlivou cytokinovou produkci, zatímco buňky nekrotické působí imunostimulačně a zvyšují obrannou schopnost organismu (37, 38). A tak kombinace uvedených

faktorů navozuje imunopresi charakteristickou pro pacienty se sepsí (tab. 2).

## GENETICKÉ PREDISPOZICE SEPSE

Genetický polymorfismus faktorů vrozené imunity se uplatňuje v rámci interakcí makro- a mikroorganismu. Byla zkoumána závislost mezi polymorfismem CD14, LBP a BPI u pacientů v sepsi. Polymorfismy Toll like receptorů jsou spojeny se zvýšenou vnímavostí k infekčním agens (39). Polymorfismy cytokinů a jejich receptorů (TNF- $\alpha$ , TNFR, IL-1, IL-6), faktorů endoteliální dysfunkce (PAI-1 – inhibitor aktivátoru plasminogenu) se rovněž uplatňují významným způsobem (40). Zjišťování genetických predispozic u sepse se již stalo nedílnou součástí současného klinického výzkumu u kriticky nemocných. Nové technologické postupy (DNA arrays) a vyspělá výpočetní technika umožňují postoupit dále v tomto výzkumu. Dosavadní výsledky dávají důvod ke strážlivému optimismu při hodnocení jejich úlohy v diagnostice, patogenezí a potencionální terapii sepse.

## ZÁVĚR

Přes významný pokrok v objasnění patogenezí sepse v posledních 20 letech zůstává její mortalita příliš vysoká. Dysregulace imunologických mechanismů vrozené a adaptivní imunity je významnou příčinou této vysoké mortality. Dokonalejší poznání těchto dysregulací, používání diagnostických parametrů, které dokáží dostatečně rychle a spolehlivě detekovat přítomnost infekce a zhodnotit funkční stav imunitního systému makroorganismu – tedy robustní diagnostika je cílem, který umožní včasnější a účinnější imunoterapii sepse.

### Zkratky

APC	– antigen-prezentující buňky
DB	– dendritické buňky
HMGB-1	– high-mobility group box I
ICAM-1	– intercellular adhesion molecule-1
LBP	– LPS-vázací protein
LPS	– lipopolysacharid
MIF	– migraci inhibujícího faktor
MODS	– multiorganová dysfunkce
MYD88	– myeloid differentiation factor 88
NF- $\kappa$ B	– nuclear factor $\kappa$ B
PAI-1	– inhibitor aktivátoru plasminogenu
PAMPs	– pathogen-associated molecular patterns
PIRO	– Predisposition Infection Response Organ dysfunction
PRRs	– receptory rozpoznávání (pattern recognition receptors)
TCR	– T-buněčnými receptory
TF	– tkáňový faktor
TNF	– tumor nekrotizující faktor
TLR	– Toll like receptor
VCAM-1	– vascular adhesion molecule

## LITERATURA

- Černý V, Novák I, Šrámek V. Prevalence těžké sepse v České republice – prospektivní multicentrická jednodenní studie. *Anest Intenziv Med* 2003; 14: 218–222.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303–1310.
- Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35: 1244–1250.
- Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31: 946–955.
- Esper A, Martin GS. Is severe sepsis increasing in incidence AND severity? *Crit Care Med* 2007; 35: 1414–1415.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of Innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644–1655.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530–538.
- Braude AE, Jones JL, Douglas H. The behavior of *Escherichia coli* endotoxin (somatic antigen) during infectious arthritis. *J Immunol* 1963; 90: 297–301.
- Andriole VT. Urinary tract infections in the 90s: Pathogenesis and management. *Infection* 1992; 20(Suppl 4): S251–S256.
- Feltis BA, Jechorek RP, Erlanden SL, et al. Bacterial translocation and lipopolysaccharide-induced mortality in genetically macrophage-deficient op/op mice. *Shock* 1994; 2: 29–33.
- Go LL, Healey PJ, Watkins SC, et al. The effect of endotoxin on intestinal mucosal permeability to bacteria in vitro. *Arch Surg* 1995; 130: 53–58.
- Sedman PC, MacFie J, Sagar P, et al. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology* 1994; 107: 643–649.
- Cabie A, Farkas JC, Fitting C, et al. High levels of portal TNF- $\alpha$  during abdominal aortic surgery in man. *Cytokine* 1993; 5: 448–453.
- Owens WE, Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract of thymectomized mice. *Curr Microbiol* 1982; 7: 169–174.
- O'Boyle CJ, Mac Fie J, Mitchell CJ, et al. Microbiology of bacterial translocation in humans. *Gut* 1998; 42: 29–35.
- Morin M, Schindler R, Wakabayashi G, et al. Picogram concentrations of endotoxin stimulate synthesis of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  by human peripheral blood mononuclear cells exposed to recombinant human C5a. *Eur Cytokine Netw* 1991; 2: 27–30.
- Quereshi ST, Lariviere G, Leveque S, et al. Endotoxin-tolerant mice have mutations in Toll-like receptor 4. *J Exp Med* 1999; 189: 615–625.
- Cleveland MG, Gorham JD, Murphy TL, et al. Lipoteichoic acid preparations of Gram-positive bacteria induce interleukin-12 through a CD14-dependent pathway. *Infect Immun* 1996; 64: 1906–1912.
- Medzhitov R, Janeway C. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell* 1997; 91: 295–298.
- Hemmi H. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature* 2000; 408: 740–745.
- Ozinsky A. The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between Toll-like receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 13766–13771.
- Broad A, Kirby JA, Jones DEJ. Toll-like receptor interactions: tolerance of MyD88-dependent cytokines but enhancement of MyD88-independent interferon- $\beta$  production. *Immunology* 2007; 120: 103–111.
- Wiel E, Lebuffe G, Vallet B. Bacterial CpG DNA in septic shock. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 2002; Ed. J.L. Vincent: 388–398.
- Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 536–545.
- Stief TW, Ijagha O, Weiste B, et al. Analysis of hemostasis alterations in sepsis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18: 179–186.
- Průcha M, Herold I, Zazula R, Dubská L, Kavka B. Monocytární deaktivace a produkce tumor nekrotizujícího faktoru- $\alpha$  ex vivo prognostické parametry u pacientů jednotek intenzivní péče. *Anesteziologie Intenzivní medicína* 2003; 5: 223–228.
- Calandra T, Echtenacher B, Le Roy D, et al. Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. *Nature Medicine* 2000; 6: 164–170.
- Wang H, Zhang M, et al. HMG-I as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999; 285: 248–251.

29. **Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL.** Interleukin-10: a complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug. *Crit Care Med* 2002; 30: S58–S63.
30. **Ayala A, Lomas JL, Grutkoski PS, Chung CS.** Pathological aspects of apoptosis in severe sepsis and shock? *Int J Biochem & Cell Biol* 2003; 35: 715–720.
31. **Chung CS, Chaudry IH, Ayala A.** The apoptotic response of the lymphoid immune system to trauma, shock and sepsis. In Vincent J-L, editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer Verlag 2000; 27–40.
32. **Hotchkiss RS, Swanson PE, Knudson CM, Chang M, et al.** Overexpression of Bcl-2 in transgenic mice decreases apoptosis and improves survival in sepsis. *J Immunol* 1999; 162: 4148–4156.
33. **Wesche-Soldato DE, Stan RZ, Chung CHS, Ayala A.** The apoptotic pathway as a therapeutic target in sepsis. *Curr Drug Targets* 2007; 8: 493–500.
34. **Borowikova LV, Ivanova S, Zhang H, et al.** Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405: 458–462.
35. **Woiciechowsky C, Asadullah K, Nestler D, et al.** Sympathetic activation trigger systemic IL-10 release in immunodepression induced by brain injury. *Nat Med* 1998; 4: 808–813.
36. **Pellegrini JD, De Ak J, Kodys K, et al.** Relationships between T lymphocytes apoptosis and anergy following trauma. *J Surg Res* 2000; 88: 200–206.
37. **Greene DR, Beere HM.** Apoptosis: gone but not forgotten. *Nature* 2000; 405: 28–29.
38. **Fadok VA, Bratton DL, Rose DM, et al.** A receptor for phosphatidylserine-specific clearance of apoptotic cells. *Nature* 2000; 405: 85–90.
39. **Smirnova I, Mann N, Dois A, et al.** Assay of locus-specific genetic load implicates rare Toll-like receptor 4 mutations in meningococcal susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 6075–6080.
40. **Haralambous E, Hibberd ML, Hermans PWM, et al.** Role of functional plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism in susceptibility, severity, and outcome of meningococcal disease in Caucasian children. *Crit Care Med* 2003; 31: 2788–2793.

### E-kadherin v řízení přechodu prekancerózy v karcinomu

Spojení mezi cell-to-cell adhezí, aktivací buněčné migrace a chování intraepiteliálních (IE) nádorových buněk v raných stádiích nádorů není zatím dobře vysvětleno. V této práci je charakterizováno migratorní chování spinózního karcinomu (HaCaT-II-4) po supresi E-kadherinu v obou 2D, v mono-layerové kultuře a v ekvivalentech lidské kůže, které napodobují premaligní choroby. Ukazuje se, že

ztráta buněčné adheze umožňuje migraci IE nádorových buněk mezi normálními keratinocyty jako předzvěst stromální invaze.

Pro další osvětlení tohoto migračního chování byly E-kadherin-deficientní buňky analyzovány a organizovány cirkumferenčním aktinem a indukci *ne-svalové*  $\beta$ -aktinové izoformy. To bylo spojeno se zvýšenou motilitou a individuální náhodnou migrací v odpovědi na poškození kůže škrábáním. **Je to tedy E-kadherinovou ztrátou vyvolaná adheze, která**

**zvětší buněčnou motilitu ve smyslu získaného nového fenotypu, což pak řídí přechod od prekancerózy ke kožní rakovině tkání typu kůže.**

#### Literatura:

**Alt-Holland A, et al.:** E-Cadherin Suppression Directs Cytoskeletal Rearrangement and Intraepithelial Tumor Cell Migration in 3D Human Skin Equivalents. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2498–2507.

P. Barták

### Smads a jeho funkce ve vývoji kůže

Smads je skupina signálních mediátorů a antagonistů v superrodině TGF- $\beta$ , která odpovídá neomezeně na signály cest TGF- $\beta$ , aktivinu a kostního morfogenetického proteinu (BMPs). Protože všechny tři tyto cesty hrají významnou roli ve vývoji kůže, byla pečlivě sledována role

Smadsu ve vývoji kůže. Ukázalo se, že SMAD-4 postihuje vývoj vlasu a jeho diferenciaci primárně prostřednictvím BPM signalizace.

Také významně postihuje vývoj vlasu a jeho diferenciaci blokádou TGF- $\beta$ /aktivinu/BMP a inhibicí WNT/ $\beta$  kateninu ubikvitinovou cestou, zprostředkovanou degradací  $\beta$ -kateninu. Nicméně, **Smads mohou mít náhodné a postradatelné funkce ve vývo-**

**ji kůže. Je podán přehled, který ukazuje nahodilost Smads funkcí jak v tradiční i v nové signalizační cestě.**

#### Literatura:

**Owens P, et al.:** The Role of Smads in Skin Development. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 783–790.

P. Barták

### Kožní změny po hadím uštknutí

Jedovaté hadí uštknutí indukuje puchýř a dermonekrózu. Autoři vyšetřili v takové tkáni metaloproteinázy v modelu myšího ucha. Metaloproteináza BaP1 z *Bothrops asper* způsobila rychlý edém, krvácení a puchýř. Poslední dva projevy bylo možno zastavit preinkubací metaloproteinázovým inhibitorem dermo-batimastatem. Puchýře vznikají přímou proteolytickou aktivitou proteinů BaP1 na

epidermální junkci, asi na úrovni str. lucidum, jak ukazuje imunohistochemie zaměřená na kolagen typu IV a laminin. Byla hledána také apoptóza, ale bez výsledku i na kapilárních endotelích. Velmi byly redukovány malé cévy, což bylo následováno rychlou cévní odpovědí s následnou revaskularizací. Následovaly projevy zánětu, tvorba granulací a reepitelizační proces. Kůže ucha se znormalizovala během 2 týdnů. **Poškození kůže indukované uštknutím jedo-**

**vatého hada probíhá stejně také u člověka.**

#### Literatura:

**Jiménez N, et al.:** Skin Pathology Induced by Snake Venom Metalloproteinase: Acute Damage, Revascularization, and Re-epithelization in a Mouse Ear Model. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2421–2428.

P. Barták

## Přehledový článek

# Dvojbaloňová enteroskopie, její možnosti a alternativy

Kopáčová M.

Univerzita Karlova v Praze, LF a FN Hradec Králové, 2. interní klinika

## SOUHRN

Dvojbaloňová enteroskopie (DBE) je novou endoskopickou metodou. První publikace o DBE pochází z roku 2001 od jejího vynálezce profesora Yamamoto. Metoda umožňuje vyšetření, odběry biptických vzorků a léčbu v oblasti tenkého střeva. Jedná se o přínosnou a bezpečnou metodu. DBE v současné době nahrazuje push enteroskopii a stává se zlatým standardem v endoskopii tenkého střeva. Společně s kapslovou enteroskopií tvoří zlatý standard pro vyšetření tenkého střeva.

**Klíčová slova:** dvojbaloňová enteroskopie, endoskopie, tenké střevo, endoskopická léčba.

## SUMMARY

### *Kopáčová M. Double-balloon enteroscopy*

Double-balloon enteroscopy (DBE) is a new technique, firstly published in 2001 by Yamamoto, inventor of this unexceptionable method. DBE allows complete visualisation, biopsy, and treatment in the small bowel. The procedure is safe and useful. The DBE has a potential to be a standard of enteroscopy by replacing conventional push enteroscopy. DBE together with the capsule endoscopy are the essential modalities for the management of small intestinal diseases.

**Key words:** double-balloon enteroscopy, endoscopy, small intestine, endoscopic treatment.

Ko.

Čas Lék čes 2009; 148; 91–96.

## ÚVOD A HISTORIE

Termín enteroskopie označuje vyšetření tenkého střeva endoskopem. V průběhu standardní gastroskopie je zpravidla možno přehlédnout proximální část duodena (D1–D3), při rutinní koloskopii můžeme zavést endoskop retrogradně do ilea a vyšetřit až 30 cm terminálního ilea. Oblast tenkého střeva mezi duodenem a terminálním ileem byla dlouhou dobu pro endoskopistu nedostupná (1). Hlavním limitujícím faktorem v rozvoji enteroskopie byly technické problémy při konstrukci enteroskopu. Přístroj musí být dlouhý, tenký, výrazně flexibilní, ale současně pevný (1). První přístroje byly zavedeny do praxe v 70. letech 20. století, kdy současně začíná endoskopická epocha objevování tenkého střeva a jeho patologických procesů.

První prototyp push-enteroskopu byl představen firmou Olympus v roce 1973, první sondové enteroskopy téže firmy se objevily v roce 1974. První videoenteroskop (SIF 100, Olympus) byl uveden na trh v roce 1990 (1).

**Sondové enteroskopy** jsou v dnešní době již opuštěny, přístroj se zaváděl nosem do jícnu a dále do žaludku, po proniknutí pylorem postupoval pasivně tenkým střeem – balónek umístěný na konci přístroje byl tažen peristaltikou

hlouběji do střeva, poloha endoskopu byla kontrolována skiaskopicky. Přístroj byl dlouhý až 450 cm, tedy bylo možno vyšetřit větší část tenkého střeva. Nevýhodou byla velmi dlouhá doba vyšetření (8–24 hodin). Přístroj neměl pracovní kanál, nebylo tedy možno odebrat biopsie a terapeuticky zasahovat.

