

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 149
2010, č. 4, s. 153–208
CLC EAL 149 (4)
153–208 (2010)

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

ROČNÍK 149/2010, č. 4

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 FN
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

Přehledový článek

<i>Sotorník R.</i> Průtok krve tukovou tkání a metabolický syndrom	155
<i>Oliverius M, Kudla M, Baláž P, Valsamis A.</i> Hladina plazmatického citrulinu – spolehlivý neinvazivní ukazatel množství funkčních enterocytů	160
<i>Lukáš K, Pařízek A, Kotlas J, Novotný A.</i> Idiopatické střevní záněty a těhotenství	163
<i>Fila L, Musil J.</i> Vyšetření kondenzátu vydechaného vzduchu u cystické fibrózy	173

Původní práce

<i>Geryk E, Dítě P, Kozel J, Kubiček P, Konečný M, Štampach R, Pešek M.</i> Nádorové multiplicity u české populace	178
--	-----

Kazuistika

<i>Pevná M, Vondráček P, Palásek I, Keřkovský M, Kořístek Z, Navrátil M, Klabusay M.</i> Toxoplazmóza centrálního nervového systému po alogenní transplantaci krvinek	184
---	-----

Speciální sdělení

<i>Štěpánková L.</i> Systém léčby závislosti na tabáku na Mayo Clinic, USA	189
--	-----

Sjezdy

<i>Trenčiansky V.</i> 4. janskolázeňské sympozium (Janské Lázně, 14.–16. ledna 2010)	191
<i>Králíková E.</i> Seminář věnovaný léčbě závislosti na tabáku s podporou zaměstnavatele (26. ledna 2010)	191
<i>Pazdera J.</i> XIII. olomoucké onkologické dny (Olomouc, 4. a 5. února 2010)	192
<i>Králíková E, Kmetová A, Štěpánková L.</i> Závislost na tabáku, děti a adolescenti (Praha, 17. února 2010)	193

Osobní zprávy

<i>Zprávy</i>	196
<i>Knihy</i>	204

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

Laureáti Nobelovy ceny

<i>Čech P.</i> John Carew Eccles	207
----------------------------------	-----

CONTENTS

(No. 4, 3rd April 2010) Journal of Czech Physicians

Review Article

<i>Sotorník R.</i> Adipose tissue blood flow and metabolic syndrome	155
<i>Oliverius M, Kudla M, Baláž P, Valsamis A.</i> Plasma citrulline concentration – a reliable noninvasive marker of functional enterocyte mass	160
<i>Lukáš K, Pařízek A, Kotlas J, Novotný A.</i> Inflammatory bowel disease and pregnancy	163
<i>Fila L, Musil J.</i> Examination of exhaled breath condensate in cystic fibrosis	173

Original Article

<i>Geryk E, Dítě P, Kozel J, Kubiček P, Konečný M, Štampach R, Pešek M.</i> Cancer multiplicities in the Czech population	178
---	-----

Case Report

<i>Pevná M, Vondráček P, Palásek I, Keřkovský M, Kořístek Z, Navrátil M, Klabusay M.</i> Toxoplasmosis of the central nervous systems after allogeneic stem cell transplantation	184
--	-----

Special Articles

<i>Štěpánková L.</i> Concept of nicotine dependence treatment in Mayo Clinic	189
--	-----

Congresses

<i>Trenčiansky V.</i> 4 th Janske lazne Symposium (January 14–16, 2010)	191
<i>Králíková E.</i> Seminary on the treatment tobacco of dependence with the employer's support Prague, January 26, 2010	191
<i>Pazdera J.</i> XIII the Olomouc oncology days (Olomouc, February 4–5, 2010)	192
<i>Králíková E, Kmetová A, Štěpánková L.</i> Tobacco of dependence, children and adolescents	193

Personal News

<i>News</i>	196
<i>Books</i>	204

Instruction to the Authors

Nobel Prize Laureates

<i>Čech P.</i> John Carew Eccles	207
----------------------------------	-----

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2010

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

Vedoucí redaktor: prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Helena Glezgová, e-mail: helena.glezgova@seznam.cz

Příspěvky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.

Articles Publisher 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 ČR: 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, myris@myris.cz, 234 035 205, v SR Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s., oddelenie inej formy predaja, P.O.Box 183, Vajnorská 137, 830 00 Bratislava 3, tel.: 004212444 588 16, 00421 244 458 821, fax: 00421 244 458 819, e-mail: predplatne@abompkapa.sk

Vychází: 12× ročně. Předplatné: na rok pro ČR je 1224,00 Kč, SR 59,40 €, jednotlivé číslo 102,00 Kč, SR 4,95 €.

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 – J. 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 E77.

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 byl předán do výroby 30. 3. 2010. Zasláné příspěvky se nevracejí.

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití.

Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv způsobem,

at již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází

na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Průtok krve tukovou tkání a metabolický syndrom

Richard Sotorník

Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, II. interní klinika FNKV

SOUHRN

Celosvětově narůstá výskyt obezity a diabetes mellitus 2. typu. Situace nabývá charakteru pandemie a představuje významný medicínsko-ekonomický problém. Pozornost, která byla a je v této souvislosti věnována tukové tkáni, vedla k posunu představ o jejím významu pro organismus. Ukázalo se, že zdaleka nejde jen o energetickou zásobárnu zajišťující tepelnou a mechanickou izolaci ostatních orgánů a organismu. Byla odhalena řada významných fyziologických funkcí v látkové přeměně a hormonálních interakcích s ostatními tkáněmi zúčastněných v intermediálním metabolismu i mimo něj. Metabolická flexibilita tukové tkáně je významnou ochranou před nežádoucími účinky nadměrného energetického přívodu. Po přesáhnutí její fyziologické kapacity se však stává spolupodílníkem na rozvoji inzulínové rezistence, oxidačního stresu a dalších odchylek vedoucích ve svém důsledku k urychlení aterosklerotického procesu a zvýšené kardiovaskulární morbiditě a mortalitě. Na fyziologických a patologických funkcích tukové tkáně se nepodílejí jen adipocyty, ale též další její složky, například stromální buňky a cévní systém. Adekvátní regulace cévního zásobení umožňuje komunikaci tukové tkáně s dalšími systémy a reagování na energetický stav organismu. Změny krevního průtoku tukovou tkání se vyvíjejí od časných stadií obezity a spolupodílí se na prohlubování nepříznivých odchylek intermediálního metabolismu.

Klíčová slova: průtok krve tukovou tkání, obezita, diabetes mellitus 2. typu, inzulín, inzulínová rezistence.