**Push-enteroskopie** je dosud užívanou metodou zejména na pracovištích, která nemají k dispozici vyšetření dvojbaloňovou technikou. Používá se enteroskopů, které jsou aktivně zaváděny endoskopujícím lékařem. Je možno využít převlečnou trubici, která má zabránit případnému prověšení přístroje v žaludku. Avšak podle našich zkušeností se převlečnou trubici ve většině případů nedaří zavést až do pyloru, prověšení přístroje tedy nezabrání a samotné vyšetření spíše komplikuje. Vlastní výkon je poměrně krátký, obvykle do 30 minut. Přístroj má pracovní kanál a umožňuje odběr biopsií a případný terapeutický výkon. Oproti dvojbaloňovému enteroskopu je ale práce s push-enteroskopem obtížnější a výtěžnost vyšetření je menší. Obvykle dosahujeme maximálně do 50–70 cm za pylorus. Push-enteroskopii indikujeme v současné době pouze u nemocných, u kterých chceme vyšetřit pouze orální část jejunu (nejčastěji pacienti s podezřením na celiakii).

### Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Marcela Kopáčová, Ph.D.

2. interní klinika LF UK a FN

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

fax: +420 495 834 785, e-mail: kopacmar@fnhk.cz

**Intraoperační enteroskopie** je endoskopickou metodou umožňující vyšetření celého tenkého střeva, současně dovoluje provádět diagnostické výkony (bioptický odběr sliznice k histologickému vyšetření) či terapeutické zákroky (elektrokoagulace, polypektomie). Endoskopicky neřešitelné patologické nálezy může v druhé době výkonu – v těžké anestezii – řešit chirurg. Nevýhodou výkonu je invazivita, nutnost celkové anestezie a laparotomie (případně laparoskopie). Vyšetření je proto přísně indikováno jen pro ty nemocné, kde klasická či dvojbaloňová enteroskopie prováděná na endoskopickém pracovišti neumožňuje definitivní vyřešení pacientových obtíží: lokalizace postižení je mimo dosah klasického či dvojbaloňového enteroskopu (srůsty střev po předchozích operačních výkonech), rozsah postižení je velký (například mnohočetné angiodysplazie, transmuraní léze: blue rubber bleb naevus syndrom, karcinoid či jiné tumory a endoskopicky neřešitelné polypy u Peutzova-Jeghersova syndromu) a kdy patologie (nejčastěji zdroj krvácení do trávicího ústrojí) nebyla objasněna jinými metodami (1–6).

**Kapslová enteroskopie** je moderní metodou k vyšetření tenkého střeva. Pacientem spolknutá enteroskopická kapsle snímá obvykle dva obrázky za sekundu v průběhu průchodu tenkým střevem. Záznam je ve druhé době vyhodnocen lékařem specialistou. Vyšetření je ideálním doplňkem dvojbaloňové enteroskopie – provedeno před DBE slouží ke správné indikaci, případně může být využito ke sledování nemocného v čase (7, 8).

## DVOJBALÓNOVÁ ENTEROSKOPIE

Dvojbaloňová enteroskopie (DBE) je novou endoskopickou metodou umožňující vyšetření větší části a případně i celého tenkého střeva. Vyšetření celého tenkého střeva je vzácně možné z orálního přístupu (9, 10), častěji kombinací orálního a aborálního přístupu, tedy kombinací dvou vyšetření dvojbaloňovým enteroskopem (11).

Myšlenka DBE není nová, obdobný vynález byl patentován již v roce 1979 v USA Frazerem jako „přístroj pro endoskopické vyšetření“ (12). O využití obdobného zařízení při koloskopii se pokusil i Sugarbaker v roce 1985. Ani on však vzhledem k technickým problémům nedosáhl úspěchu (13). K praktickému využití tedy dochází až od roku 2001, kdy byl přístroj zaveden do gastroenterologické praxe Yamamotem a kolektivem. Vůbec první vyšetření bylo provedeno 29. června roku 1999 v Jichi Medical School v Japonsku (14). První tři vyšetření byla provedena gastrokopem, na který byl nasazen silikonový balónek a vlastnoručně vyrobená over-tube z vinylchloridu, pro čtvrté vyšetření použil Yamamoto enteroskop a poprvé v historii dosáhl céka push videoendoskopem z orálního přístupu (14). V následujících letech byly publikovány první studie (15–19) a postupně se objevovaly nové indikace metody (18–23). Během posledních tří let se DBE stala rutinní endoskopickou metodou na špičkových gastroenterologických pracovištích. Vzhledem k limitaci push-enteroskopie (prověšování přístroje, diskomfort pacienta, limitovaná délka vyšetřeného úseku tenkého střeva) postupně tuto metodu nahrazuje ve většině indikací. Výhodou jsou nejen diagnostické, ale i terapeutické možnosti DBE (24). Další nespornou výhodou je podstatně snadnější zavádění a ovládání endoskopu v průběhu DBE ve srovnání s konvenčními endoskopickými metodami (25).

Při vyšetření DBE lze použít celou škálu akcesorií – bioptické kleště, polypektomické kličky, sondy na argonovou plasmakoagulaci, biporální sondy, hot-biopsy kleště, klipovač, cytologické kartáče, košíky, injektory, dilatační balóny (16, 17, 26, 27), jsou popsány i případy zavedení stentů (18–20) a provedení slizničních resekcí (18–20, 28).

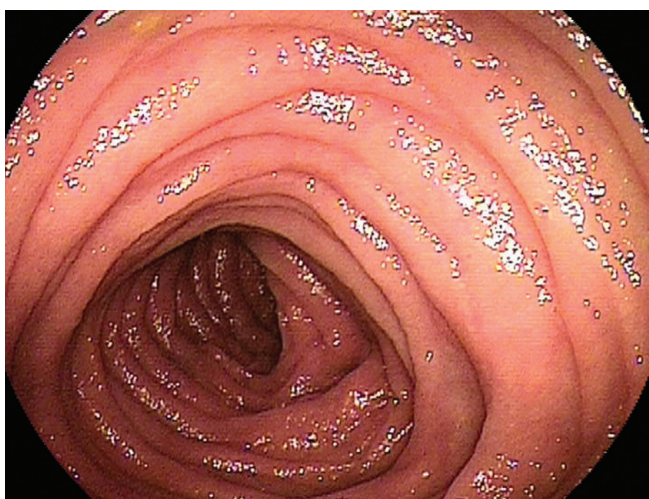
## METODIKA VYŠETŘENÍ

K vyšetření se používá endoskop s převlečnou tubicí (over-tube). Balónky jsou na distálních částech over-tube i endoskopu. Tuba je navlečena na endoskopu, značka na pracovní části endoskopu určuje polohu, při které jsou oba balónky zavedeny těsně k sobě. Tuba se volně pohybuje po pracovní části endoskopu. Principem DBE je využití střídavé insuflace a desuflace obou balónků. V současné době jsou k dispozici dva typy přístroje firmy Fujinon. Typ EN 450P5 je diagnostický přístroj s šířkou pracovního kanálu 2,2 mm (pracovní délka 200 cm, zevní průměr přístroje 8,5 mm v celé délce pracovní části), později vyvinutý typ EN 450T5 je terapeutický s širším pracovním kanálem (2,8 mm) umožňujícím rozšíření palety terapeutických výkonů v průběhu DBE (26). Zevní průměr terapeutického endoskopu je 9,3 mm v distální flexibilní části a 9,4 mm v ostatní pracovní části endoskopu, pracovní délka je rovněž 200 cm (celková délka obou přístrojů je 230 cm). Over-tube je v obou případech 145 cm dlouhá, zevní průměr je 12,2 mm pro diagnostický přístroj (typ TS-12140) a 13,2 mm pro terapeutický přístroj (typ TS-13140), na konci tuby je měkký latexový balónek. Balónky jsou plněny vzduchem nezávisle na sobě pomocí externí pumpy ovládané tlačítky (11, 29).

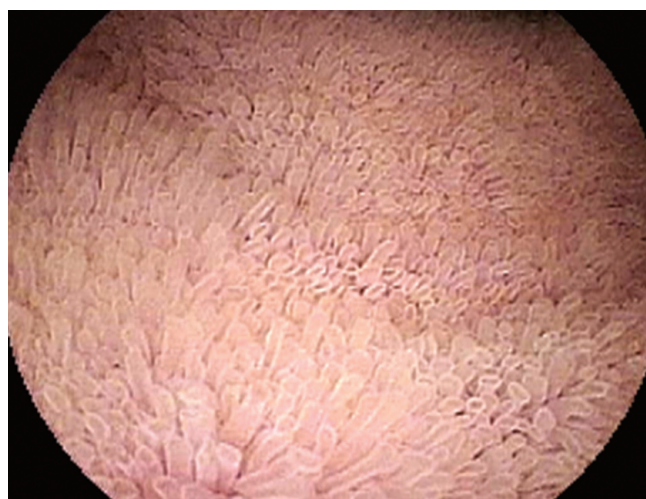
Vyšetření celého tenkého střeva z orálního přístupu je popisováno spíše kasuisticky – u dvou ze 137 pacientů v práci Mayové (21), u 2 ze 123 pacientů v Yamamotově souboru (18, 24). V našem souboru jsme provedli panenteroskopii z orálního přístupu u 9 z 83 nemocných (30). V případě potřeby vyšetření celého tenkého střeva je obvykle nutný kombinovaný postup orální a aborální. Pro kontrolu úplnosti enteroskopie je nezbytné při prvním vyšetření označit nejdálší část tenkého střeva dosaženou z orálního přístupu tak, aby při aborálním vyšetření byla jistota přehlédnutí celého tenkého střeva. Využívá se tetováž, méně často endoklipy (11). U řady nemocných ale není nutné vyšetřit celé tenké střevo – například pokud zdroj krvácení nalezneme již při orálním postupu (21). Obecně je doporučováno začínat orálním přístupem, který je snazší a umožňuje vyšetřit průměrně dvakrát delší úsek tenkého střeva než přístup aborální. Nedoporučuje se provádět obě vyšetření ve stejný den (21, 24). Vyšetření orálním přístupem nevyžaduje speciální přípravu, lze provádět pouze po dvanactihodinovém lačnění. Pro aborální vyšetření je nutná stejná příprava jako na koloskopii, tedy fosfátovými solemi či makrogolem. Řádná očista tračníku je důležitá, zbytky střevního obsahu se mohou dostat mezi over-tube a endoskop a znesnadňovat posouvání tuby po endoskopu.

Pacienty indikované k DBE přijímáme na lůžkové oddělení den před vyšetřením, standardně provádíme odběr krve (krevní obraz, biochemické vyšetření, včetně amyláz, lipázy a CRP). Jako u všech jiných endoskopických výkonů i při DBE důsledně aplikujeme soubor zásad bezpečné digestivní enteroskopie (31–33). Pacient má před vyšetřením zavedenu flexilu do periferní žíly k aplikaci analgosedace a infúzí – podáváme fyziologický roztok (podle klinického stavu, tolerance volumové nálože pacientem a podle délky vyšetření) již v průběhu enteroskopie a po ní (2 až 7 litrů v průběhu 12 hodin po výkonu) k rehydrataci a jako prevenci případné pankreatitidy. V průběhu výkonu je pacient monitorován (srdeční akce, saturace krve kyslíkem). Standardně je v průběhu enteroskopie podáván kyslík kontinuálně nosním katétre. S odstupem 4–6 hodin a za 24 hodin po DBE odebíráme kontrolní biochemické vyšetření (včetně amyláz, lipázy a CRP).

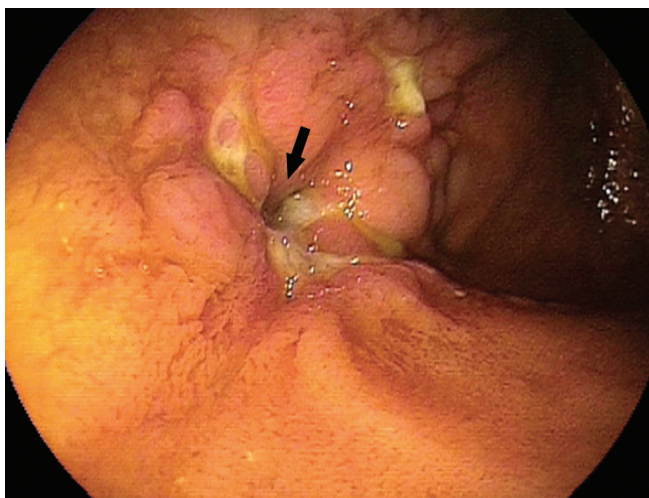
Provedení DBE je pro endoskopistu školeného v enteroskopii ve většině případů relativně snadné. Vyžaduje však velmi zkušenou endoskopickou sestru, která nejen připraví přístroj k výkonu (nasazení balónku na konec endoskopu vyžaduje šikovnost a určitou praxi), ale aktivně v průběhu výkonu spolupracuje s endoskopujícím lékařem (za před-



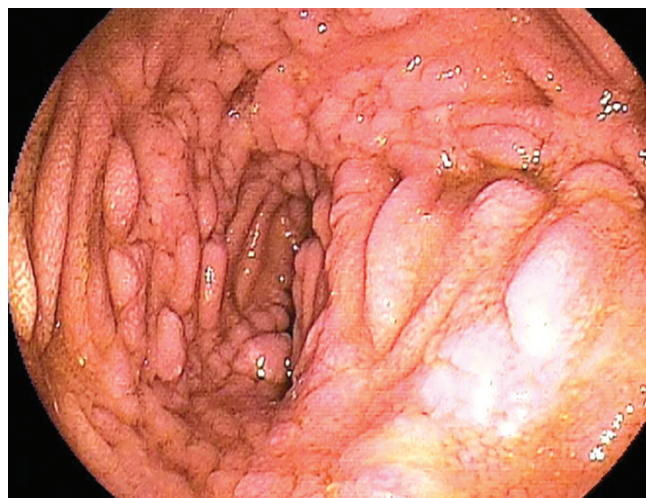
**Obr. 1A.** Normální jejunum s cirkulárními Kerkringovými řasami



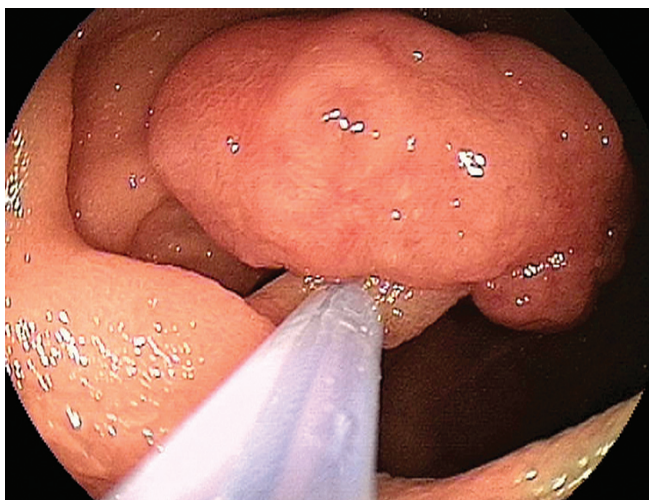
**Obr. 1B.** Normální sliznice jejunum s dobře patrnými klky ve vodní imerzi



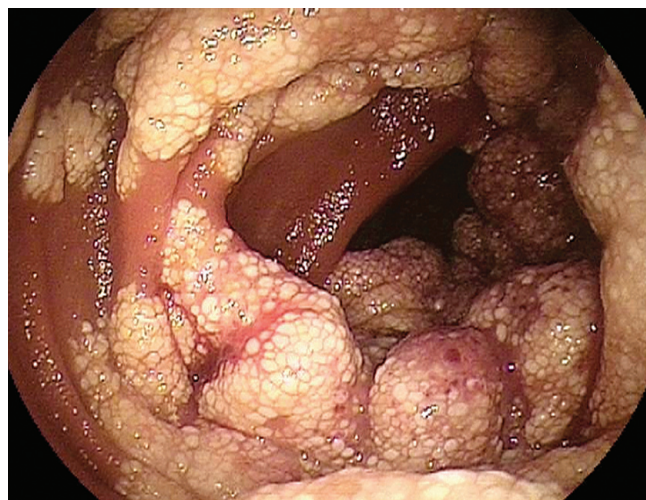
**Obr. 2A.** Crohnova choroba, zánětlivá stenóza (šipka) s prestenotickou dilatací jejunum



**Obr. 2B.** Crohnova choroba, zánětlivé polypy sliznice („cobble stone“)



**Obr. 3.** Peutz-Jeghersův syndrom, hamartom jejunum, stopka zachycena polypektomickou kličkou



**Obr. 4.** Kavernózní lymfangiom jejunum

pokladu, že vyšetření neprovádějí dva lékaři). Druhá endoskopická sestra podává analgosedaci a monitoruje nemocného.