SUMMARY

Sotornik R. Adipose tissue blood flow and metabolic syndrome

Worldwide growth of obesity and prevalence of type 2 diabetes mellitus reach the extent of a pandemy and represent a considerable medical and economic problem. An attention devoted to adipose tissue has led to the shift in general perception of its importance. It becomes evident that adipose tissue is not by far only an energy store with thermal and mechanical protection of other organs and body. A number of important functions in intermediary metabolism and hormonal interactions with other tissues have been disclosed. Metabolic flexibility of adipose tissue represents an essential protection against undesirable effects of excessive energy intake. Nevertheless, after exceeding of its physiological capacity adipose tissue becomes an important cause of insulin resistance, oxidative stress and a number of other derangements leading to atherosclerosis progression and increase of cardiovascular morbidity and mortality. Not only adipocytes but also stromal cells and vascular bed participate in the physiological and pathological functions of adipose tissue. Adequate regulation of adipose tissue blood flow ensures communication with other systems and appropriate reactions to energy needs of the organism. Disturbances in adipose tissue blood flow evolve at early stages of obesity and participate in the worsening of metabolic syndrome.

Key words: adipose tissue blood flow, obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin, insulin resistance.

So.

Čas Lék čes 2010; 149: 155–159

ÚVOD

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je nejčastější metabolické onemocnění s trvale se zvyšující prevalencí a incidencí. Celosvětový počet diabetiků pravděpodobně již přesáhl 180 milionů a nadále roste. Do roku 2030 se předpokládá zdvojnásobení tohoto počtu (1). V České republice činil v roce 1999 podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) celkový počet diabetiků 624 086, v roce 2004 již 712 079 a v roce 2008 již téměř 774 000 osob. Z tohoto počtu jich je přibližně 91–92 % klasifikováno jako 2. typ. Incidence vzrostla mezi rokem 2000 a 2007 z 512,5 na 546,3 případu.

DM2T je jedním z projevů metabolického syndromu, jehož

patogenetickým podkladem je inzulínová rezistence. Snížená citlivost na inzulín vyžaduje jeho zvýšenou sekreci, která v době manifestace diabetu 2. typu již nestačí inzulínorezistenci kompenzovat. Dalšími dopady inzulínové rezistence jsou arteriální hypertenze, dyslipidémie a řada dalších, které dohromady vytváří obraz „kardiometabolického syndromu“ s výrazně zvýšeným rizikem kardiovaskulární morbiditě a mortality. Vlastní manifestovaný diabetes mellitus 2. typu je spojen s 2 až 6násobným zvýšením nemocnosti a úmrtnosti na kardiovaskulární onemocnění. V roce 2005 zemřelo celosvětově v souvislosti s diabetem 1,1 milionu osob. Dvě třetiny úmrtí diabetiků souvisí s makrovaskulárními komplikacemi. Přítomnost DM2T tedy odpovídá svou rizikovostí potvrzené

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Richard Sotorník
Endokrinologická ambulance II. interní kliniky FNKV
Šrobárova 50, 100 53 Praha 10
fax: +420 267 162 710, e-mail: sotornik@yahoo.com

ischemické chorobě srdeční (ICHS) a s tímto vědomím jsou doporučovány a zahajovány sekundárně preventivní postupy v ovlivnění dalších rizikových faktorů ICHS.

Celosvětová pandemie DM2T kopíruje pandemii nadváhy a obezity. Odhady Světové zdravotnické organizace hovoří o 1 miliardě lidí s nadváhou a 300 milionech obézních po celém světě (2). Pokud bude tento trend pokračovat, v roce 2015 se předpokládá 1,5 miliardy lidí s nadváhou.

Nadváha a obezita zejména s centrální distribucí tuku je významným faktorem podílejícím se na patogenezi diabetu 2. typu. Zprvu asymptomatickým důsledkem obezity jsou odchylky lipidového spektra, oxidační stres, stoupající inzulinová rezistence a další metabolické a koagulační poruchy, rozvoj dysfunkce endotelu apod. Na konci této řady stojí pacient s plně vyvinutým diabetem 2. typu závislým na inzulinu, hypertenzí, dyslipidemií a kardiovaskulárními komplikacemi.

Vztah mezi nadváhou/obezitou a jeho kardiovaskulárními dopady dokumentují epidemiologické studie. Ve Spojených státech amerických epidemie obezity zvrátila zprvu velmi pozitivní a nadějný pokles nemocnosti a úmrtnosti na kardiovaskulární příčiny. Radikální dopad léčby statiny v kombinaci s velmi účinnou léčbou kardiovaskulárních příhod se po určité době protnul s nárůstem obezity v populaci. Obezita, zejména abdominální, přinesla řadu metabolických rizik včetně DM2T. Za relativně stabilních hodnot sérového cholesterolu v populaci tak začala opět narůstat kardiovaskulární morbidita a mortalita (3).

Na patogenezi metabolického syndromu a diabetu 2. typu bezesporu participují další významné faktory, mezi které patří genetická dispozice, složení stravy a životní styl charakterizovaný nedostatkem fyzické aktivity a zvýšeným podílem psychického stresu. Vliv těchto faktorů je zřejmý zvláště u jedinců tzv. metabolicky obézních, kteří při normálních hodnotách body mass indexu (BMI) mají vysoký podíl centrálně uloženého tuku a výrazně zvýšené hodnoty inzulinové rezistence (IR).

ÚLOHA TUKOVÉ TKÁNĚ V ORGANISMU

Tuková tkáň přestala být již dávno v lékařském povědomí pouze termoregulačním a energií uskladňujícím orgánem. Kromě zcela zásadní role v intermediálním metabolismu, zejména tuků a lipoproteinů je tuková tkáň velmi činným endokrinním orgánem. Ukázalo se, že bílá tuková tkáň organismu je značně heterogenní skupinou a že z hlediska metabolické aktivity a dopadů ji lze rozlišovat na několik základních skupin: na tukovou tkáň uloženou centrálně (břišní oblast) a periferně (zejména oblast hýždí). Akumulace tukové tkáně v mimobřišních oblastech s sebou nepřináší zvýšené kardiovaskulární riziko, některé studie prokázaly i efekt protektivní. Nepříznivý metabolický dopad má tuk uložený centrálně. V této oblasti se rozlišuje viscerální a podkožní tuková tkáň, která je břišní fascií dále rozdělena na hlubokou a povrchnou vrstvu. Metabolicky nejrizikovější je pravděpodobně tuk viscerální a tuk v hluboké vrstvě (4).

Metabolické pochody tukové tkáně vyžadují adekvátní dodávku substrátů spolu s humorálními faktory, které tyto pochody řídí. Na druhou stranu adipocyty komunikují s dalšími metabolicky činnými orgány prostřednictvím endokrinně aktivních látek a prostřednictvím svých intermediálních produktů. Tyto produkty jsou fyziologicky též energetickým zdrojem pro ostatní tkáň organismu. Kromě toho je tuková tkáň, zejména za patologických okolností, zdrojem cytokinů vznikajících jednak v adipocytech samých jednak v dalších buněčných populacích přítomných v tukové tkáni (např. v makrofázích). Uvedené funkce těsně souvisí s charakterem cévního zásobení tukové tkáně a způsoby jeho regulace, které se významně liší od jiných metabolicky aktivních orgánů – např. jater či příčně pruhovaného svalstva (5).

FYZIOLOGICKÁ REGULACE KREVNÍHO PRŮTOKU TUKOVOU TKÁNÍ

Tkáňově specifická regulace krevního průtoku je nezbytná k zajištění lokálních metabolických potřeb dané tkáně i její funkce v organismu za různých podmínek. Mezi faktory, které zvyšují průtok krve tukovou tkání (ATBF – adipose tissue blood flow), patří **fyzická aktivita a psychický stres**, kdy narůstá mobilizace tukových zásob. Ze stejného důvodu stoupá ATBF postupně též během nočního **lačnění** (6). Na druhou stranu i po **příjmu potravy** se zvyšuje krevní průtok tukovou tkání, která přijaté tuky uskladňuje v podobě triacylglycerolů (TAG). ATBF po smíšené stravě narůstá již za 30 minut a za 60–90 minut dosahuje 2–3násobku bazálních hodnot. K normalizaci ATBF dochází za 2–2,5 hodiny (7).

Za fyziologických okolností maximální hodnoty ATBF korelují se vzestupy glykémie a inzulinu. Tímto mechanismem je zajištěn včasný kontakt inzulinu s adipocyty i kapilární lipoproteinovou lipázou (LPL). Dochází k prakticky okamžitému potlačení lipolýzy a nastartování zvýšené exprese LPL, která vrcholí za 2–3 hodiny podobně jako vrcholí hladiny chylomikrů bohatých na triacylglyceroly a jejich maximální clearance v tukové tkáni (8). Bylo prokázáno, že se stoupající ATBF narůstá extrakce TAG v tukové tkáni (9). Na druhou stranu je zajímavé, že orální příjem pouze tuku ATBF nezvyšuje. Předpokládá se tedy, že ATBF je spíše sacharidy než lipidy regulovaným procesem (10). Fyziologický význam lze spatřovat v tom, že po příjmu sacharidů je nezbytné, aby došlo k přesmyku glukoneogenetických a glykogenolytických procesů do procesů glykolytických a glykogenosyntetických. Adekvátní perfuze tukové tkáně se může na změně těchto pochodů účastnit tak, že zajistí včasný kontakt inzulinu s adipocyty, supresi lipolýzy s následným poklesem hladiny neesterifikovaných mastných kyselin (NEMK) v plazmě. Naopak trávení tuků je oproti sacharidům zpomaleno (mj. například v důsledku pomalejší evakuace žaludku) a později vrcholí hladiny chylomikrů. Opožděné maximální koncentrace lipoproteinů v cirkulaci však korespondují s pomalejším nárůstem aktivity LPL, která je regulována genomovým mechanismem pod vlivem inzulinu. Tímto způsobem je možné nahlížet na výsledky studií, které neprokázaly korelaci mezi ATBF a vrcholovými koncentracemi TAG a chylomikrů v cirkulaci (10).

FAKTORY REGULUJÍCÍ PRŮTOK KRVE TUKOVOU TKÁNÍ

Endoteliální a hladké svalové cévní buňky obecně exprimují receptory pro řadu vazoaktivních látek. Patří mezi ně receptor pro inzulin s vlivem na endoteliální syntázu oxidu dusnatého (eNOS), adrenergní receptory β , α_1 a 2 , receptory pro angiotenzin II a aldosteron, endotelin aj. Většina z nich byla během uplynulých dvou dekád testována ve vztahu k ATBF (tab. 1).

K měření průtoku krve tukovou tkání se užívají dvě základní techniky. V první z nich je metodou mikrodialýzy promývána podkožní tuková tkáň roztokem etanolu. Jako index průtoku krve tukovou tkání je využíván poměr mezi výstupní a vstupní koncentrací etanolu odečítané obvykle v desetiminutových intervalech. Druhou metodou je měření radioaktivity xenonu (^{133}Xe) injikovaného ve fyziologickém roztoku do podkožní tukové tkáně. V desetiminutových intervalech je pomocí gamakamery odečítána nad místem aplikace radioaktivita a z ní vypočítáván ATBF. V porovnávacích studiích se ukázalo, že druhá metoda je významně citlivější na fyziologické změny průtoku krve tukovou tkání (11).

Jak bylo výše zmíněno a opakovaně prokázáno, koinciduje časově **postprandiální vzestup ATBF** s hladinami inzulinu. **Inzulin** je považován za regulátor cévního tonu, zejména prostřednictvím oxidu dusnatého (NO) a endotelinu-1 (ET-1).

Tab. 1. Seznam faktorů ovlivňujících průtok krve tukovou tkání

Faktor	Účinek na ATBF	Jiné účinky
inzulín	přímý vliv neprokázán	stimulace eNOS inhibice HSL, up-regulace LPL
β_2 -adrenergní stimulace	\uparrow postprandiálního ATBF	stimulace lipolýzy
α_2 -adrenergní stimulace	\downarrow lačného ATBF	inhibice lipolýzy
α_1 -adrenergní stimulace	minoritní vliv na \downarrow ATBF	
NO	\uparrow lačného ATBF	
ATII	\downarrow lačného ATBF	inhibice lipolýzy
aldosteron	podíl na \downarrow lačného ATBF ???	inhibice dostupnosti NO, dysfunkce endotelu aj.
ANP	\uparrow postprandiálního ATBF	stimulace lipolýzy
hormony GIT	účast na \uparrow postprandiálního ATBF ???	