Po přípravě a analgosedaci pacienta zavedeme přístroj

klasickým způsobem pod kontrolou zraku do jícnu a dále až do žaludečního antra, následně zavedeme over-tube po endoskopu do distální polohy (oba balónky jsou u sebe a desufflovány), zavedeme endoskop pylorem hluboko do



duodena či orálního jejunu a insuflujeme distální balónek (na konci endoskopu). Balónek na tubě zůstává desuflován, tubu zavádíme po endoskopu opět do distální polohy (oba balónky jsou u sebe), tedy pylorem do duodena. V této poloze nafoukneme i balónek na tubě a pomalým citlivým stažením enteroskopu současně s tubou provedeme nařazení vyšetřené části střeva na tubě a částečně vyrovnáme provedení přístroje v žaludku. Po stažení přístroje pokračujeme desuflací balónku endoskopu, zavedeme enteroskop co nejdále do střeva, insuflujeme balónek endoskopu, desuflujeme balónek tuby, zavedeme tubu po enteroskopu do distální polohy, nafoukneme balónek tuby a s oběma insuflovanými balónky stahujeme přístroj i tubu současně a nařasíme opět vyšetřenu část střeva na endoskop a částečně vyrovnáme střevní klíčky. Takto postupujeme po celou dobu vyšetření. V okamžiku, kdy již nedochází k dalšímu výraznějšímu pohybu přístroje vpřed (v několika za sebou následujících cyklech se pohybujeme stále ve stejném úseku střeva) výkon ukončujeme, další pokusy by byly neefektivní. Při zpětném vysouvání přístroje (na závěr výkonu) je nutno naopak pozvolna uvolňovat střevo navlečené na over-tube tak, abychom nezpůsobili náhlou příhodu břišní (riziko intususcepce). Pro snadný posun endoskopu uvnitř tuby je využíván proplach čistou (neperlivou, pitnou) vodou. V průběhu vyšetření zaznamenáváme počet jednotlivých cyklů k odhadu hloubky zavedení přístroje. Někteří autoři uvádějí přesnou délku vyšetřené části tenkého střeva. Měření je odhadováno podle počtu stažení enteroskopu s tím, že autoři předpokládají, že při každém zavedení přístroje vyšetří dalších 40 cm střeva, nebo odhadnou, jakou část z těchto 40 cm asi dosáhli (21). Podle našich zkušeností není vždy délka vyšetřené části rovna délce zavedeného přístroje. Někdy dochází k mírnému prověšování endoskopu nebo se balónky při stahování posouvají mírně zpět orálním směrem. Odhad se zdá být nesnadný.

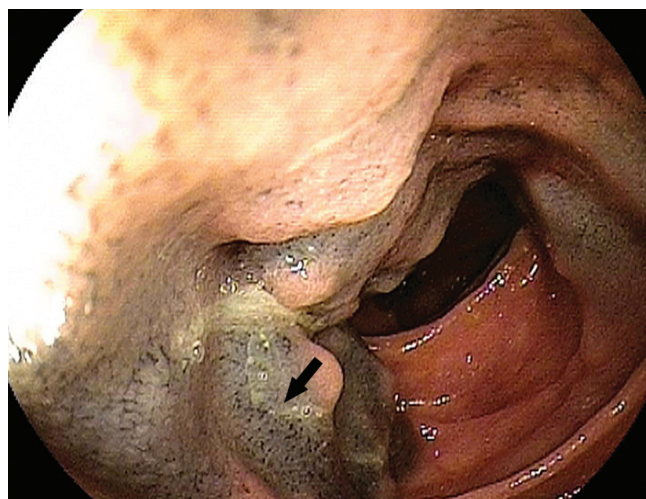
Podle literárních údajů řada autorů provádí DBE pod skiaskopickou kontrolou a v případě potřeby využívá i aplikace kontrastu do střeva (17). Vzhledem k tomu, že naše pracoviště má velké zkušenosti s push-enteroskopií a provedení DBE je pro endoskopistu technicky výrazně jednodušší, využili jsme skiaskopické kontroly pouze při provádění DBE-ERCP, při extrakci cizích těles (retinované enteroskopické kapsle v jejunu a zaklíněného biliárního stentu v ileu) a v jednom případě (ze 104 provedených orálních dvojbaloňových enteroskopií), abychom získali informaci o uložení a pohybu endoskopu a převlečné trubice v průběhu vyšetření. Skiaskopie není podle našich zkušeností výraznou výhodou při DBE, vzhledem k délce výkonu je naopak práce v ochranných oděvech pro personál zatěžující a je zbytečné pacienta vystavovat radiační zátěži. Kontrastní látku při DBE nepoužíváme (pouze při DBE-ERCP).

Vyšetření DBE je ekonomicky velmi nákladné, v České republice dosud není hrazeno zdravotními pojišťovnami, pro pacienty je však nepochybně velkým přínosem.

## INDIKACE A KONTRAINDIKACE VYŠETŘENÍ

V literatuře nejčastěji uváděnými indikacemi výkonu jsou krvácení do trávicího traktu z neurčeného zdroje (kdy předpokládáný zdroj je v tenkém střevě), chronická mikrocytární sideropenická anémie, plánovaná polypektomie, Crohnova choroba, dilatace stenóz, abnormální nález na tenkém střevě při rentgenologickém vyšetření či kapslové enteroskopii, bolesti břicha a/nebo průjem neurčené etiologie, vzácněji extrakce cizích těles včetně retinované enteroskopické kapsle (11, 16, 17, 34, 35).

Samostatnou indikací je DBE-ERCP u nemocných po spojkových operacích (Roux-en-Y, hepatico-jejunoanastomóza), u kterých není možno dosáhnout Vaterovy papily či anastomózy žlučových cest klasickým duodenoskopem.



Obr. 5. Označení tetovází tuší – Spot® aplikován pod sliznici jejunu (šipka)

Kontraindikací je jako u ostatních endoskopických metod odmítnutí pacientem a náhlá příhoda břišní včetně perforace. Další kontraindikací je aneurysma abdominální aorty. Relativní kontraindikací jsou střevní adheze po předchozích chirurgických výkonech v dutině břišní.

## KOMPLIKACE

Komplikace dvojbaloňové enteroskopie jsou dle literatury poměrně vzácné, většina autorů udává kolem 1 % vyšetřených nemocných (17, 18, 20, 25, 28, 36). Mezi nezávažnými komplikacemi jsou uváděny především bolest v krku, otok uvuly po výkonu, břišní diskomfort (11, 21, 37) a komplikace analgosedace (11, 21, 29). Závažné komplikace jsou popsány kazuisticky, jednalo se například o perforaci tenkého střeva postiženého lymfomem (19, 29) či po termickém ošetření (11), krvácení po polypektomii (38), nitrobřišní absces po polypektomii (17) a akutní pankreatitidy (17, 36). Nejčastěji diskutovanou komplikací je právě akutní pankreatitida po DBE. Přesný mechanismus vzniku není dosud objasněn, existuje několik teorií. Podle některých autorů dochází při insuflaci balónku či tlaku tuby v oblasti Vaterovy papily k otoku, a tím k rozvoji pankreatitidy (17, 29, 36). Jiná teorie předpokládá přetlak v duodenu při insuflaci balónků endoskopu uvnitř tenkého střeva. Tento přetlak indukují reflux duodenálního obsahu do pankreatického vývodu s následným rozvojem akutní pankreatitidy (29, 36). Další možností je trauma pankreatu tlakem endoskopu proti páteři (29). K tomuto mechanismu se přikláníme i my, při zavedení dvojbaloňového endoskopu dochází k přesunutí duodenálního okna směrem doleva, k jeho narovnání a zkrácení, zcela jistě tedy působíme mechanickým tlakem v oblasti Vaterovy papily a hlavy pankreatu (9, 10).

## ALTERNATIVNÍ ENTEROSKOPICKÉ METODY

**Jednobaloňová enteroskopie** (single-balloon enteroscopy) firmy Olympus je obdobou DBE, avšak využívá pouze balónek na konci převlečné trubice, enteroskop není opatřen balónkem a k jeho fixaci ve střevě se využívá ohyb konce endoskopu do tvaru písmene „J“ a jakési „zaháknutí“ v tenkém střevě (39).

**Balónek vedená enteroskopie** (balloon-guided enteroscopy) firmy Pentax je metodou, která využívá speciálního nástavce s balónkem, který se navléká na konec stan-

dardního endoskopu. Balónek je na konci endoskopu. Současně kanálem nástavce je provlečen další balón (obdobný jako jsou balónky dilatační, ale s větším průměrem), který je vysouván do střeva, zde nafouknut a slouží pak jako jakási kotva v tenkém střevě. Princip pohybu ve střevě je obdobný jako u DBE (40).

**Enteroskopie se spirální převlečnou trubicí** (spiral enteroscopy) firmy Spirus Medical je nejnovější modifikací, využívá se otáčení převlečné trubice se stoupavým závitěm na povrchu, která se postupně „zavrtává“ do hloubky tenkého střeva. Endoskop je uvnitř trubice, kde se volně pohybuje (41).

## SHRNUTÍ

DBE přináší nové možnosti vyšetření a terapeutických výkonů v oblasti tenkého střeva. Obohacuje tak paletu dosud dostupných metod – endoskopické kapsle a intraoperační enteroskopie. Všechny tři metody jsou komplementární, nekonkurují si a nejsou vzájemně zastupitelné (3, 6, 42–48). Kapslová enteroskopie je screeningovou metodou ke stanovení dalšího postupu léčby: medikamentózní, endoskopická či chirurgická intervence včetně intraoperační enteroskopie. Kapslová enteroskopie se stala „nástrojem první linie“ v endoskopickém armamentariu a změnila diagnostické a léčebné algoritmy vyšetření tenkého střeva (7, 8, 42, 43, 49–53). DBE nahradila v některých indikacích intraoperační enteroskopii, ta ale však stále zůstává nezastupitelnou metodou tam, kde DBE nedokáže vyšetřit celé tenké střevo (zejména u nemocných se střevními adhezemi po předchozích chirurgických výkonech), podle údajů udávaných v literatuře je totální enteroskopie kombinovaným orálním a aborálním přístupem dosaženo u 84 % pacientů (19). Další indikací pro intraoperační enteroskopii zůstávají vícečetné léze tenkého střeva, které jsou endoskopicky neřešitelné (ložiska karcinoidu v tenkém střevě, blue rubber bleb naevus syndrom apod.). Spolupráce endoskopisty a chirurga je v těchto případech značným přínosem pro pacienta a zabránění excesivním resekcím tenkého střeva (3, 6, 24, 45, 47).

Jsou popsány polypektomie dvojbalónovou technikou včetně u pacientů s Peutz-Jeghersovým syndromem. Problémem je jednak získání polypů na histologii – při mnohočetném postižení nelze extrahovat všechny odstraněné polypy (27). Současně je případná polypektomie objemných hamartomů zatížena značným rizikem krvácení. Domníváme se, že u těchto nemocných je podle nálezu na enteroklyze nebo kapslové enteroskopii nutně pečlivě zvažovat, zda indikovat dvojbalónovou enteroskopii či intraoperační enteroskopii.

DBE přinesla možnost terapeutických výkonů v oblasti tenkého střeva, tedy v lokalizaci, která byla dosud nedostupná endoskopické intervencí. Díky možnosti dilatace benigních stenóz tenkého střeva můžeme ušetřit pacienta chirurgického výkonu s případnou strikturoplastikou a/nebo dokonce resekcí části tenkého střeva (22, 23, 48).

V souladu s literaturou můžeme shrnout, že DBE je bezpečná endoskopická metoda, pro pracoviště s dostatečnou zkušeností s push- a/nebo intraoperační enteroskopií snadná k provedení, s vysokou diagnostickou výtežností a novými terapeutickými možnostmi. Domníváme se, že těžiště vyšetření tenkého střeva se posune směrem ke kapslové enteroskopii a DBE, která je již v současné době některými autory označována za zlatý standard vyšetření tenkého střeva. Intraoperační enteroskopie zůstává metodou volby pouze pro úzké spektrum nemocných, avšak na rozdíl od sondové enteroskopie a push enteroskopie rozhodně není dvojbalónovou enteroskopií zcela nahrazena. Kapslová enteroskopie, DBE a intraoperační enteroskopie jsou komplementárními metodami.

Na našem pracovišti v současné době provádíme všechny dostupné endoskopické metody vyšetření tenkého střeva (push-enteroskopie, kapslová enteroskopie, DBE a intraoperační enteroskopie). Všechny metody se doplňují. Nechápeme je jako konkurenční, protože v plném rozsahu nejsou vzájemně zastupitelné. Díky více než desetileté zkušenosti s push-enteroskopií a intraoperační enteroskopií na našem pracovišti bylo zavedení DBE poměrně jednoduché a zaškolovací období mohlo být velmi krátké.

## Zkratky

DBE – dvojbalónová enteroskopie

## LITERATURA

1. **Bureš J, Rejchrt S.** Enteroskopie. In: Vyšetření tenkého střeva a Enteroskopický atlas. Bureš J, Rejchrt S, a kol, eds. Praha: Grada Publishing 2001; 477 s.
2. **Delmotte JS, Gay GJ, Houcke PH, Mesnard Y.** Intraoperative endoscopy. *Gastrointest. Endosc Clin N Am* 1999; 9: 61–69.
3. **Kopáčová M, Tachecí I, Koudelka J, Králová M, Rejchrt S, Bureš J.** A new approach to blue rubber bleb nevus syndrome: the role of capsule endoscopy and intra-operative endoscopy. *Pediatr Surg Int* 2007; 23(7): 693–697.
4. **Bureš J, Rejchrt S, Široký M, Kopáčová M.** Enteroskopie: diagnostické a terapeutické možnosti endoskopického vyšetření tenkého střeva. *Interní medicína pro praxi* 2000; 2: 34–36.
5. **Kopáčová M, Bureš J, Rejchrt S, Široký M, Bedrna J, Ferko A, Hajžman Z, Hladík P, Holeček T, Hroch T, Chobola M, Jandík P, Jaroš E, Jon B, Kabeláč K, Leško M, Mergancová J, Pospíšil I, Příborský J, Šimkovič D, Špaček V, Trlica J, Vykouřil L.** Intraoperační enteroskopie – vlastní zkušenosti z období 1995–2002. *Čas Lék čes* 2003; 142: 303–306.
6. **Kopáčová M, Bureš J, Vykouřil L, Hladík P, Šimkovič D, Jon B, Ferko A, Tachecí I, Rejchrt S.** Intraoperative endoscopy. Ten years' experience at a single tertiary center. *Surg Endosc* 2007; 21: 1111–1116.
7. **Tachecí I, Bureš J, Dědek P, Douda T, Drastich P, Gregar I, Gregar J, Jurgoš L, Kopáčová M, et al.** Kapslová enteroskopie. 1. vyd. Hradec Králové: Nucleus 2008; 259 s.
8. **Tachecí I, Rejchrt S, Drastich P, Lata J, Stehlik J, Novotný A, Spicak J, Dite P, Zavoral M, Lukas M, Bures J.** Capsule endoscopy – initial experience in the Czech Republic: a retrospective multi-centre study. *Acta Endoscopica* 2005; 35: 329–338.
9. **Kopáčová M, Rejchrt S, Tachecí I, Bureš J.** Hyperamylasemia of uncertain significance associated with oral double-balloon enteroscopy. *Gastrointest Endosc.* 2007; 66: 1133–1138.
10. **Kopáčová M, Rejchrt S, Tachecí I, Bureš J.** Association of hyperamylasemia and longer duration of peroral double-balloon enteroscopy: present and future. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 811–812.
11. **Kaffes AJ, Koo JH, Meredith Ch.** Double-balloon enteroscopy in the diagnosis and the management of small-bowel diseases: an initial experience in 40 patients. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 81–86.
12. **Frazer RE.** Apparatus for endoscopic examination. US patent 4,176,662. 1979.
13. **Sugarbaker PH, Penland WZ, Lyddy J.** Pneumatic device for the automated advancement of the fiberoptic endoscope for total colonoscopy – a preliminary report. *Gastrointest Endosc* 1985; 31: 210–213.
14. **Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, Higashizawa T, Miyata T, Iino S, Ido K, Sugano K.** Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 216–220.
15. **Di Caro S, May A, Heine DG, Fini L, Landi B, Petruzzello L, Cellier C, Mulder CJ, Costamagna G, Ell C, Gasbarrini A, DBE-European Study Group.** The European experience with double-balloon enteroscopy: indications, methodology, safety, and clinical impact. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 545–550.

16. **Eli C, May A, Nachbar L, Cellier C, Landi B, di Caro S, Gasbarrini A.** Push-and-pull enteroscopy in the small bowel using the double-balloon technique: results of a prospective European multicenter study. *Endoscopy* 2005; 37: 613–616.
17. **Heine GD, Hadithi M, Groenen MJ, Kuipers EJ, Jacobs MA, Mulder CJ.** Double-balloon enteroscopy: indications, diagnostic yield, and complications in a series of 275 patients with suspected small-bowel disease. *Endoscopy* 2006; 38: 42–48.
18. **Yamamoto H, Kita H, Sunada K, Hayashi Y, Sato H, Yano T, Iwamoto M, Sekine Y, Miyata T, Kuno A, Ajibe H, Ido K, Sugano K.** Clinical outcomes of double-balloon enteroscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1010–1016.
19. **Yamamoto H, Kita H, Sunada K, Hayashi Y, Sato H, Yano T, Iwamoto M, Sekine Y, Miyata T, Kuno A, Iwaki T, Kawamura Y, Ajibe H, Ido K, Sugano K.** Endoscopic diagnosis and treatment of small intestinal diseases using the double-balloon enteroscopy. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: P100.
20. **Kita H, Yamamoto H.** Double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small intestinal disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 179–194.
21. **May A, Nachbar L, Eli C.** Double-balloon enteroscopy (push-and-pull enteroscopy) of the small bowel: feasibility and diagnostic and therapeutic yield in patients with suspected small bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 62–70.
22. **Sunada K, Yamamoto H, Kita H, Hayashi Y, Sato H, Iwamoto M, Ajibe H, Ito K, Hachimori H, Takamatsu T, Shinozaki S, Miyata T, Yano T, Kuno A, Ido K, Sugano K.** Balloon dilatation of small-intestinal benign strictures using double-balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: AB183.
23. **Sunada K, Yamamoto H, Kita H, Yano T, Sato H, Hayashi Y, Miyata T, Sekine Y, Kuno A, Iwamoto M, Ohnishi H, Ido K, Sugano K.** Clinical outcomes of enteroscopy using the double-balloon method for strictures of the small intestine. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1087–1089.
24. **Gerson LB.** Double-balloon enteroscopy: the new gold standard for small-bowel imaging? *Gastrointestinal Endoscopy* 2005; 62: 71–75.
25. **Yamamoto H, Kita H.** Double-balloon endoscopy. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 573–577.
26. **Kita H, Yamamoto H, Sunada K, Hayashi Y, Sato H, Iwamoto M, Ajibe H, Ito K, Hachimori H, Takamatsu T, Shinozaki S, Miyata T, Yano T, Kuno A, Osawa H, Ido K, Sugano K.** Development of a new double-balloon endoscope with larger channel for endoscopic treatment. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: AB171.
27. **Ohmiya N, Taguchi A, Kennosuke S, Mabuchi N, Arakawa D, Kanazawa H, Ozeki M, Yamada M, Nakamura M, Itoh A, Hirooka Y, Niwa Y, Nagasaka T, Ito M, Ohashi S, Okamura S, Goto H.** Endoscopic resection of Peutz-Jeghers polyps throughout the small intestine at double-balloon enteroscopy without laparotomy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005; 61: 140–147.
28. **Hayashi Y, Yamamoto H, Kita H, Sato H, Sunada K, Iwamoto M, Ajibe H, Hachimori H, Takamatsu T, Ito K, Shinozaki S, Miyata T, Yano T, Kuno A, Ido K, Sugano K.** Endoscopic resection of elevated lesions in the small bowel by using double-balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: AB166.
29. **Honda K, Mizutani T, Nakamura K, Higuchi N, Kanayama K, Sumida Y, Yoshinaga S, Itaba S, Akiho H, Kawabe K, Arita Y, Ito T.** Acute pancreatitis associated with peroral double-balloon enteroscopy: a case report. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1802–1804.
30. **Kopáčová M, Rejchrt S, Tachecí I, Bártová J, Bureš J.** Association of hyperamylasemia and acute pancreatitis with oral double balloon enteroscopy: are there any risk factors? *Gut* 2008; 57(Suppl II): A32.
31. **Bureš J, Rejchrt S, et al.** Bezpečná digestivní endoskopie – nové aspekty. *Endoskopie* 1997; 6: 28–29.
32. **Rejchrt S, Bureš J.** Zásady bezpečné digestivní endoskopie. In *Nové trendy v digestivní endoskopické diagnostice a léčbě*. Praha: Grada Publishing 2000; 313 s.
33. **Rejchrt S, Čermák P, Pavlatová L, Míčková E, Bureš J.** Bacteriologic testing of endoscopes after high-level disinfection. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 76–78.
34. **May A, Nachbar L, Eli C.** Extraction of entrapped capsules from the small bowel by means of push-and-pull enteroscopy with the double-balloon technique. *Endoscopy* 2005; 37: 591–593.
35. **Rejchrt S, Kopáčová M, Tachecí I, Bureš J.** Retrieval of retained wireless capsule endoscope from the ileum by means of push-and-pull enteroscopy using the double-balloon technique (double-balloon enteroscopy) in a patient with Crohn's disease. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 33–37.
36. **Groenen MJM, Moreels TGG, Orlent H, Haringsma J, Kuipers EJ.** Acute pancreatitis after double-balloon enteroscopy: an old pathogenetic theory revisited as a result of using a new endoscopic tool. *Endoscopy* 2006; 38: 82–85.
37. **Jones BH, Harrison ME, Fleischer DE, Maltby NL, Leighton JA.** Double balloon enteroscopy: new information and limitations defined. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: AB229.
38. **Monkemuller K, Weigt J, Treiber G, Kolfenbach S, Kahl S, Rocken C, Elbert M, Fry LC, Malfertheiner P.** Diagnostic and therapeutic impact of double-balloon enteroscopy. *Endoscopy* 2006; 38: 67–72.
39. **Tsujikawa T, Saitoh Y, Tainoh A, et al.** Novel single-balloon enteroscopy for diagnosis and treatment of the small intestine: preliminary experiences. *Endoscopy* 2008; 40: 11–15.
40. **Adler SN, Bjarnason I, Metzger YC.** New balloon-guided technique for deep small-intestine endoscopy using standard endoscopes. *Endoscopy* 2008; 40: 502–506.
41. **Ackerman PA, Agrawal D, Cantero D, Pangtay J.** Spiral enteroscopy with the new DSB overtube: a novel technique for deep peroral small-bowel intubation. *Endoscopy* 2008; 40: 974–978.
42. **Bureš J, Kopáčová M, Tachecí I, Rejchrt S.** Enteroscopy: will it achieve the complete journey? *Acta Endoscopica* 2005; 2: 171–177.
43. **Hadithi M, Heine GD, Jacobs MA, van Bodegraven AA, Mulder CJ.** A prospective study comparing video capsule endoscopy with double-balloon enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 52–57.
44. **Iwamoto M, Yamamoto H, Kita H, Sunada K, Hayashi Y, Sato H, Sugano K, Shirakawa K, Nakamura T, Terano A.** New diagnostic and therapeutic strategy: combination of capsule endoscopy and double-balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: AB167.
45. **Kopáčová M.** Blue rubber bleb nevus. [www.orpha.net](http://www.orpha.net). Elektronická publikace
46. **Kopáčová M, Bureš J, Bedrna J, Rejchrt S.** Intraoperační endoskopie. *Endoskopie* 2003; 12: 3–6.
47. **Kopáčová M, Bureš J, Rejchrt S, Vykouřil L, Hladík P, Ferko A, Jon B, Jandík P, Jaroš E.** Intra-operative enteroscopy: a 10-year experience at a single centre. *Endoscopy* 2005; 37 (Suppl 1): A 285.
48. **Kopáčová M, Rejchrt S, Tachecí I, Bureš J.** Endoskopické vyšetření tenkého střeva pomocí dvojbalonové endoskopie. První zkušenosti v ČR. *Čes Slov Gastroenterol Hepatol* 2006; 60: 173–178.
49. **Kita H, Yamamoto H, Nakamura T, Shirakawa K, Terano A, Sugano K.** Bleeding polyp in the mid small intestine identified by capsule endoscopy and treated by double-balloon endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005; 61: 628–629.
50. **Nakamura M, Niwa Y, Ohmiya N, Miyahara R, Ohashi A, Itoh A, Hirooka Y, Goto H.** Preliminary comparison of capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in patients with suspected small-bowel bleeding. *Endoscopy* 2006; 38: 59–66.
51. **Pennazio M.** Small-bowel endoscopy. *Endoscopy* 2004; 36: 32–41.
52. **Rösch T.** DDW Report 2004 New Orleans: Capsule Endoscopy. *Endoscopy* 2004; 36: 763–769.
53. **Tang SJ, Haber GB.** Capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004; 14: 87–100.

*Práce byla podpořena výzkumným projektem MZO 00179906 Ministerstva zdravotnictví České republiky.*

## Speciální sdělení

## Vítězové nad závislostmi – devět typů

Nešpor K, Scheansová A.

Psychiatrická léčebna Bohnice a Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

## SOUHRN

Popisujeme devět typů „vítězů“ nad návykovou nemocí. K nim jsme přiřadili i určitá cvičení. V našem souboru 161 osob byla preference uvedených typů následující: 1. vytrvalci (100), 2. střízliví realisté, 3. soběstační abstinenti, 4. ohleduplní abstinenti, 5. chytří optimisté, 6. nadšenci, 7. hrdinové, 8. mystici, 9. prostí abstinenti. Typologii používáme při psychoterapii návykových nemocí ke zvýšení motivace a povzbuzení.

**Klíčová slova:** návykové nemoci, léčba, motivace, typologie, tělesné cvičení.

## SUMMARY

**Nešpor K, Scheansová A. Winners over addictions (9 types)**

These types of “winners” describe their predominant constructive motivations to overcome addiction. Among 161 patients, the preference for these types was: 1. Long runners (100), 2. Sober realists, 3. Self-supporting abstainers, 4. Regardful abstainers, 5. Prudent optimists, 6. Enthusiasts 7. Heroes, 8. Mystics, 9 Simple abstainers. We use this list during psychotherapy as the tool to increase the motivation, and to encourage and stimulate hope. We also related these types to exercises to stimulate active learning and compensate for long sitting during psychotherapy.

**Key words:** addictive diseases, motivation, typology, physical exercise, treatment.

Ne.

Čas Lék čes 2009; 148: 97–98.

## ÚVOD

Tato typologie popisuje převažující konstruktivní motivace k překonání závislosti. Používáme ji při psychoterapii návykových nemocí ke zvýšení motivace, povzbuzení a posílení naděje. Například při skupinové terapii je možné rozebírat přitažlivost dále uvedených typů pro jednotlivé účastníky. Jednotlivé typy jsme také spojili s určitými cvičeními převzatými z čínské tradice. To jednak kompenzuje sezení při psychoterapii a jednak zvyšuje efektivitu a usnadňuje zapamatování. Video s cvičením viz [www.youtube.com/watch?v=kRkUE3waBJo](http://www.youtube.com/watch?v=kRkUE3waBJo)

Uvedený přehled není striktně vědeckou analýzou, k tomu by bylo třeba použít dotazníkové metody týkající se motivace a osobnosti a další postupy. Je to spíše terapeutická nástroj, jak zvýšit motivaci a povzbudit naději.

## TYPY VÍTEŽŮ

**Prostí abstinenti:** Někdo jim poradil, aby abstinovali, tak abstinují. Po čase zjistí, že se jim to vyplácí a mění se v prozíravé optimisty (viz dále).

**Nadšenci:** Jsou nadšenými účastníky terapeutických programů a svépomocných skupin. Jejich nadšení někdy s při-

bývajících lety dokonce sílí a mohou se z nich stávat dále uvedení „zachránčí“.

**Střízliví realisté:** Uvědomují si negativní následky závislosti, jako jsou tělesné i duševní nemoci, uvěznění, nezaměstnanost, nouze a osamělost. Dospěli k závěru, že už trpěli dost.

**Chytří optimisté:** Chápu výhody abstinence ve zdravotní, vztahové, pracovní i ekonomické oblasti. Jako abstinenti jsou na tom lépe a jsou tvořivější i produktivnější. Sem patří i moudří požitkáři. Ti zjistili, že abstinence je příjemná a přináší jim dříve nedostupné radosti. To se může týkat, jídla, sexu, zdravého spánku, zajímavějšího života a mnoha dalších věcí. Zlepšení životní situace může vyžadovat určitý čas, proto se s tímto typem abinentů těžko potkáme například na detoxifikační jednotce.

**Soběstační abstinenti:** Zjistili, že jedině jako střízliví dokážou uspokojovat své tělesné, citové, duševní a duchovní potřeby.

**Hrdinové:** Vnímají překonání závislosti jako výzvu. Jejich motivací je svoboda, nezávislost, dobrá pověst, prestiž a úspěch. Jsou mezi nimi i abstinenti individualisté, kteří jsou hrdí na svoji odlišnost od konzumní kultury.

**Mystici:** Jejich motivace se týká duchovní oblasti. Lze se s nimi setkat mezi křesťany, buddhisty, jogíny i členy Anonymních alkoholiků. Význam pro ně má například Vyšší Moc, karma, intuitivní poznání a duchovní cíle.

**Adresa pro korespondenci:**

MUDr. Karel Nešpor, CSc.  
Psychiatrická léčebna Bohnice  
181 02 Praha 8, Ústavní 91  
fax: +420 284 016 279, e-mail: [nespor.k@seznam.cz](mailto:nespor.k@seznam.cz)

**Ohleduplní abstinenti:** Uvědomují si, že jejich návykové chování působilo problémy mnoha lidem. Abstinují kvůli nim i kvůli sobě. Jejich motivace se týká vztahů a někdy i širších sociálních souvislostí. Mohou například abstinenti považovat zároveň za spotřebitelský bojkot škodlivých produktů. Podskupinou ohleduplných abstinentů jsou tzv. zachránci. Ti se stali terapeuty nebo aktivními členy svépomocných skupin. Pomáhají druhým a zároveň i sobě.

**Vytrvalci:** Ať už je jejich motivace k abstinenci jakákoliv, dlouhodobě si ji udržují a chrání, například soustavným doléčováním. Zdravé abstinentské návyky se zautomatizovaly. Podskupinou vytrvalců jsou tzv. zachránci. Ti se stali terapeuty nebo aktivními členy svépomocných skupin; pomáhají druhým a zároveň i sobě.

Smíšené typy jsou možné, často se lze setkat s následujícími kombinacemi, např.:

- nadšenci a prozíraví optimisté,
- nadšenci a mystici,
- nadšenci a ohleduplní abstinenti,
- střízliví realisté a hrdinové,
- střízliví realisté a ohleduplní abstinenti,
- mystici a hrdinové,
- vytrvalci v kombinaci se všemi ostatními typy.