ATBF – průtok krve tukovou tkání; ANP – atriální natriuretický peptid; ATII angiotenzin II; eNOS – endoteliální syntáza oxidu dusnatého; GIT – gastrointestinální trakt; HSL – hormon senzitivní lipáza; LPL – lipoproteinová lipáza; NO – oxid dusnatý

Fyziologicky jsou oba faktory v rovnováze, za stavu inzulínové rezistence převládá absolutně i relativně produkce ET-1 (12). Vliv inzulínu na cévní odpověď a energetický metabolismus jsou těsně koregulovány a bylo prokázáno, že stimulace aktivity syntázy oxidu dusnatého sdílí stejnou postreceptorovou cestu jako vychytávání glukózy. Na rozdíl od příčně pruhovaného svalstva však studie zaměřené na vliv inzulínu v tukové tkáni vyloučily jeho přímý vliv na nárůst ATBF po jídle (13). Tyto nálezy korespondují se zjištěními, že se ani NO nepodílí na postprandiální ATBF (14). Není tedy uzavřeno, zda postprandiální vzestup ATBF se vzestupem hladiny inzulínu jen časově koresponduje, nebo zda je vliv inzulínu zprostředkován zatím neověřeným mechanismem. Řada nálezů připsala významný podíl na regulaci postprandiální ATBF lokální **β -adrenergní stimulaci** (14). Stimul pro vlastní vzestup sympatické aktivity se hledá jednak v centrální aktivaci sympatiku inzulínem, komunikací mezi splanchnickými glukoreceptory a sympatikem a v reflexní odpovědi sympatiku na vazodilataci ve splanchnickém řečišti po příjmu stravy. Nicméně i intravenózní přívod inzulínu a glukózy v euglykemickém clampu vede k nárůstu ATBF, i když významně nižšímu než při perorálním přívodu glukózy. Tyto výsledky rovněž vylučují, že by za vzestupem ATBF stála **hyperglykémie**. Jsou však práce, které korelaci mezi hladinami adrenalinu či noradrenalinu a ATBF (10, 13) nebo mezi hladinami inzulínu a noradrenalinu (13) neprokázaly. Autoři však uvedené nálezy vysvětlují možným nelineárním vztahem mezi inzulínem a noradrenalinem či rychlou desenzitizací β -adrenergních receptorů. Při snaze odlišit podíl nervové a humorální sympatické stimulace na vzestupu ATBF bylo u paraplegických jedinců zjištěno, že dominantní úlohu má regulace humorální (15). Zatím lze tedy uzavřít, že postprandiální vzestup ATBF je důsledkem aktivace sympatiku. Přes časovou koincidenci se nejedná o přímý vliv inzulínu na cévní řečiště tukové tkáně.

Bazální tonus cév v tukové tkáni a tedy **lačný ATBF** je pravděpodobně pod vlivem **oxidu dusnatého** s vazodilatačním efektem a pod vazokonstrikčním vlivem **α_2 -adrenergní stimulace**, podíl **α_1 -adrenergní stimulace** je pravděpodobně minoritní (14). Průtok krve tukovou tkání nalačno je rovněž negativně ovlivňován hladinami cirkulujícího **angiotenzinu II** (ATII) (16). Přestože ATII mimo jiné snižuje prostřednictvím aktivace NADPH-oxidázy dostupnost NO, uvedená studie neprokázala, že by vliv ATII na bazální tonus cév byl oxidem dusnatým zprostředkován. Ačkoli vliv aldosteronu ve vztahu k ATBF nebyl studován, může mít na regulaci ATBF inhibiční vliv, a to zejména za patologických stavů hyperaldosteronismu. Mineralokortikoidní receptory byly prokázány jak v cévním endotelu, tak v hladké svalovině cév. Prostřednictvím genomových i negenomových účinků zhoršuje aldosteron dostupnost NO, a tedy endotelem zprostředkovanou vazodilataci (mj. aktivací NADPH-oxidázy obdobně jako ATII), zvyšuje rezistenci endotelu k inzulínu, proliferaci hladké svaloviny, fibrotizaci a nepříznivou remodelaci cévní stěny (17).

Průtok krve tukovou tkání je pravděpodobně těsně koregulován s lipolýzou. Za podmínek nalačno má α_2 -adrenergní stimulace inhibiční vliv jak na lipolýzu tak i na krevní průtok (18). Po jídle stoupá pod vlivem β -adrenergní stimulace ATBF. Stimulační dopad noradrenalinu na lipolýzu je v krátkém období po jídle utlumen silným inhibičním vlivem inzulínu. Jedná se o specifickou periodu, kdy je β -adrenergní vliv sympatiku na průtok a lipolýzu v tukové tkáni disociován. Za okolností stresových doprovází nárůst ATBF nárůst lipolýzy tak, aby bylo zajištěno jak uvolňování NEMK z adipocytů, tak jejich adekvátní odplavování z tukové tkáně. Tento noradrenergní vliv v tukové tkáni na metabolické a cévní pochody se pravděpodobně zásadně odlišuje od dopadu na příčně pruhované svalstvo (5). Dalším hormonem regulujícím jak průtok krve tukovou tkání, tak lipolýzu je **atriální natriuretický peptid** (ANP). Účinek je zprostředkován receptorem pro natriuretický peptid (NPR) typ A. Jeho lokální aplikace zvyšuje ATBF a lipolýzu v rozsahu obdobném jako katecholaminy nezávisle na nich a nezávisle na vlivu obezity (19). Vzhledem k tomu, že perorální podání glukózy zvýší ATBF významněji než intravenózní přívod spolu s inzulínem, zůstává otevřený vliv **gastrointestinálních hormonů** na ATBF (13). Z jiných hormonů byla například vyloučena přímá účast **adiponektinu** v regulaci ATBF (20).

Genetické a epidemiologické studie ukazují, že v patogenezi diabetu 2. typu jakožto polygenní choroby hraje roli řada polymorfismů. Bylo prokázáno, že polymorfismus genu pro PPAR (nukleární receptory aktivované peroxisomálními proliferátory)- γ ovlivňuje nejen metabolické parametry (míru suprese NEMK po jídle, inzulínovou senzitivitu), ale i postprandiální průtok krve tukovou tkání (21). Jiná studie potvrdila, že geneticky daná míra exprese vazodilatačních faktorů eNOS a NPR typu A významně pozitivně koreluje s průměrnou postprandiální ATBF nezávisle na BMI (22). Jak bylo výše uvedeno, hraje v regulaci ATBF a lipolýzy významnou roli ANP. Změny v expresi NPRA tak mohou ovlivňovat dopad ANP na ATBF i lipolýzu nezávisle na tukové masě a spolupodílet se na genetické determinaci diabetu 2. typu.

PRŮTOK KRVE TUKOVOU TKÁNÍ U OBÉZNÍCH, INZULÍNOVÉ REZISTENCE A DIABETES MELLITUS 2. TYPU

U jedinců s obezitou a inzulínovou rezistencí a ve všech stádiích porušené tolerance glukózy od vyšší postprandiální glykémie až k manifestnímu DM2T byl opakovaně prokázán snížený lačný i postprandiální ATBF (23). Mezi hodnotami bazálního a postprandiálního ATBF je zjišťován významný vztah (20) a obě hodnoty negativně korelují s BMI (24). Při studiu jednotlivých hormonálních faktorů, jak byly uvedeny výše, je zjišťována disociace mezi vlivem na bazální a jídlem stimulovaný ATBF. Některé z nich mají dopad pouze či pře-

vážně na bazální průtoky, jiné vedou k nárůstu postprandiálního. Alterace těchto jednotlivých faktorů se může různým způsobem podílet na zhoršení ATBF a metabolických pochodů v tukové tkáni i organismu. Za nižší ATBF nalačno může odpovídat například horší dostupnost NO daná řadou mechanismů (např. vliv NEMK, oxidační stres, vyšší aktivita renin-angiotensin-aldosteronového systému v organismu). Snížená postprandiální odezva je dávana do souvislosti s desenzitizací β -adrenergických receptorů způsobená chronickou aktivací sympatiku při hyperinzulinémii nebo inzulínovou rezistencí v hypotalamu s narušenou autonomní odpovědí na vzestupy inzulínu po jídle (7).