## PŘITAŽLIVOST JEDNOTLIVÝCH TYPŮ „VÍTĚZŮ“ PRO LIDI LÉČENÉ PRO NÁVYKOVOU NEMOC

Odpovědi na otázku, jaké typy „vítězů“ naše pacienty přitahují, shrnuje tabulka 1. Jednalo se o osoby v současnosti nebo v minulosti léčené na odděleních pro léčbu návykových nemocí Psychiatrické léčebny Bohnice. Respondenti si mohli zvolit více než jeden typ „vítěze“, proto je součet všech voleb podstatně vyšší než počet respondentů.

Jako první se umístili „vytrvalci“ (100). Z toho je patrné, že perspektiva dlouhodobé abstinence má v tomto souboru značnou přitažlivost. Mnoho našich respondentů bylo na počátku léčby a nepřekvapuje proto, že se na dalším místě objevují „střízliví realisté“ (99). Za nimi pak následují

**Tab. 1.** Přitažlivost typů abstinentů pro muže a ženy léčené pro návykovou nemoc (celkem 161 osob, z toho 119 mužů a 49 žen)

Skupina	muži	ženy	součet
prostí abstinenti	1	1	2
nadšenci	23	17	40
střízliví realisté	81	18	99
chytří optimisté	50	12	62
soběstační abstinenti	66	17	83
hrdinové	32	8	40
mystici	23	15	38
ohleduplní abstinenti	64	16	80
vytrvalci	77	23	100

„soběstační abstinenti“ (83), „ohleduplní abstinenti“ (80), „chytří optimisté“ (62), „nadšenci“ (40) a „hrdinové“ (40), „mystici“ (38) a „prostí abstinenti“ (2).

## ZÁVĚR

Popisujeme různé typy lidí překonávajících závislost podle jejich převažujících motivací. Motivace se obvykle po čase mění. Z tohoto důvodu lidé většinou začínají jako „střízliví realisté“, a pak se stávají např. „prozíravými optimisty“ nebo „hrdiny“.

Bylo by zajímavé provést korelaci mezi jednotlivými typy abstinentů a výsledky našeho dříve publikovaného dotazníku, který se týká motivace nebo osobnostních charakteristik respondentů a toho, jaký typ abstinence je pro ně nejpřitažlivější.

Informace o prevenci a léčbě návykových nemocí včetně svépomocných příruček viz [www.drnespor.eu](http://www.drnespor.eu).



[www.cls.cz](http://www.cls.cz)

# ČASOPISY

České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

## Všechny časopisy ČLS JEP

nyní najdete na internetu **on-line** i s možností **on-line** předplatného!

- Acta chirurgiae plasticae
- Anesteziologie a intenzivní medicína
- Časopis lékařů českých
- Česká a slovenská farmacie
- Česká a slovenská oftalmologie
- Česká a slovenská psychiatrie
- Česká gynekologie
- Česká revmatologie
- Česká stomatologie a Praktické zubní lékařství
- Česko-slovenská dermatologie
- Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství
- Česko-slovenská pediatrie
- Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie
- Otorinolaryngologie a foniatrie
- Pracovní lékařství
- Praktický lékař
- Rehabilitace a fyzikální lékařství
- Revizní a posudkové lékařství
- Rozhledy v chirurgii
- Transfúze a hematologie dnes

Spravuje a provozuje: MeDitorial – [www.prolekare.cz](http://www.prolekare.cz)

## Dopisy redakci

BEZLEPKOVÁ DIETA V LÉČBĚ  
CELIAKIE A PSORIÁZY

U celiakie je bezlepková dieta jediným suverénním léčebným opatřením. Nové je, že bezlepková strava má kurativní význam i u některých forem psoriázy.

Celiakie (endemická sprue, gluténová enteropatie) je autoimunitní onemocnění s prevalencí 1 %. Na celiakii se málo myslí, a proto se dlouho či vůbec nediodagnostikuje. Celiakie postihuje děti a dospělé s HLA (human leucocyte antigen) – podskupinami DR3 a DR7. U dětí se projevuje většinou ve druhé polovině prvního roku života čtyřmi příznaky: častými zapáchajícími mastnými stolici, převislým ochablým břichem, poruchou resorpce v tenkém střevě (důsledky: retardace růstu, mizení podkožního tuku, suchá vrásčitá kůže) a mrzutou náladou. Dospělí s celiakií trpí průjmy se ztrátou váhy a malabsorpčním syndromem z imunologicky poškozené sliznice tenkého střeva; existují nemocní, u nichž z nejasných důvodů klinické příznaky chybí (silent coeliac disease). U celiakie jsou klíčky tenkého střeva ztlustlé a naplněné tekutinou; jejich peristaltika se aborálně a orálně střídavě mění. Sonograficky vzhled do takového břicha připomíná pračku („Waschmaschinen – Phaenomen“ v německém písemnictví). Pro diagnózu celiakie jsou rozhodující: biopsie sliznice tenkého střeva (degenerace klků, hyperplastické prodloužení krypt a lymfoplazmocytní infiltrace) a vymizení obtíží po zavedení bezlepkové diety. Striktní bezlepková karence vede k postupné regeneraci střevní sliznice. Významnou diagnostickou laboratorní pomocí je průkaz krevních protilátek. Jde o protilátky proti gliadinu (gliadin je v alkoholu rozpustná frakce obilného lepku), proti endomyosinu (endomyosin je na kapiláry bohatá pojivová tkáň mezi svalovými

vlákny) a proti tkáňové transglutamináze (tento enzym desaminuje gliadinové peptidy a T-lymfocyty mění nekolagenní bílkoviny, tj. retikulín v autoantigeny poškozující sliznici tenkého střeva). V USA se zjistilo, že vysoké protilátkové titry proti tkáňové transglutamináze jsou i ve slinách nemocných; zkouší se to diagnosticky u dětí. Nedodržování bezlepkové diety zvyšuje frekvenci gastrointestinálních lymfomů a karcinomů. Zajímavá je empirická skutečnost, že k celiakii bývají přidruženy následující choroby: Turnerův syndrom, Downova choroba, nedostatek A-imunoglobulinů, diabetes mellitus 1. typu, autoimunitní tyreoiditida, primární biliární cholangitida (1) a také psoriáza.

I psoriáza je chronické autoimunitní onemocnění, kde T-lymfocyty vedou k zánětlivým změnám kůže, k proliferaci keratinocytů, a tím i k manifestaci psoriatických eflorescencí. Prevalence psoriázy je 2 %. Psoriáza nepostihuje jen kůži, postižen je celý organismus. Psoriatici s rozsáhlejším postižením kůže mívají tromboflebitidy, plicní embolie, srdeční infarkty, cerebrální inzulty, vyšší hladiny kyseliny močové a plazmatický cholesterol na horní hranici normy. Po streptokokových angínách se psoriáza často projeví akutním exantematickým rozsevem; radí se k preventivní tonsilektomii. Poškození imunitního systému retroviróvou infekcí známé jako AIDS (acquired immune deficiency syndrom) vede k manifestaci psoriatických eflorescencí u lidí, kteří před infekcí psoriázou netrpěli. Gastroenterologové si všimli, že incidence bezpříznakové celiakie (pozitivní protilátky, poškození sliznice tenkého střeva, ale žádné klinické obtíže) dosahuje u psoriatiků 4,3 % (2). Realitu vztahu celiakie a psoriázy potvrzují pozorování, že bezlepková dieta vede u části nemocných k jasněmu zlepšení a k vymizení psoriatických kožních změn. Je tomu tak jen u nemocných se zvýšeným titrem gliadinových protilátek (3). Bezlepkovou

karencí podmíněné mizení psoriatických eflorescencí nastupuje asi po 3 měsících, a to i u těch nemocných, kde obvyklá dermatologická terapie psoriázy nebyla úspěšná (4). Nemocným psoriatikům s negativním titrem gliadinových protilátek nepřináší bezlepková dieta žádný prospěch. Asociace celiakie a psoriázy je prakticky důležitá, patogenetický výklad zůstává neobjasněn (5).

Dlouho se ví, že bezlepková karence je účinná i u další autoimunitní kožní choroby, u dermatitis herpetiformis Dühring. Choroba se manifestuje tvorbou subepidermálních na herpes upomínajících puchýřků. Asociace celiakie a Dühringovy dermatitidy je nepochybná, ale zatím málo srozumitelná.

## LITERATURA

1. Herold, G. Innere Medizin. Köln: Herold 2007; 867.
2. Ojetti V, Aguilar Sanchez J, Guerriero C, et al. High prevalence of celiac disease in psoriasis. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2574–2575.
3. Michealsson G, Gerdén B, Hagforsen E, et al. Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet. Br J Dermatol 2000; 142: 44–51.
4. Damasiewicz-Bodzek A, Wielkoszycki T. Serologic markers of celiac disease in psoriatic patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008 (v tisku).
5. Abenavali L, Leggio L, Gasbarini G, Addolorato G. Celiac disease and skin: Psoriasis association. World J Gastroenterol 2007; 13: 2138–2139.

## DALŠÍ LITERATURA

Frey I, Rogler G. Zöliakie Die Rolle der Ernährung. Schweiz Zeitschr Ern 2008; 2: 4–7.

MUDr. Jan Štěpánek  
Am Stutz 13, CH – 4314 Zeiningen  
e-mail: m.stepanek@gmx.ch

## Zprávy

## KAPRASŮV DEN

Podle předem stanoveného programu odborných akcí Společnosti lékařské genetiky ČLS se bude dne 18. března 2009 konat v pořadí již 8. Kaprasův den klinické genetiky.

Program bude zaměřen na stěžejní témata oboru včetně souhrnu výsledků záchytu vrozených vývojových vad za rok 2008 a různých kazuistik.

V rámci této akce bude prezentována vítězná práce soutěže SLG o nejlepší publikaci za rok 2007.

RNDr. Alexandra Oltová  
vědecký tajemník

## Ohlédnutí za XVIII. kongresem České lékařské společnosti J. E. Purkyně v Brně

Když koncem šedesátých let minulého století prohlásil tehdejší americký surgeon general dr. Steward, že „Válka proti infekcím je skončena“, skutečně se zdálo, že infekční nemoci, které lidstvo sužovaly odedávna, přestávají být závažným zdravotnickým problémem. Byla objevena stále nová antibiotika, vyvíjeny nové účinnější očkovací látky, nadějně se rozjížděly programy eradikací některých infekcí, jako je např. variola, a tak bylo lze se domnívat, že definitivní zlikvidování většiny infekčních nemocí je víceméně jen otázkou času, dostatku finančních prostředků a logistiky. Následující desetiletí však ukázala, jak byly všechny tyto optimistické předpovědi mylné. Mikrobi si stále rychleji a rafinovaněji dokážou vyvíjet rezistenci na antibiotika, neustále se objevují nová infekční agens, o kterých jsme neměli ani tušení, staré, již zdánlivě zvládnuté infekce, se vracejí, a tak zůstávají infekční nemoci stále nejčastější příčinou morbidit i mortalit jak v zemích rozvojových, tak dokonce i v zemích rozvinutých. To vše je důsledkem trvale se měnící epidemiologické situace, která se v mnoha ohledech vyvíjí spíše k horšímu, na straně jedné, a mimořádné schopnosti mikroorganismů na tyto změny díky své obrovské evoluční plasticitě reagovat, na straně druhé.

Jak se v nedávné době ukázalo, zvyšuje se riziko výskytu vysoce nebezpečných infekcí buď jako následek biologického napadení nebo jejich neúmyslného zavlečení cestovateli z oblastí jejich endemického výskytu, ale existuje také reálné nebezpečí vzniku nového pandemického kmene chřipkového viru typu A. Právě z těchto důvodů se Česká lékařská společnost JEP rozhodla věnovat svůj XVIII. kongres problematice infekčních nemocí.

Toto vše uvedla v úvodním slovu předsedkyně Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP M. Staňková, která na závěr zdůraznila, že právě z těchto důvodů se problematika infekčních nemocí opět stává jednou z priorit Světové zdravotnické organizace.

Program kongresu byl rozdělen do dvou po sobě následujících bloků, které se ve 14 přednáškách zabývaly jednak možnostmi importu infekčních nemocí a také nebezpečím vzniku chřipkové pandemie.

První blok nazvaný Cestovní medicína a možnost importu nebezpečné nákazy zahájila V. Marešová z Infekční kliniky 2. LF UK Praha, která obecně zhodnotila reálnost rizika importu různých infekčních onemocnění především v souvislosti se stále narůstajícími počty našich občanů vyjíždějících do stále exotičtějších destinací na straně jedné, ale také s narůstajícími počty turistů a imigrantů přijíždějících do ČR i z oblastí výskytu řady infekčních onemocnění, která nejsou v našich podmínkách běžná. Upozornila též na skutečnost, zdravotní rizika jsou stále podceňována jak cestovateli samými, tak i cestovními kancelářemi, ovšem nedostatky jsou i na straně lékařů, kteří mnohdy nemají dostatečnou erudici a při zlehčování zdravotních obtíží pacientem nemusejí rozpoznat závažnost případu. Žádné horečnaté onemocnění po návratu z rizikových zemí by se nemělo podcenit, protože diagnostika většiny importovaných nemocí je mnohdy obtížná i pro zkušeného specialistu. Lékař by proto nikdy neměl váhat konzultovat oddělení cestovní medicíny klinik infekčních chorob. V další přednášce shrnula Z. Mandáková z Infekční kliniky FN Bulovka současný stav znalostí o malárii včetně novinek v diagnostice, terapii i prevenci této choroby. Další dvě prezentace byly věnovány ostatním importovaným parazitárním infekcím: F. Stejskal z 1. LF UK Praha přednesl sdělení o importovaných protozoárních infekcích včetně obsáhlé informace o diferenciální diagnostice, L. Kolářová z IPVZ Praha informovala o situaci týkající se importu parazitárních helmintů na území ČR. H. Roháčová z Infekční klini-

ky FN Bulovka přednesla sdělení o problematice virových hemoragických horeček. M. Pek z Ústředního vojenského zdravotního ústavu Praha informoval o připravenosti armádního sektoru k řešení nenadálé situace, kdy by bylo nutno izolovat osoby s podezřením na vysoce nebezpečné infekce v zařízeních armády ČR a možnostech spolupráce s civilním sektorem. V. Chmelík z Nemocnice České Budějovice popsal jihočeský krizový plán reakce na import nebezpečné infekce a informoval o zkušenostech ze cvičení, které v Českých Budějovicích proběhlo na podzim předchozího roku. H. Roháčová informovala ve svém druhém sdělení o připravenosti civilního sektoru izolovat osoby s podezřením na vysoce nebezpečnou infekční chorobu a popsala situaci na Infekční klinice FN Bulovka, kam by byli primárně směřováni pacienti z civilního sektoru.

Odpolední blok byl nazvaný Vznik pandemie chřipky a protiepidemická opatření, zahájen byl ale přednáškou K. Holečkové z Kliniky infekтологии a geografické medicíny SZU Bratislava, která zevrubně informovala o zkušenostech z praxe v rozvojových zemích, tak jak je tato prováděna v rámci mezinárodních projektů Fakulta zdravotnictva a sociální práce Trnavskej univerzity a v posledních letech aj VŠ zdravotnictva a soc. práce sv. Alžbety v Bratislavě. Pak již následovaly

příspěvky věnované problematice chřipky. V. Marešová z 2. LF UK Praha podala komplexní informaci o klinické problematice chřipky včetně všech typů komplikací a zásad léčby symptomatické i kauzální. J. Kynčl ze SZU Praha informoval o významu chřipky jako příčiny úmrtí; z přehledů vyplývá, že chřipka každoročně kromě výrazné morbidit usmrtí také přibližně 2500 osob, což reprezentuje kolem 2,1 % úmrtí v ČR. H. Jiřincová ze SZU Praha shrnula dosavadní poznatky o ptačí chřipce a M. Havlíčková ze stejného pracoviště informovala o situaci ve vývoji pandemické vakcíny, která by měla být hlavní zbraní proti šíření předpokládaného nového pandemického kmene chřipky. Kongres byl uzavřen druhým příspěvkem V. Chmelíka, který zevrubně informoval o pandemickém plánu Nemocnice České Budějovice.

O aktuálnosti zvoleného tématu XVIII. kongresu České lékařské společnosti J. E. Purkyně a zájmu nejširší lékařské veřejnosti svědčil jednak vysoký počet přihlášených účastníků a především vysoká účast při všech přednáškách i velmi živá debata, které byla vedena ke každému příspěvku. Pro organizátory i přednášející bylo velkým uznáním, že z pléna byl opakovaně vznesen požadavek, aby akce týkající se této problematiky byly uspořádány i v budoucnu.

Ladislav Machala  
Infekční klinika FN Bulovka  
a Katedra infekčních nemocí IPVZ Praha

**Srděčně vás zveme na pokračování podobně zaměřeného**

**XIX. kongresu ČLS JEP s tématy**

**"ZONÓZY A NÁKAZY S PŘÍRODNÍ OHNISKOVOSTÍ",**

**který se uskuteční v Praze, v hotelu OLYMPIK dne 22. 4. 2009.**

**Těšíme se na vaši účast.**



# ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

ve spolupráci se

Společností pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP, Společností infekčního lékařství ČLS JEP, Společností všeobecného lékařství ČLS JEP, Odbornou společností praktických dětských lékařů ČLS JEP, Veterinární a farmaceutickou univerzitou v Brně a Slovenskou lékařskou spoločnosťou

pořádá

## XIX. KONGRES ČLS JEP PRO LÉKAŘE V PRAXI S MEZINÁRODNÍ ÚČASTÍ ZOONÓZY NÁKAZY S PŘÍRODNÍ OHNISKOVOSTÍ

konaný v rámci 31. ročníku mezinárodního zdravotnického veletrhu Pragomedica 2009



22. 4. 2009, Praha, Hotel Olympik

Registrace a informace na [www.cls.cz](http://www.cls.cz)

### PREZIDENTI KONGRESU

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.  
*předseda České lékařské společnosti J. E. Purkyně*

Prof. MUDr. Peter Krištúfek, CSc.  
*prezident Slovenskej lekárskej spoločnosti*

### ODBORNÁ GARANCE

MUDr. Pavla Křížová, CSc.  
*předsedkyně Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP*

Doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.  
*předsedkyně Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP*

Prof. MVDr. Zdeněk Pospíšil, DrSc.  
*proděkan Fakulty veterinárního lékařství VFU Brno*

Doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.  
*předseda Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP*

MUDr. Hana Cabrnachová  
*předsedkyně Odborné společnosti praktických dětských lékařů ČLS JEP*

Kongres má postgraduální charakter a je garantován ČLK a ČLS JEP jako akce kontinuálního vzdělávání. Lékaři a sestry obdrží potvrzení o účasti s příslušným počtem kreditů jednotlivých profesních organizací (ČLK, ČAS).

### HLAVNÍ TÉMATA

Nejzávažnější zoonózy, spolupráce humánní a veterinární medicíny ~ Riziká zoonóz na Slovensku ~ Zoonózy – diferenciální diagnostika v ordinaci praktického lékaře ~ Toxoplasmóza – výskyt a diagnostika ~ *Campylobacter sp.* – původce alimentárních zoonóz ~ Salmonelózy v České republice ~ Postupy při poranění zvířetem – možnosti profylaxe vztekliny ~ Vliv klimatických změn na šíření infekcí přenášených klíšťaty ~ Praktické aspekty očkování a preočkování proti klíšťové encefalitidě ~ Klíšťová encefalitida a lymeská borrelióza pohledem klinika ~ Základní epidemiologické a klinické charakteristiky tularémie, změny ve výskytu v ČR ~ Migrace lidí a patogenů

### SEKRETARIÁT KONGRESU

AMCA, spol. s r.o., Újezd 450/40, 118 01 Praha 1  
tel.: +420 257 007 629, mobil: +420 731 496 060, fax: +420 257 007 622, e-mail: [amca@amca.cz](mailto:amca@amca.cz), [www.cls.cz](http://www.cls.cz)



## 10. konference evropské Společnosti pro výzkum nikotinu a tabáku: na důkazech založená léčba a prevence Řím, 23.–26. září 2008

Více než 500 účastníků z 29 zemí se sešlo na 10th Annual Conference of the SRNT Europe (Society for Research on Nicotine and Tobacco), konferenci s podtitulem Na důkazech založená léčba a prevence (The scientific evidence: criteria for therapy, needs for prevention).

Zahajovací přednášku měl původem Ital Michael Fiore, dnes známý profesor university ve Wisconsinu (USA) a vůdčí osobnost amerického panelu vládních i nevládních organizací, který připravil už třetí revizi doporučení léčby závislosti na tabáku, publikovanou v květnu 2008. Vyzdvihl nutnost uvědomit si hrozivost tabákové epidemie, která letos celosvětově připraví 5 milionů lidí ve světě průměrně o více než 10 let života. Trend se bohužel zhoršuje, v roce 2050 způsobí tabák více než půl miliardy úmrtí (kumulativní počet), v tomto století celkem více než miliardu. Přitom prevence i léčba existují, léčba závislosti na tabáku je dokonce jednou z nevyhodnějších intervencí v medicíně s ohledem na vynaložené náklady (cost-effectivity). Vzhledem k významu se publikaci věnujeme poněkud podrobněji.

Tato doporučení jsou výsledkem práce 24členného panelu. Mají pomoci klinikům a zdravotnímu systému účinně pomáhat pacientům, kteří kouří, přestat. Je to review více než 8700 odborných publikací o léčbě závislosti na tabáku, publikovaných mezi 1975 a 2007, více než 50 metaanalýz, návrh komentovalo více než 90 nezávislých oponentů. Doporučení byla podpořena konsorciem osmi organizací federální vlády USA a nevládními organizacemi: the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Cancer Institute (NCI); National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI); National Institute on Drug Abuse (NIDA); Robert Wood Johnson Foundation (RWJF); The American Legacy Foundation; a University of Wisconsin Center for Tobacco Research and Intervention (žádná farmaceutická firma!). Oproti poslednímu vydání z roku 2000 vyzdvihují jasněji prokázanou účinnost strukturované intervence i telefonních linek pro odvykání kouření. Účinnou farmakoterapii rozšířil nový lék vareniklin, hodnocený jako nejúčinnější. Navíc je prokázána efektivita určitých kombinací farmakoterapie. Zejména pro Českou republiku je důležitý průkaz vysoké výhodnosti hrazení této léčby ze zdravotního pojištění (jak intervence zdravotníkům, tak farmakoterapie pacientům) i to, že její dostupnost zdarma zvyšuje úspěšnost. Protože účinná léčba byla páteří konference, uvádíme alespoň souhrn, k němuž panel dospěl:

1. Závislost na tabáku je chronické onemocnění, které vyžaduje opakované intervence. Účinná léčba však existuje a významně zvyšuje abstinenci.

2. Je nutné identifikovat a dokumentovat konzistentně užívání tabáku při každé klinické návštěvě pacienta.

3. Léčba závislosti na tabáku je účinná napříč různými populacemi. Každému kuřákovi, který si přeje přestat kouřit, by měla být nabídnuta konzultace a farmakoterapie (hodnocená jako účinná, viz dále).

4. Každému uživateli tabáku by se mělo dostat alespoň krátké intervence, která je také účinná.

5. Individuální, skupinové a telefonní proaktivní konzultace jsou účinné v závislosti na intenzitě léčby.

6. S výjimkou kontraindikací by měla být doporučena medicína všem pacientům, pro něž se prokázala jako účinná. Je

to sedm léků první linie: bupropion SR, nikotinová žvýkačka, nikotinový inhalátor, nikotinová pastilka, nikotinový nosní spray, nikotinová náplast a vareniklin. Klinik by také měl zvážit kombinace léků.

7. Kombinace intervence a farmakoterapie je účinnější než oba tyto postupy samostatně, měly by tedy být rutinně nabízeny společně.

8. Účinná je i telefonní linka pro odvykání kouření, zdravotní systém by měl zajistit přístup všem k takové lince a propagovat ji.

9. Určité motivační postupy zvyšují pravděpodobnost pokusů přestat i pravděpodobnost abstinence u těch kuřáků, kteří dosud neplánují přestat. Měly by jim tedy být poskytovány.

10. Léčba závislosti na tabáku je klinicky účinná a vysoce ekonomicky výhodná v porovnání s ostatními klinickými intervencemi. Její hrazení zvyšuje úspěšnost. Poskytovatelé zdravotní péče by proto měli zajistit, aby účinné typy intervencí a farmakoterapie byly hrazeny.

Doporučení je možno volně citovat s uvedením zdroje: Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update, Clinical Practice Guideline, Rockville MD. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, May 2008. Doporučení jsou v plném znění dostupná na: [www.surgeongeneral.gov/tobacco](http://www.surgeongeneral.gov/tobacco)

Jednotlivé bloky čtyřdenní konference se věnovaly základnímu výzkumu, epidemiologii i klinice. Jako nejúčinnější prevence byly jasně identifikovány: cena cigaret, nekuřácké veřejné prostory, informování populace a naprostý zákaz reklamy. Cigareta dnes rozhodně není jen tabák zabalený v papíru, ale sofistikovaný výrobek, jehož cílem je dopravit co nejvíce nikotinu co nejrychleji do mozku. Ostatně to právě bylo předmětem mnoha sekcí – metabolismus a obrovská variabilita vstřebávání nikotinu. Byl oceněn význam italského zákona o nekuřáckých prostorách s jeho okamžitým dopadem na snížení akutních infarktů myokardu i snížením prevalence kouření v italské populaci.

Léčba závislosti na tabáku by měla být dostupná v rámci zdravotních systémů. Jedním z předpokladů jsou vzdělaní lékaři. Tomuto tématu byl věnován jeden blok s konstatováním, že je třeba systematického a standardizovaného postupu s ohledem na současná doporučení. V deseti zemích z 27 EU nejsou lokální doporučení léčby. Jazyková diverzita je přitom problémem právě v Evropě: Jen v rámci EU existuje 23 úředních jazyků.

Svůj blok měly také PREPs, tedy tabákové výrobky s potenciálně sníženým rizikem (Potentially Reduced Exposure Products) jako orální tabák, elektronická cigareta nebo další. I když jejich konzumenti mohou mít nižší expozici některým látkám, u jiných se vůbec lišit nemusí nebo může být i vyšší – záleží na tom, co sledujeme. Právě biomarkery expozice tabákovým výrobkům měly také svou sekci. CO ve výdechu, kotinin v moči, anabasin, anatabin (tyto dva v případě užívání NRT) a další mohou, ale nemusí korelovat u různých výrobků. Měli bychom se také zajímat o klinické aspekty jako kašel, hlen či dušnost. Pro expozici pasivnímu kouření je to především isopren, benzen, akrolein, 2butanon, toluen, xylen ... Pokud chceme posuzovat expozici pasivnímu kouření stanovením kotininu v moči, potřebujeme dobrou cit-

livost – nejméně 0,05 ng/ml. V plazmě dobře koreluje kotinin i 3hydroxykotinin s dávkou nikotinu. Také ve vlasech můžeme stanovit nikotin, bude však variabilní vzhledem k tomu, že se váže na melanin (barva vlasů), a je to navíc drahá metoda.

Pokud jde o léčbu, musíme akceptovat fakt, že žádná z dosavadních forem náhradní terapie nikotinem (NTN) nedokáže dodat nikotin do mozku tak rychle jako cigareta, což je patrně jedním z důvodů, že léčba není tak úspěšná, jak bychom při dodání drogy předpokládali. Kromě dosavadních 6 forem (náplast, žvýkačka, inhalátor, mikrotabeta, pastilka a u nás zatím nedostupný nosní spray) je třeba vyvíjet nové. Dvě byly na konferenci představeny: bukální spray a „pouch“. Do mozkových receptorů se z nich nikotin dostane o něco rychleji a více než ze žvýkačky s nikotinem. Pacienti je navíc hodnotili jako dobře přijatelné. Zatím jsou obě nové formy na trhu ve Švédsku a Norsku, registrace v EU by měla být otázkou měsíců.

V reakci na léčbu NTN hraje roli i pohlaví. Muži z ní obecně více profitují. Ženy odvykají o něco obtížněji, méně často zkoušejí přestat, dříve než u mužů se u nich objevují komplikace spojené s kouřením (infarkt myokardu nebo rakovina plic). V pokusech na zvířatech se u samic vytváří závislost na nikotinu dříve. Metabolismus nikotinu ovlivňuje i těhotenství nebo hormonální antikoncepce.

Zvláštní skupinou, která se v USA zvyšuje (25–30 % kuřáků), jsou příležitostní kuřáci – nepotřebují trvalou hladinu léků, kouří totiž také nepravidelně. Potřebují se však naléhavěji vyhnout podnětům spojeným s kouřením. Trvalá farmakoterapie u nich tedy není indikována, pomohou jim spíše akutní formy NRT. Je to z tohoto hlediska skupina podobná adolescentním kuřákům.

Prediktorem závislosti mohou být jen základní tři otázky: první cigareta do dvou hodin po probuzení, obtížnost jeden celý den nekouřit a denní spotřeba cigaret. Právě podle počtu denně vykouřených cigaret se liší množství vstřebaného nikotinu: Při jedné cigaretě/den je to průměrně 4 mg nikotinu/cigaretu, při kouření 40 cigaret/den je to jen kolem 0,5 mg nikotinu/cigaretu. Metabolismus nikotinu ovlivňuje řada faktorů jako těhotenství, dieta, spánek, mentol, pohlaví, antikoncepce, administrace (inhalace nebo orálně), etnikum. Také kuřáci metabolizují nikotin pomaleji než nekuřáci. Obecně se reakce na léčbu liší podle pohlaví, genetické výbavy či citlivosti na abstinenční příznaky, především depresivní syndrom. Normalizace acetylcholinových nikotinových receptorů (AchNR) trvá řádově 4–12 týdnů.

Farmakogenetika, různé subtypy nikotinových receptorů a jejich role v rozvoji a setrvání závislosti jsou polem, které se dynamicky rozvíjí. Kromě dříve popsaného významu  $\alpha 4$  a  $\beta 2$  se ukazuje i význam subtypů  $\alpha 3$ ,  $\alpha 5$  a  $\alpha 7$  (chromozom 15) a to nejen pro závislost, ale i pro vznik rakoviny plic. S tím souvisí i psychiatrická komorbidita kuřáků a význam některých psychologických příznaků při odvykání kouření včetně zvýšení suicidality mezi kuřáky. Záleží na věku zahájení kouření i počtu denně kouřených cigaret. Důležitá může být otázka, jak chutnala první cigareta: Méně averzivní pocit může souviset s rizikovým genotypem.

Glutamat, GABA, serotonin, dopamin, acetylcholin, mediace stresu, abstinenční příznaků a souvislost s kouřením – to vše je podkladem k nutně větší pozornosti věnované léčbě závislosti na tabáku u psychicky nemocných, ale i závislých na alkoholu a jiných drogách. Nikotin se rychle ocitá v mozku, má komplexní farmakologický efekt, multiplicitní neurochemický efekt, moduluje cholinergní transmise a acetylcholinové receptory, aktivuje mezokortikolimbický systém, zvyšuje příjemné pocity, amplifikuje pozitivní vlivy nejen farmakologické – to vše představuje nejlepší neuropsychofarmakologický profil drogy pro vznik rychlé a silné závislosti. Psychoaktivní vliv je podobný například kokainu. V Itálii kouří 59 % osob s psychiatrickým onemocněním.

Mezi závislými na heroinu kouří v Itálii více než 99 % (!!!), dále tu kouří 96 % závislých na kokainu, většinou jsou na

nikotinu silně závislí. Léčba závislosti na tabáku u těchto pacientů je nepochybně třeba a má určité aspekty. Jen velmi málo léčebných zařízení pro závislé na těchto drogách však nabízí léčbu závislosti na tabáku.