VZÁJEMNÝ VZTAH MEZI PRŮTOKEM KRVE TUKOVOU TKÁNÍ A SLOŽKAMI METABOLICKÉHO SYNDROMU

Negativní dopad abdominálně uložené tukové tkáně v patogenezi metabolického syndromu a posléze diabetu 2. typu je zprostředkovan zejména inzulínovou rezistencí. Ta se týká nejen klasických inzulínorezistentních orgánů (játra, příčně pruhovaný sval), ale i endotelu (12). Někteří autoři hovoří o tom, že rezistence v cévním systému je prekurzorem DM2T (25, 26). Jakou roli v celém procesu hraje porucha prokrvení tukové tkáně, zůstává zatím otevřenou otázkou. Zhoršený ATBF může být důsledkem expandující masy tukové tkáně a jí způsobených změn v organismu (včetně poruch endotelu). Zpětně však může prohlubovat její metabolickou a endokrinní dysfunkci, a participovat tak na progresi inzulínové rezistence a metabolického syndromu.

Přestože nebyl prokázán přímý vliv inzulínu na ATBF, je ve studiích inverzní vztah obezity a ATBF determinován spíše inzulínorezistencí než hodnotami BMI. Karpe et al. prokázali, že postprandiální ATBF nejvíce souvisí s inzulínovou citlivostí hodnocenou mírou suprese NEMK po podání glukózy. Tento ukazatel autoři považují za možný marker inzulínové senzitivity zejména v tukové tkáni. Významná asociace ATBF byla zjištěna též pro inzulínovou senzitivitu hodnocenou na základě postprandiální glykémie. Na druhou stranu inzulínorezistence hodnocená pomocí HOMA indexu s ATBF nekorelovala (7). Na rozdíl od příčně pruhovaného svalstva a jater inzulínová rezistence ve vlastním adipocytu plně objasněna není. Lidské adipocyty jsou extrémně citlivé již na nízké hladiny inzulínu, pod jehož vlivem dochází k prakticky okamžité supresi hormon-senzitivní lipázy (HSL) a NEMK. Za stavů hyperinzulinémie doprovázející IR by mělo docházet k významné supresi produkce NEMK v tukové tkáni (27). Přesto je u obezity a jiných stavů inzulínové rezistence nutná 2× vyšší efektní dávka inzulínu k adekvátní supresi lipolýzy či up-regulaci lipoproteinové lipázy a clearance triacylglycerolů (8). Je možné, že právě na této úrovni do hry vstupuje mj. alterace cévního zásobení tukové tkáně.

V současné době lze vysledovat několik možných přímých a nepřímých dopadů expandující tukové tkáně na ATBF:

1. Akumulace tuku a hypertrofie adipocytů vede k postupnému poklesu schopnosti pufrovat vstřebané TAG a NEMK. Jejich toxický efekt vede v příčně pruhovaném svalstvu a játrech k rozvoji inzulínorezistence, v β -buňkách pankreatu k poklesu jejich sekreční funkce a v cévách k nedostatečné vazodilataci. Nejprve postprandiálně, později trvale zvýšené hladiny NEMK, ale i patologické epoxyformy mastných kyselin (28) mohou alterovat bazální a postprandiální tonus cév i v tukové tkáni.

2. Rostoucí diskrepance mezi masou adipocytů a kapacitou cévního řečiště vede k hypoxii tukové tkáně. Následně dochází ke zvýšení exprese řady cytokinů (např. tumor nekrotizující faktor (TNF) α , interleukin (IL) -6), které způsobují inzulínovou rezistenci, endoteliální dysfunkci a další změny v rámci metabolického syndromu. Tyto faktory mohou být opět pojítkem i mezi hypertrofickou tukovou tkání a narušeným ATBF.

3. Tuková tkáň exprimuje a produkuje řadu komponent systému renin-angiotenzin (RAS) (angiotenzinogen, ATII, angiotenzin konvertující enzym, receptory pro ATII aj.) a u obézních je tato tvorba zvýšena. Ačkoli se znalosti o funkci RAS v tukové tkáni opírají významněji o zvířecí studie, předpokládá se, že se tento systém u obézních významně podílí na rozvoji hypertenze, ale i diabetu, aterosklerózy, endotelové dysfunkce aj. (29–31). Jak již bylo výše zmíněno, vede nadprodukce ATII k horšímu lačnému ATBF a je tak dalším pojítkem mezi obezitou a dysfunkcí cév tukové tkáně. Vyšší produkce aldosteronu pod vlivem ATII přispívá nejen k prohlubování inzulínové rezistence v organismu, ale též stimuluje expresi prozánětlivých cytokinů v tukové tkáni (17) dále zhoršujících cévní funkce.

4. Nedostatečná odpovídavost cévního řečiště na nutriční podněty (postprandiální ATBF) je zatím vysvětlována buď inzulínovou rezistencí centrálního autonomního nervového systému, nebo naopak hyperaktivitou sympatického nervového systému vedoucí k desenzitizaci β -adrenergických receptorů a/nebo ke zhoršení oxidačního stresu s následnou nižší dostupností NO a vazokonstrikcí.

5. Je vysoce pravděpodobná účast dalších abnormalit mikroprostředí tukové tkáně, například nedostatečná účinnost ANP v důsledku výše zmíněného polymorfismu NPR typu A aj.

Výše uvedenými mechanismy je alterován jednak bazální tonus cév, který znamená mj. nevhodnou výchozí pozici pro postprandiální změny ATBF, jednak je výrazně narušena vlastní postprandiální vazodilatace. Výsledkem je nedostatečná či pomalá expozice adipocytů inzulínu s následnou insuficientní supresí lipolýzy, opožděnou up-regulací LPL, nedostatečnou clearance TAG a NEMK a zpětně též hypoxie tukové tkáně. Cévní patologie se tak sčítá s dysfunkcí adipocytů a spolupodílí se na trvalém zaplavování organismu uvedenými substráty metabolismu i cytokiny se všemi jejich konsekvencemi.