Ve srovnání s běžnou populací kouří také více alkoholiků (kolem 80 %), ale i kuřáci více pijí. Alkohol zvyšuje chuť na cigaretu a kolem 20 % relapsů se stane při této příležitosti. Alkoholici, kteří kouří, bývají také více závislí na nikotinu. Příčiny jsou různé, překrývají se psychologické i genetické faktory, stejné jsou typicky kuřácké situace, zkřížená tolerance, kouření zvyšuje odměnu z etanolu a alkohol ovlivňuje přímo AchNR. Měla by jim být nabízena léčba závislosti na tabáku zároveň s léčbou alkoholismu s možností volby dle jejich osobní preference. Kuřáci s anamnézou alkoholismu mají stejnou šanci přestat jako kuřáci bez této anamnézy, i když bývají silněji závislí, mívají častěji psychiatrickou komorbiditu a socio-ekonomický stres. Více než 50 % alkoholiků by si však přálo přestat a dokonce více než 50 % dává prioritu alkoholu před kouřením. Odvykání kouření přitom abstinencí od alkoholu nezhoršuje, ale naopak zlepšuje. Mezi závislými na alkoholu zemře 34 % na nemoci spojené s touto závislostí, ale 51 % na nemoci způsobené kouřením! Závislým na alkoholu můžeme nabídnout klasickou nabídku léčby včetně farmakoterapie, jen při užívání bupropionu je třeba více sledovat možný výskyt křečí.

Nesmyslné jsou také obavy z léků závislosti na tabáku, zejména v poslední době v souvislosti s vareniklinem sebevraždami. Ukázalo se, že je to naopak kouření, které zvyšuje riziko sebevraždy, a to až osminásobně u silně závislých kuřáků. Odvykání kouření ke zvýšenému riziku nevede a farmakoterapie je naopak prokazatelně snižuje: Ve studiích kontrolovaných placebem se ukázalo méně sebevražd u vareniklinové nebo nikotinové skupiny oproti placebu. Stejně výsledky ukazuje metaanalýza studií odvykání kouření i zkušenosti lékařů z různých zemí s léčbou vareniklinem v „reálném životě“.

Pokud jde o používané léky závislosti na tabáku, zejména náhradní terapie nikotinem a vareniklin, není prokázán žádný zvýšený výskyt sebevražd nebo sebevražedných myšlenek. Podle předběžných výsledků se spíše zdá, že tato rizika snižují, ale to je třeba dokázat jasněji. Při analýze dosavadních studií se zdá, že riziko může představovat nortriptylin, popřípadě kombinace nortriptylinu s bupropionem. Také u rimonabantu je třeba vyjasnit tyto souvislosti. Pokud jsou popsány sebevražedné pokusy předávkováním léky na odvykání kouření, nebývají to sami odvykající kuřáci, ale ti, kdo si léky opatřili jinak – s úmyslem je zneužít.

Z konference si odnášíme jasný pocit nutnosti a výhodnosti okamžité a široce dostupné léčby. Zároveň se také prohloubil náš dojem, že česká zdravotnická veřejnost tento imperativ zatím nevidí. I když se situace u nás zlepšuje – již máme 25 center pro závislé na tabáku (i když založených stále především na entuziasmu), stále více ambulantních lékařů má zájem o vzdělávání v této léčbě a pojišťovny přispívají pacientům většinou částkou 1000–2000 Kč na léky (cca dvoutýdenní léčba z doporučených 3–6 měsíců), tváří v tvář současným vědeckým důkazům je to stále žalostně málo. A kromě zbytečných onemocnění a úmrtí na tom všichni proděláváme, včetně zdravotních pojišťoven nebo státního rozpočtu.

MUDr. Eva Králíková, CSc.  
Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta,  
Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN  
a Centrum léčby závislosti na tabáku  
III. interní kliniky 1. LF UK a VFN  
Studničkova 7, 128 00 Praha 2  
e-mail: eva.kralikova@lf1.cuni.cz

MUDr. Ondřej Sochor  
Fakultní nemocnice U svaté Anny Brno,  
1. interní klinika

## Knihy

Klener P.

JDE TO I SLUŠNĚ

Praha: Nakladatelství Lidové noviny 2008; 169 s., cena 179 Kč. ISBN 978-80-7106-984-3.

*Jde to i slušně* je autobiografická publikace našeho významného lékaře, onkologa prof. MUDr. Pavla Klenera, DrSc., bývalého přednosty 1. interní kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a přednosty Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze, vědce a prvního ministra zdravotnictví a sociálních věcí ČR po revoluci a člena dalších institucí. Kniha s předmluvou prof. Ing. Rudolfa Zahradníka, bývalého předsedy Akademie věd ČR, zachycuje ve vzpomínkách neobyčejně pestrá životní dráhu autora.

Ve své knize vzpomíná na své rodiče, kteří v době, kdy se 9. dubna 1937 v Bratislavě narodil, byli státními zaměstnanci vyslanými krátce po roce 1918 na Slovensko. Po vzniku Slovenského státu byli oba propuštěni a přestěhovali se do Prahy na Malou Stranu. Zde Pavel prožíval své šťastné dětství, radovánky na zamrzlé Vltavě a jako vlčiče ve skautských táborech. Stal se i členem Kühnova dětského sboru, se kterým při vystoupeních poznal atmosféru Národního divadla, aby se stal nejdříve horlivým návštěvníkem oper a později propadl orchestrální a komorní hudbě. Získal tak mnoho známých mezi umělci.

Jeho rozhodnutí studovat medicínu nebylo přímocaré, ostatně nejen u něho. Na střední škole ho zajímaly především dějiny umění a chemie. K rozhodnutí studovat medicínu přispělo mimo jiné i to, že jeho starší bratr Vladislav, později známý profesor zaměřený na hygienu záření, již medicínu studoval. Po promoci zakotvil nakonec přes chirurgii v Roudnici a přes místo asistenta ve Fyziologickém ústavu na 2. interní klinice. V roce 1965 získal stipendijní místo v Paříži na hematologické klinice v Hôpital Saint-Louis věhlasného profesora Jean Bernarda, člena Francouzské akademie věd. Zde se začal věnovat i vědecké práci a po obhájení dizertace věnované fibrinogenopenii u promyelocytárních leukémií získal na Francouzské univerzitě titul *assistant étranger* lékařské fakulty. Po návratu z Paříže se stal na klinice sekundářem a teprve po letech asistentem. Skutečnost, že nebyl a nikdy se nestal členem KSC, byla důvodem k záměrnému vyhledávání často malicherných překážek, které oddalovaly jeho obhajobu kandidátské a následně habilitační práce, byť splňoval všechny odborné podmínky a v obou případech měl dizertační práce hotovy. Práce byly věnovány chemoterapii v hemato-

logii, podobně jako práce doktorská, kterou úspěšně obhájil po průtazích v roce 1986. V roce 1988 byl jmenován profesorem a 1. ledna 1989 přednostou onkologické kliniky, kterou vedl po dva roky. Na výzvu děkana lékařské fakulty se v roce 1990 přihlásil do konkurzu na místo přednosty 1. interní kliniky, který vyhrál. Tím byla obnovena tradice, kdy v čele 1. interní kliniky byli po roce 1930 tři významní hematologové, prof. Kristian Hynek (1930–1950), prof. Milouš Netoušek (1950–1960) a prof. František Heřmanský (1968–1980). Prof. Klener byl přednostou 1. interní kliniky po 18 let do 18. ledna 2008, kdy se stal nástupcem jeho žák doc. MUDr. Marek Trněný, CSc. Na klinice bylo zřízeno oddělení pro transplantaci krevních buněk s vysokým počtem autologních transplantací. Klinika se stala vedoucím pracovištěm ve výzkumu a léčbě maligních lymfomů a vzniklé Czech Lymphoma Group bylo svěreno i pořádání mezinárodních akcí v této problematice. V roce 2002 byl prof. Klener jmenován ředitelem Ústavu hematologie a krevní transfuze (ÚHKT). Od svého nástupu do této funkce se snažil o úzké propojení ÚHKT a 1. interní kliniky. Obě pracoviště měla komplementárně pokrývat problematiku hematooonkologie. Jeho záměr se nakonec neuskutečnil pro nedostatek finančních prostředků. Významným výsledkem jeho úsilí bylo vybudování krásných nových ambulancí. Díky výsledkům ve vědecko-výzkumné i léčebně preventivní oblasti vysoce hodnocené i v zahraničí, získal ústav za jeho vedení velmi prestižní mezinárodní akreditaci Joint Commission International, kterou předal ústavu sám americký velvyslanec Richard Graber. Proto bylo nepochopitelné, že 7. listopadu 2007 byl ministrem Julínkem odvolán pro „manažerské selhání“, protože nesouhlasil s připojením ÚHKT k Všeobecné fakultní nemocnici, kterým by ústav ztratil mezinárodní akreditaci. Vzhledem k této skutečnosti a pod tlakem široké veřejnosti musel ministr od svého záměru ustoupit.

Po roce 1990 se prof. Klenerovi otevřela akademická kariéra. Nový, akademickou obcí zvolený děkan 1. lékařské fakulty neurolog prof. Jiří Tichý si ho vybral za proděkana pro vědu a výzkum, funkci, kterou vykonával po jeho funkční období (1990–1993). V roce 1994 si ho nově zvolený rektor UK prof. JUDr. Karel Malý vybral za svého prorektora pro vědu a pověřil ho zároveň vedením nakladatelství Karolinum. Obě funkce vykonával po 12 let. Jako tehdejší proděkan LF UK v Hradci Králové vím, s jakou pečlivostí se věnoval zkvalitnění odborné úrovně kandidátů na docenturu a profesuru. Podobně zodpovědně si počínal i jako vedoucí nakladatelství Karolinum. Cel-

kem pětkrát přejímal za nakladatelství Karolinum z rukou ministra kultury cenu za nejkrásnější publikaci roku. Jeho všeobecně uznávaná vědecká odbornost, organizační schopnosti a politická bezúhonnost vedly k tomu, že byl Občanským fórem (OF) v roce 1989 jmenován ministrem zdravotnictví a sociálních věcí ČR, stal se poslancem České národní rady za OF, členem Rady vlády pro vědu, členem Komise pro vědu parlamentu ČR – vedle dalších funkcí. Jako nový ministr zdravotnictví stál před celou řadou naléhavých úkolů a zajištěním nechaotického fungování ministerstva. Za nejdůležitější úkol pokládal přípravu návrhu reformy zdravotnictví. Účastnil se opakovaně jednání Světové zdravotnické organizace, kde se jeho koncepci zdravotnictví dostalo od odborníků této organizace všeobecné pochvaly. Setkal se s celou řadou mimořádných osobností včetně papeže Jana Pavla II. a Matky Terezy. Měl však možnost nahlédnout i do „politické kuchyně“, kdy mu v pátek ministerský předseda sdělil, že s ním počítá jako s ministrem zdravotnictví v nové vládě, aby v pondělí do této funkce jmenoval někoho jiného, nikoliv pro neschopnost, ale proto, „že je příliš slušný a tato funkce vyžaduje někoho s hroší kůží“. Jako poslanec České národní rady se podílel na přípravě zákona o vědě a vyvinul spolu s několika dalšími poslanci iniciativu, která vedla téměř v poslední chvíli ke schválení zákona o naší nejvyšší vědecké instituci Akademii věd.

V roce 2003 se dokonce stal s prof. Ivanem Wilhelmem a prof. Helenou Illnerovou kandidátem na prezidenta. Všichni tři kandidaturu odmítli.

Velkého ohlasu došly výsledky jeho výzkumné a odborné práce. Počet publikací v odborných časopisech domácích i prestižních časopisech zahraničních činí téměř 300 prací, věnovaných hlavně onkologické problematice a zejména protinádorové chemoterapii. K tomu přistupuje téměř neuvěřitelný počet 15 (a s touto monografií 16) monografií. Vyzvednutí si zaslouží zvláště rozsáhlá, krásně dokumentovaná Klinická onkologie (2002), jedna ze tří obsáhlých monografií věnovaných nádorové chemoterapii. Ve svrchované míře plnil i povinnost vysokoškolského učitele opatřit studenty studijní literaturou. Jeho vynikající monografie Vnitřní lékařství, plnicí i poslání postgraduální učebnice, vydaná k 650. výročí založení Univerzity Karlovy v roce 1998, se dočkala v roce 2006 již třetího rozšířeného vydání.

Prezentace výsledků jeho výzkumu na mezinárodních sympoziiích a kongresech mu vynesla pozvání k předsedání odborných sekcí na těchto setkáních i některá individuální pozvání, např. na

Mayo Clinic v Rochestru, nebo na univerzitu v Chicagu.

Je nutné se zmínit i o úspěšných jím pořádaných akcích u nás, jako bylo Sympozium o současných přístupech k lymfoproliferativním chorobám v roce 1985, kdy ale hrozila mezinárodní ostuda a podvázání všech mezinárodních akcí v ČSSR, když generálnímu sekretáři Izraelské hematologické společnosti odmítl náš zastupitelský úřad ve Vídni udělit vízum a vystavil ho dokonce ponižujícím jednání. Tomuto neblahému následku se podařilo zabránit jen po řadě složitých jednání.

Profesoru Klenerovi se dostalo řady vysokých ocenění, která nelze všechna

vyjmenovat. K těm nejvýznamnějším patří cena Českého literárního fondu za vědeckou literaturu (1980), cena ministra školství za vědu (1997), Cena nadace Josefa a Marie Hlávkových (2002), Státní vyznamenání za zásluhy o stát v oblasti vědy (2003) a nejvyšší vyznamenání Akademie věd ČR – medaile *De scientia et humanitate optime meritis* (2007).

Monografie je zakončena kapitolami věnovanými alternativní medicíně, vztahu lékaře a pacienta, umírání a eutanazii, vyhlídkám a nadějším současně medicíny, tématům, ke kterým se vícekrát vyjadřoval i v televizi, a stal se tak známým i široké laické veřejnosti.

Profesora Klenera znám léta, vždy

jsem si ho vážil jako vynikajícího lékaře s citlivým přístupem k nemocným, vědce, mimořádně pracovitého člověka, pro kterého každá funkce byla výzvou. Tak jsem ho poznal i v době, kdy jsme oba byli členy výboru České hematologické společnosti ČLS JEP a on po určitou dobu vědeckým sekretářem a já místo předsedou, případně předsedou.

Bibliografie prof. Klenera, doplněná řadou fotografií, je poutavým zachycením jeho neobyčejně bohatého života, ale i politického pozadí, na kterém jeho život probíhal.

*Ladislav Chrobák*  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

### Blahoš J.

#### S POSELSTVÍM MEDICÍNY V LABYRINTU SVĚTA

*Praha: Galén 2008; 480 s., bar. foto. ISBN 978-80-7262-521-5.*

Paměti Jaroslava Blahoše patří k těm memoárovým spisům, které nejsou jen popisem vlastních (mimořádně zajímavých) osudů, nýbrž i studnicí odborných, cestovních a životních zážitků a poznatků. On sám označuje za ústřední téma tohoto spisu medicínu, soustředěnou jednak na jednotlivého pacienta, jednak na lékařské povolání z hlediska sociobiologického a humanitárního. Není však sporu, že z hlediska čtenáře a obecného prospěchu druhé hledisko silně převažuje a obohacuje naši medicínu o významné hodnoty.

Nelze nezpomenout výroku Winston Churchilla, že „při psaní memoárů je důležitější, co se vynechá, než co se napíše“. A právě důmyslný a kritický výběr, názorně patrný už v obsahu, je tím, co činí toto čtení přitažlivé a poučné. Po nezbytném stručném shrnutí vlastního vývoje a odborných začátků mě jako úderem oslovila kapitola líčící „etiopskou odyseu“ s realistickým popisem tamějších zvyků a poměrů. Ale i popisy dalších cest a místních poměrů, výčty nemocí se statistickými doklady v cizích namoze exotických zemích jsou nejen poučné, nýbrž i poutavé, jsou čtením, na něž se člověk po celodenní práci těší a kterou v klidu vychutnává. Impresivní je zvláště konkrétnost údajů s výčtem dat a jmen, jež svědčí o tom, že autor si asi musel vést soustavné deníkové poznámky o událostech i lidech, s nimiž se setkal.