ZÁVĚR

Nadbytek tukové tkáně s sebou nese negativní dopady, z nichž řada je důsledkem inzulínové rezistence. Zánětlivé změny probíhající v expandující tukové tkáni vedou ke zvýšené tvorbě a uvolňování tzv. adipokinů. Spolu s hormony a cytokiny je tuková tkáň za tohoto stavu zdrojem nadměrného množství NEMK a lipidů, které jednak nadměrně produkuje a jednak nedostatečně vychytává. Ostatní tkáně jsou poté vystaveny metabolitům a prozánětlivým faktorům, které navozují inzulínorezistentní stav v kosterním svalstvu, játrech, endotelu aj., zhoršují funkci β -buněk pankreatu, mění spektrum lipidů, přispívají k oxidačnímu stresu a chronickému zánětu v organismu. Ukazuje se, že metabolické a endokrinní funkce tukové tkáně jsou těsně spřaženy s průtokem krve jejím cévním řečištěm. Řada fyziologických stimulů (např. tělesná zátěž nebo příjem potravy) současně ovlivňuje metabolické pochody a krevní průtok. V přítomnosti obezity klesá schopnost cévního řečiště tukové tkáně odpovídat na lokální a systémové podněty. Nedostatečný průtok krve tukovou tkání zhoršuje přístup intermediálních produktů a regulačních faktorů k adipocytům a dalším buňkám tukové tkáně a podílí se tak mj. na její zhoršené metabolické flexibilitě. Narušený ATBF se následně stává součástí bludného kruhu metabolického syndromu. Regulace průtoku krve tukovou tkání je tedy integrální součástí fyziologických a patofyziologických dopadů tukové tkáně na organismus a s ohledem na celosvětovou pandemii obezity si zaslouží plnou pozornost.

Zkratky

ANP	– atriální natriuretický peptid
ATII	– angiotenzin II
ATBF	– průtok krve tukovou tkání (adipose tissue blood flow)

BMI	– index tělesné hmoty (body mass index)
DM2T	– diabetes mellitus 2. typu
eNOS	– endotelální syntáza oxidu dusnatého
ET-1	– endotelin-1
GIT	– gastrointestinální trakt
HSL	– hormon senzitivní lipáza
ICHS	– ischemická choroba srdeční
IL	– interleukin
LPL	– lipoproteinová lipáza
NEMK	– neesterifikované mastné kyseliny
NO	– oxid dusnatý
NPR	– receptor pro natriuretický peptid
PPAR	– nukleární receptory aktivované peroxisomálními proliferátory
RAS	– systém renin-angiotenzin
IR	– inzulinová rezistence
TAG	– triacylglyceroly
TNF	– tumor nekrotizující faktor
ÚZIS	– Ústav zdravotnických informací a statistiky

LITERATURA

1. **Yach D, Stuckler S, Brownell D.** Epidemiological and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nat Med* 2006; 12: 62–66.
2. **James W, Jackson-Leach R, Mhurchu CN, Kalamara E, Shayeghi M, Rigby NJ, Nishida C, Rodgers A.** Overweight and obesity (high body mass index). In: *Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Risk Factors*. Geneva: World Health Org 2003; 497–596.
3. **Arsenault BJ, Pibarot P, Després JP.** The quest for the optimal assessment of global cardiovascular risk: are traditional risk factors and metabolic syndrome partners in crime? *Cardiology* 2009; 113(1): 35–49.
4. **Kelley DE, Tahaete EL, Troost F, Huwe T, Goodpaster BH.** Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: E941–E948.
5. **Quisth V, Enoksson S, Blaak E, Hagström-Toft E, Arner P, Bolinder J.** Major differences in noradrenaline action on lipolysis and blood flow rates in skeletal muscle and adipose tissue in vivo. *Diabetologia* 2005; 48(5): 946–953.
6. **Hagström-Toft E, Bolinder J, Ungerstedt U, Arner P.** A circadian rhythm in lipid mobilization which is altered in IDDM. *Diabetologia* 1997; 40(9): 1070–1078.
7. **Karpe F, Fielding BA, Ilic V, Macdonald IA, Summers LK, Frayn KN.** Impaired postprandial adipose tissue blood flow response is related to aspects of insulin sensitivity. *Diabetes* 2002; 51(8): 2467–2473.
8. **Frayn KN.** Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. *Diabetologia* 2002; 45(9): 1201–1210.
9. **Samra JS, Simpson EJ, Clark ML, Forster CD, Humphreys SM, Macdonald IA, Frayn KN.** Effects of epinephrine infusion on adipose tissue: interactions between blood flow and lipid metabolism. *Am J Physiol* 1996; 271(5): E834–E839.
10. **Summers LK, Callow J, Samra JS, Macdonald IA, Matthews DR, Frayn KN.** The effect on adipose tissue blood flow of isoenergetic meals containing different amounts and types of fat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(9): 1294–1299.
11. **Karpe F, Fielding BA, Ilic V, Humphreys SM, Frayn KN.** Monitoring adipose tissue blood flow in man: a comparison between the (133)xenon washout method and microdialysis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(1): 1–5.
12. **Mather K, Anderson TJ, Verma S.** Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *J Vasc Res* 2001; 38(5): 415–422.
13. **Karpe F, Fielding BA, Ardilouze JL, Ilic V, Macdonald IA, Frayn KN.** Effects of insulin on adipose tissue blood flow in man. *J Physiol* 2002; 540(Pt 3): 1087–1093.
14. **Ardilouze JL, Fielding BA, Currie JM, Frayn KN, Karpe F.** Nitric oxide and beta-adrenergic stimulation are major regulators of preprandial and postprandial subcutaneous adipose tissue blood flow in humans. *Circulation* 2004; 109(1): 47–52.
15. **Stallknecht B, Lorentsen J, Enevoldsen LH, Bülow J, Biering-Sørensen F, Galbo H, Kjaer M.** Role of the sympathoadrenergic system in adipose tissue metabolism during exercise in humans. *J Physiol* 2001; 536: 283–294.
16. **Goossens GH, McQuaid SE, Dennis AL, van Baak MA, Blaak EE, Frayn KN, Saris WH, Karpe F.** Angiotensin II: a major regulator of subcutaneous adipose tissue blood flow in humans. *J Physiol* 2006; 571: 451–460.
17. **Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M.** Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009; 150(11): 776–783.
18. **Galitzky J, Lafontan M, Nordenström J, Arner P.** Role of vascular alpha-2 adrenoceptors in regulating lipid mobilization from human adipose tissue. *J Clin Invest* 1993; 91(5): 1997–2003.
19. **Galitzky J, Sengenès C, Thalamas C, Marques MA, Senard JM, Lafontan M, Berlan M.** The lipid-mobilizing effect of atrial natriuretic peptide is unrelated to sympathetic nervous system activation or obesity in young men. *J Lipid Res* 2001; 42(4): 536–544.
20. **Dimitriadis G, Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, Boutati E, Panagiotakos DB, Economopoulos T, Raptis SA.** Impaired postprandial blood flow in adipose tissue may be an early marker of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(12): 3128–3130.
21. **Tan GD, Neville MJ, Liverani E, Humphreys SM, Currie JM, Dennis L, Fielding BA, Karpe F.** The in vivo effects of the Pro12Ala PPARgamma2 polymorphism on adipose tissue NEFA metabolism: the first use of the Oxford Biobank. *Diabetologia* 2006; 49(1): 158–168.
22. **Perez-Matute P, Neville MJ, Tan GD, Frayn KN, Karpe F.** Transcriptional control of human adipose tissue blood flow. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(4): 681–688.
23. **Jansson PA, Larsson A, Lönnroth PN.** Relationship between blood pressure, metabolic variables and blood flow in obese subjects with or without non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1998; 28(10): 813–818.
24. **Summers LK, Samra JS, Humphreys SM, Morris RJ, Frayn KN.** Subcutaneous abdominal adipose tissue blood flow: variation within and between subjects and relationship to obesity. *Clin Sci (Lond)* 1996; 91(6): 679–683.
25. **Jansson PA.** Endothelial dysfunction in insulin resistance and type 2 diabetes. *J Intern Med* 2007; 262(2): 173–183.
26. **Thorand B, Baumert J, Chambless L, Meisinger C, Kolb H, Döring A, Löwel H, Koenig W; MONICA/KORA Study Group.** Elevated markers of endothelial dysfunction predict type 2 diabetes mellitus in middle-aged men and women from the general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(2): 398–405.
27. **Karpe F, Tan GD.** Adipose tissue function in the insulin-resistance syndrome. *Biochem Soc Trans* 2005; 33(5): 1045–1048.
28. **Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM, Campbell WB, Nithipatikom K.** Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension* 2004; 43(2): 358–363.
29. **Harte A, McTernan P, Chetty R, Coppack S, Katz J, Smith S, Kumar S.** Insulin-mediated upregulation of the renin-angiotensin system in human subcutaneous adipocytes is reduced by rosiglitazone. *Circulation* 2005; 111(15): 1954–1961.
30. **Goossens GH, Jocken JW, Blaak EE, Schiffrers PM, Saris WH, van Baak MA.** Endocrine role of the renin-angiotensin system in human adipose tissue and muscle: effect of beta-adrenergic stimulation. *Hypertension* 2007; 49(3): 542–547.
31. **Thatcher S, Yiannikouris F, Gupte M, Cassis L.** The adipose renin-angiotensin system: role in cardiovascular disease. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302(2): 111–117.

Za cenné podněty a připomínky k článku autor děkuje doc. MUDr. V. Štichovi a MUDr. J. Polákoví.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Hladina plazmatického citrulinu – spolehlivý neinvazivní ukazatel množství funkčních enterocytů

Martin Oliverius, Michal Kudla, Peter Baláž, Alexandros Valsamis
Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha

SOUHRN

Onemocnění tenkého střeva představuje širokou škálu patologických stavů od funkčních poruch přes zánětlivá onemocnění až po morfologické poškození s případnou ztrátou. Některá mají za následek významnou ztrátu funkce, která se manifestuje jako selhání střeva. Selháním střeva rozumíme situaci, kdy střevo není schopno plnit svou základní funkci v procesu digesce a absorpce živin. Na rozdíl od jiných orgánů, kde jsou k dispozici spolehlivé laboratorní ukazatele poškození nebo selhání, u střeva není podobné vyšetření k dispozici. Vyšetření hladiny plazmatického citrulinu představuje spolehlivý ukazatel k posouzení množství funkční tkáně. Citrulin je aminokyselina, která se téměř exkluzivně tvoří v enterocytech a není součástí proteinů. Játra mají na produkci minimální vliv. Osmdesát procent citrulinu je konvertováno v ledvinách na arginin. Porucha clearance v ledvinách má za následek zvýšení hladiny. Z klinického hlediska má význam snížená hladina, která odráží nedostatek funkční hmoty enterocytů. Cílem uvedeného souhrnu je sumarizovat dosavadní poznatky a definovat význam stanovení plazmatické hladiny citrulinu pro diagnostiku selhání střeva a případnou monitoraci funkce.

Klíčová slova: selhání střeva, citrulin, transplantace střeva.

SUMMARY

Oliverius M, Kudla M, Baláž P, Valsamis A. Plasma citrulline concentration – a reliable noninvasive marker of functional enterocyte mass

Small bowel disease encompasses a broad range of pathological states starting with functional disorders through inflammatory disease to morphological injury with possible intestine loss. Some of these conditions result in major loss of function presenting as intestinal failure. The term intestinal failure refers to a condition whereby the bowel is unable fulfil its basic function in the process of digestion and absorption of nutrients. Unlike other organs, where reliable laboratory markers of injury or failure are available, no such tests are currently on hand for the bowel. Determination of the plasma citrulline level is a reliable marker for assessing the mass of functional intestinal tissue. Citrulline is an amino acid formed almost exclusively in enterocytes and not present in food proteins. The liver has only a minimal effect on citrulline production. Eighty percent of citrulline is converted in the kidney to arginine. Its impaired renal clearance results in increased citrulline levels. Clinically relevant are decreased citrulline levels as they reflect a lack of functional mass of enterocytes. The aim of the present review is to summarize current knowledge and to define the value of determining plasma citrulline levels for the diagnosis of intestinal failure and, possibly, for monitoring the bowel function.

Key words: intestinal failure, citrulline, bowel transplantation.

OI.

Čas Lék čes 2010; 148: 160–162

ÚVOD

Tenké střevo má mnoho funkcí. Jeho základní funkcí je soubor absorpčních mechanismů zajišťujících příjem živin, vody a minerálů. Významná je i funkce obranná, zajištěná největší akumulací lymfatické tkáně v těle (GALT – gut associated lymphoid tissue), kterou představují Peyerské pláty a lymfatické uzliny v radixu, dále funkce endokrinní a neuro-motorická. Většina onemocnění se ve svém důsledku projevuje poruchou funkce základní a tou je absorpce. K diagnostice a posouzení rozsahu poškození a poruch funkce tenkého střeva je k dispozici mnoho vyšetřovacích metod, ale žádná

z nich sama o sobě není schopna při zachování jednoduchosti, neinvazivity a reproducibility podat obraz o rozsahu poškození. Jednou z velmi slibných metod z tohoto pohledu vhodných k diagnostice se zdá být plazmatická hladina sérového citrulinu.