Udivující je především rozsah jeho



cestovatelských zkušeností. Nelze ani domyslet, jak bylo možno všecky tyto cesty zorganizovat, zajistit a realizovat, zvláště uvážíme-li možnosti cestování do ciziny za totalitního režimu, který takovým aktivitám a navazování společenských a i odborných styků nebyl nakloněn.

Jeho spisovatelské nadání a vyjadřovací pohotovost je patrná z výběru a uspořádání látky do tematických celků, jež promyšleně líčí, co je důležité a zřejmě pomíjí nevýznamné detaily. Rovněž výčet a charakteristika osob, které do jeho života významně zasáhly, je účelně zúžen na okruh a popis osob zajímavých i pro čtenáře. Ucelené kapitoly líčí studijní pobyty v Čechách, ve Francii a v mnoha dalších i vzdálených a exotických zemích,

z nichž se čtenář poučí o tamějších lékařských i politických poměrech a zvyklostech.

Impozantní je rozsah a význam odborných a společenských funkcí, jichž autor dosáhl, a to v měřítku národním i celosvětovém. Hlavní z nich jsou soustředěny do tematických celků, které přehledně informují o těchto aktivitách v měřítku národním i mezinárodním a autorově účasti na nich. V některých autor získal vedoucím postavení a rozšířil tak ohlas české medicíny do světa. V českém prostředí je po léta předsedou České lékařské společnosti a představitelem vrcholných lékařských odborných organizací, nositelem mnoha státních cen a mnoha dalších vyznamenání. Jeho četné cesty do světa nejsou jen popisy cizích krajů, nýbrž i obrazem života v různých regionech s odlišnými životními podmínkami, návyky a náboženstvími. Tyto popisy jsou zvláště cenné proto, že většinu cest podnikl s odbornými úkoly, které mu umožnily proniknout pod povrch běžného života a zasadit odlišnosti do kontextu odlišných životních podmínek a mravů. To se týká nejen jeho oblíbené Habeše, k níž ho pojí zvláště důvěrný vztah, i milované Francie, k níž ho poutá i vynikající znalost francouzského jazyka a kultury, ale i cest v rámci Světové lékařské asociace, jejímž byl též dočasně předsedou. V této funkci podnikl nespočet cest do všech světadílů.

Blahošovy Paměti jsou čtenářsky nesmírně zajímavé a poučné, jsou obsahem i formou mistrovským literárním dílem.

*Zdeněk Mařatka*  
U 5. baterie 938/40, 162 00 Praha 6

# Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

Časopis lékařů českých zpoplatňuje publikaci článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobíle 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 CLC ( ). Příslušná částka bude fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku. Rukopisy s dedikací bez přiložené objednávky nebudou redakci posuzovány a autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávky publikace. Pokud ani pak redakce objednávku neobdrží, bude rukopis autorovi vrácen.

Bližší informace: 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

Je vydáván Českou lékařskou společností J. Ev. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním a přísně 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 post-graduálním 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(1): 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 **papírové formě** ve formátu A4 a celý text, tabulky, obrázky, fotografie i seznam použité literatury včetně příloh také na CD nebo disketě 3,5" (Word 6.0/95 a vyšší verze). Text, který má být zvýrazněn, podtrhněte, text, který má být vysázen kurzívou, podtrhněte vlnovkou. Text v elektronické podobě graficky neupravujte! Pro urychlení komunikace uvádějte e-mailovou adresu a telefonní číslo.

Redakce netrvá na imprimitur vedoucího pracoviště. K originálu rukopisu přiložte prohlášení podepsané všemi uvedenými autory, že splňují požadavky autorství a že souhlasí s jeho uveřejněním v předkládaném znění.

Při autorské korektuře není dovoleno měnit ani doplňovat text. Korekturu je nutné provést podle platných korekterních značek (ČSN 88 0410). Korektury vracujte obratem, nejpоздěji však do 8 dnů od data odeslání z redakce. Na pozdější autorské korektury nemůže být brán z časových důvodů zřetel.

## MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

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

## NÁZVY LÉČIV

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

## ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. V nadpisu a souhrnu zkratky nepoužívejte.

## TABULKY

Rozsáhlé tabulky přeplněné daty nebudou přijaty. Každá tabulka musí být opatřena 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 obrazkových souborů musí vycházet ze jména autora a čísla obrázku (např. MACEK1.tif). U mikrofotografií musí být uveden způsob barvení a zvětšení. Označte horní okraj obrázku. Médium (disketu, CD...) označte jménem autora a názvem práce. **Autor je povinen zavit dokumentaci osobních iniciál pacienta. Číslo obrázku (grafu) musí být uvedeno na příslušném místě v textu.**

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 plátee, 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 (2000 Kč za jednu tiskovou stranu). Obrazová dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle.**

## LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. **Citace uvádějte v pořadí, v jakém se vyskytují v textu.** V textu citace vyznačte číslem v závorce, např. (1). Vyhybte se odkazům na abstrakta; tzv. „nepublikovaná pozorování“ 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. Dominik J, Žáček P. Chirurgie srdečních chlopní (nejen pro kardiochirurgy ...) ve 200 vyobrazeních. Praha: Grada Publishing 2008.
2. Jiskra J. Autoimunitní polyorganové syndromy. In: Límanová Z, et al. Trendy soubodě endokrinologie, Štitná žláza. Praha: Galén 2006; 227–237.
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; 5–15.
4. Goetz P, et al. Hroží zneužití – diskreditace lékařské genetiky. Čas Lék čes 2008; 147: 159–161.

## 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.

## TICKÉ 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 protokolo- vá 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.

## 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:** 1x česky, 1x anglicky, max. rozsah 200 slov bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

**Vlastní text – seznam použitých zkratek – literatura – poděkování.**

**Adresa pro korespondenci:** 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:** 1x česky, 1x anglicky, max. rozsah 200 slov s následujícím členěním:

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.**

**Adresa pro korespondenci:** 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 redakci přijímány pouze s anglickým překladem, který dodá autor. Článek v angličtině podléhá stejným požadavkům recenzentů jako článek v češtině a po proběhém recenzním řízení a příp. úpravách bude uveřejněn v anglické mutaci časopisu na internetu. Redakce překlady nezajišťuje, vyhrazuje si však právo nekalitní 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**

**Adresa pro korespondenci:** celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

## U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

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

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

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

**Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu:**

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.  
I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady  
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10  
e-mail: horak@fnkv.cz

## Laureáti Nobelovy ceny

Nobelovu cenu za medicínu pro rok 1956 získali Američan francouzského původu André-Frédéric Cournand, Němec Werner Forssmann a Američan Dickinson Woodruff Richards, jejichž společným předmětem zájmu byla katetrizace srdce.

ANDRÉ-FRÉDÉRIC COURNAND  
(1895–1988)

Narodil se 24. září 1895 v Paříži jako druhý ze čtyř dětí stomatolog-vynálezce Julese Cournanda a Marguerite Weberové. Od pěti let navštěvoval Condorcetovo lyceum; výborný fotbalista a horolezec, který bral soukromé hodiny filozofie a bavil se laboratorními pokusy, se v devíti letech rozhodl, že bude chirurgem. Na pařížské Sorbonně dosáhl 1913 bakalářské hodnosti v humanitních vědách, 1914 získal diplom z fyziky, chemie a biologie a zapsal se na medicínu, avšak už po roce studia i první světové války odešel jako medik-dobrovolník na frontu pomáhat polním chirurgům, jejichž velké ztráty už přisun dalších lékařů nestačil vyrovnávat. A tak se i student Cournand po čtyřměsíčním výcviku stal 1916 pomocným chirurgem péchotního praporu; pod palbou sbíral raněné, poskytoval jim první pomoc a dopravoval je do bezpečí. Sám byl na sklonku války také raněn, zasažen bojovým plynem a vyznamenán válečným křížem.

Hned po válce studium dokončil a v letech 1925–1930 sloužil jako externista a později sekundář v pařížských nemocnicích, mj. u slavného neurologa Guillaína. Byl přitom aktivně účasten pařížského kulturního života, zván do salonu princezny Marie Bonapartové i do kroužku freudovských psychoanalytiků; k jeho přátelům patřili výtvarníci Delaunay, Ernst, Lipchitz, Tanguy, Villon i skladatelé Milhaud, Stravinskij a Varese. V květnu 1930 byl Cournand promován na doktora medicíny po obhájení dizertace o roztroušené skleróze; pomýšlel však na pneumologii. Místo si našel v USA a téhož roku nastoupil v tuberkulózní službě na oddělení Kolumbijské univerzity v newyorské nemocnici Bellevue.

V roce 1932 začala Cournandova celoživotní spolupráce s Dickinsonem W. Richardsem. Sešli se k výzkumu plic, pochopili však, že vyžaduje hlubší poznání i toho, co se děje v srdci. Roku 1936 chtěli získat smíšenou žilní krev z pravé srdeční síně a zvolili

k tomu cestu, kterou před sedmi lety ukázal Werner Forssmann – pomocí cévky zavedené do srdce z loketní žíly. Mohli tak měřit krevní tlak přímo uvnitř srdce a krevních cév, zjišťovat obsah kyslíku v krvi i celkové množství kyslíku přijatého dýcháním a vypočítávat průtok krve plicemi. Zavádět katétr do pravé síně se Cournand naučil v Paříži. Po návratu do New Yorku pak s Richardsem v Kardiopulmonální laboratoři nemocnice Bellevue po čtyři roky na psech a šimpanzích ověřoval, zda je průchod cévky do srdce laboratorních zvířat prost rizika; museli proto řešit i otázku žádoucích mechanických vlastností cévky.

V roce 1941 získal Cournand americké občanství a v témže roce za asistence Hilmerta Rangese z Newyorské univerzity provedl **první katetrizaci lidského srdce od Forssmannových úspěšných pokusů** z let 1929 a 1930. Z pravé síně pak jako první pronikal dále – **zavedl katétr do pravé komory (1942) a do plicnice (1944), objevil vztah mezi obsahem kyslíku v krvi a krevním tlakem v plicnici**, dokonce defektem síňové přepážky zavedl katétr i do levé síně a měřil tlak i v ní. Přesvědčil se, že cévky mohou být ponechány v lidském oběhovém systému bez komplikací až sedm hodin. Za druhé světové války studoval v nemocnici Bellevue na stovce kriticky nemocných šok a jeho léčbu. V roce 1942 byl jmenován docentem, 1945 mimořádným a 1951 řádným profesorem lékařství Kolumbijské univerzity. Metodika katetrizace srdce se odtud šířila a brzy se stala standardní diagnostickou i léčebnou procedurou – do roku 1949 bylo provedeno přes 10 000 výkonů.

V roce 1956 obdržel Cournand s Forssmannem a Richardsem „za své objevy týkající se **katetrizace srdce a patologických změn v oběhové soustavě**“ Nobelovu cenu; každému připadla třetina finanční odměny. Göran Liljestrand v *laudatio* zmínil dva rozhodující činitele srdeční funkce – tlak a průtok, popsal dosavadní meze jejich studia u člověka a zdůraznil, že Cournand a Richards pochopili význam Forssmannova objevu použitelnosti metod prověřených v pokusech na zvířatech i ke studiu na člověku; definitivně prokázali praktickou cenu srdeční katetrizace a techniku zužitkovali k diagnostickým a terapeutickým pokrokům v mnoha klinických aplikacích včetně sekundárního traumatického šoku, vrozených i získaných srdečních cho-

rob nebo plicních nemocí. Na rozsáhlých výzkumech se podílelo množství vysoce kvalifikovaných badatelů, Cournand a Richards však zůstali průkopníky a vůdci.

V metodologickém úvodu své nobelovské přednášky *Control of the Pulmonary Circulation in Man with Some Remarks on Methodology* (1956) nazval Cournand srdeční katétr „klíčem v zámku“; poté se věnoval kontrole plicního oběhu u normálního člověka: vysvětlil odlišnosti vztahu mezi tlakem a průtokem v plicním a systémovém oběhu (za příčinu nelineárnosti vztahu u plicního oběhu označil roztažitelnost); vysvětlil, jak je odpor vůči průtoku v plicním oběhu ovládán vazokonstrikčním účinkem hypoxie a nejednoznačně vazodilatačním působením acetylcholinu; závěrem vyslovil „jedinou nespornou předpověď“, že „pokroky metodologie a pokroky vědění půjdou ruku v ruce.“

Vedle Nobelovy ceny byl vyznamenán Stříbrnou medailí Anderse Retziuse (1946), Laskerovou cenou (1949), Pamětní medailí Johna Philipse (1952), Zlatou medailí Belgické královské lékařské akademie (1956); byl důstojníkem (1957) a komandérem (1960) francouzské Čestné legie; čestným doktorem univerzity ve Štrasburku (1957), Lyonu (1958), Bruselu (1959), Pise (1960); členem Národní akademie věd, Americké fyziologické společnosti, Asociace hrudních chirurgů, Americké hrudní společnosti; čestným členem londýnské Královské lékařské společnosti, britské a švédské kardiologické společnosti a dalších organizací.

Po odchodu na odpočinek se „professor emeritus“ Kolumbijské univerzity (1964) zabýval filozofií **prospektivity** Gastona Bergera; přispíval vlastními články, aplikoval perspektivní filozofii a metodu na lékařskou výuku a vědu; uspořádal publikaci *Shaping the Future: Gaston Berger and the Concept of Prospective* (1973, s M. Lévyem). Přehled vývoje katetrizace srdce a počátků jejího klinického využití podal v přednášce z roku 1970, otištěné v rozšířené podobě v *Acta Medica Scandinavica* jako článek *Cardiac Catheterization: Development of the Technique, its Contributions to Experimental Medicine, and its Initial Applications in Man* (1975); rozlišuje počátky od roku 1844, éru Forssmannových pokusů na sobě 1929–1936 a období své spolupráce s Richardsem 1936–1945.

Dvakrát ovdověl, třikrát byl ženatý: 1924–1959 se Sibylle Blumerovou (měl s ní tři dcery a adoptoval jejího

syna, ten pak 1944 jako parašutista francouzské Svobodné armády padl ve Francii), 1963–1973 s Ruth Fabianovou a od 1975 do smrti s Beatricí Bishop Berleovou. Na konci života vydal autobiografii s bohatým fotografickým doprovodem *From Roots to Late Budding: The Intellectual Adventures of a Medical Scientist* (1986, s M. Meyerm). Zemřel 19. února 1988 v Great Barringtonu ve státě Massachusetts.

#### POUŽITÁ LITERATURA

1. **Daintith J, Mitchell S, Tootill E, Gjertsen D.** Biographical Encyclopedia of Scientists, 2. ed. Bristol and Philadelphia, Institute of Physics Publishing 1994; 1: 185.
2. **Garraty JA, Carnes MC.** (eds.) American National Biography. New York – Oxford: Oxford University Press 1999; 5: 592–593.
3. **Magill FN** (ed.) The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 706–714.
4. **Niklíček L, Štein K.** Dějiny medicíny v datech a faktech. Praha: Avicenum 1985; 252, 284.
5. **McMurray EJ.** (ed.) Notable twentieth-century scientists. New York: Gale Research Inc. 1995; 412–413.
6. **Schott H.** Kronika medicíny. Praha: Fortuna Print 1994; 608.
7. **Sodomka L, Sodomková Magd, Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004; 304–305.
8. The New Encyclopaedia Britannica, 15th ed. Chicago, Encyclopaedia Britannica, Inc. 1985; 3,684.
9. **Wasson T.** (ed.) Nobel Prize Winners. New York: The H. W. Wilson Company 1987; 226–228.
10. World Who's Who in Science from Antiquity to the Present. Chicago: Marquis Who's Who Inc. 1968; 378–379.

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



*Lepší dobrý příklad –  
– ako Písma výklad.*

SLOVENSKÉ PŘÍSLOVÍ