Citrulin je aminokyselina, která není součástí proteinů a je prakticky exkluzivně produkována enterocyty ve sliznici tenkého střeva (1). Tvorba citrulinu probíhá převážně v orálních částech tenkého střeva a ve střední a horní části střevních klků. Základním prekurzorem pro tvorbu citrulinu je glutamin. V menší míře hrají roli i jiné aminokyseliny jako prolin a ornitin. Játra nehrají v metabolismu citrulinu významnější roli.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Martin Oliverius
Klinika transplantační chirurgie IKEM
Videňská 1958/9, 140 00 Praha 4 – Krč
fax: +420 261 362 822, e-mail: maol@ikem.cz

Důležité místo v metabolismu mají ledviny. Z celkového množství vytvořeného citrulinu je 80 % konvertováno na arginin v proximálních konvolutech tubulů ledvin za exprese dvou enzymů (ASS – argino-sukcinát syntetáza a ASL – argino-sukcinát lyáz). Cirkulující citrulin tak prezentuje jakousi maskovanou formu argininu bránící játrům k tomu, aby jej použila v rámci tvorby močoviny, a tak se významně podílí na metabolismu této aminokyseliny. Významné je především to, že cirkulující plazmatický citrulin je exkluzivně tvořen enterocyty a jeho hladina tak odráží vlastní množství funkční slizniční tkáně tenkého střeva. Na rozdíl od jiných aminokyselin, kdy jejich hladina málokdy reprezentuje celkový buněčný pool, je citrulin u pacientů s normální funkcí ledviny závislý pouze na jeho tvorbě a degradaci. Z tohoto důvodu, s výjimkou některých vzácných autoimunitních onemocnění (revmatoidní artritida, kdy se citrulin vyskytuje v endogenních proteinech (2) má snížená plazmatická koncentrace dva důvody: 1. nízká produkce vlivem chybění či poruchy enterocytů a za 2. zvýšená utilizace, která však dosud nebyla klinicky popsána. Na druhou stranu se zvýšenou koncentrací se můžeme setkat: 1. díky zvýšené produkci ve střevě v důsledku nízkoproteinové diety a za 2. při porušené clearance při selhání ledvin. V západních zemích 97,5 % zdravých pacientů bez známek renálního selhání má normální hladinu citrulinémie mezi 20 a 60 $\mu\text{mol/l}$ se střední hodnotou 40 $\mu\text{mol/l}$ (3).

SYNDROM KRÁTKÉHO STŘEVA – SHORT BOWEL SYNDROME

Střevo představuje životně důležitý orgán v zajištění nutričních a minerálových potřeb celého organismu a spolu s kůží představuje základní bariéru proti vlivům vnějšího prostředí. Významná ztráta tenkého střeva, ke které dochází z nejrůznějších příčin, jež se liší u dospělých a u dětských pacientů, stejně jako těžká porucha funkce střevních sliznic ve formě některých vzácných onemocnění mají za následek vznik tzv. syndromu krátkého střeva. Ten se projevuje neschopností střeva zajistit výživu organismu a podílet se na udržení vodní a minerálové rovnováhy. Dochází k selhání střeva. Zatímco například ledviny mají v podobě hladiny sérového kreatininu a podobně játra ve formě jaterních testů vhodný jednoduchý diagnostický marker k posouzení poruchy funkce, takový vhodný ukazatel pro selhání střeva není k dispozici. Z tohoto hlediska se hladina plazmatického citrulinu jeví jako vhodný dostupný ukazatel rozsahu ztráty funkční střevní masy. To bylo potvrzeno ve studiích u zvířat. V současné době je k dispozici i množství klinických studií provedených u dospělých a dětí, které potvrzují význam stanovení hladiny sérového citrulinu pro diagnostiku selhání střeva (4, 5). Bezprostředně po ztrátě střeva – v období, kdy je pacient závislý pouze na parenterální výživě – již začíná adaptační proces. Ten je charakterizován hyperplazií buněk střevních krypt, prodloužením klků a zvětšením adsorpční schopnosti. Adaptační proces je multifaktoriální se zapojením mnoha humorálních faktorů (glucagon-like peptid 2, růstový hormon, insulin-like growth faktor 1 a 2, epidermální růstový faktor aj.) a odpovědi zárodečných buněk. Celá problematika byla popsána v řadě experimentálních zvířecích studií a přesahuje rozsah sdělení (6, 7). Proces adaptace střeva je ukončen v průběhu dvou let. Po tomto období nelze očekávat významnější změny. Za této situace představuje stanovení hladiny sérového citrulinu významný marker při stanovení diagnózy nezvratného selhání střeva. Hladina 20 $\mu\text{mol/l}$, tj. 50 % střední hladiny stanovené u zdravých kontrol, je dnes považována jako hranice. Hodnoty pod 20 $\mu\text{mol/l}$ jsou vysoce prediktivní (s 92% senzitivitou, 90% specificitou, s 95% prediktivní hodnotou, a 86% negativní prediktivní hodnotou) pro stanovení diagnózy nezvratného selhání střeva (1, 3, 8). Významnou roli hraje i to, že hodnoty jsou nezávislé na nutričním stavu pacienta.

TRANSPLANTACE STŘEVA – HUMORÁLNÍ MARKER

Význam citrulinu v oblasti transplantace tenkého střeva nalézá dvě hlavní uplatnění. První je v oblasti indikační. K transplantaci tenkého střeva je indikován pouze pacient, u kterého bylo prokázáno nezvratné poškození střeva. Jedním z hlavních úkolů transplantáčního centra ve stadiu indikace je potvrzení nezvratnosti selhání střeva a zvážení všech dostupných možností ke zlepšení průběhu adaptace a střevní funkce. To lze obecně nazvat metodami vedoucími k rehabilitaci střeva. Prvořadým úkolem je obnovení kontinuity střevní, odstranění všech okludovaných úseků, které jsou zdrojem dysmikrobie a zvýšené translokace bakterií, zhojení píštělí. Z chirurgických metod, které přispívají ke zvětšení absorpční plochy, jsou používány enteroplastiky (STEP, Bianchi) (9–12).

V této indikaci může před- a pooperační stanovení hladiny citrulinu napovědět o úspěšnosti takového postupu, eventuálně prognózy pacienta z hlediska trvalého selhání střeva (13).

Mnohem významnější je posouzení hladiny citrulinu ve vztahu k rejekci štěpu střeva po provedené transplantaci. Akutní celulární rejekce (ACR) představuje nejzávažnější komplikaci a je nejčastější příčinou ztráty štěpu. Diagnostika rejekce je složitá a často stanovená pozdě (14, 16). V současné době je zlatým standardem k jejímu stanovení klinický stav pacienta (bolest, teploty, vysoký výdej a odlišné zbarvení stomie) s endoskopickým vyšetřením a odběrem vzorků. To však naráží na několik komplikací. Jednou z nich je známá skutečnost, že ACR obvykle neprobíhá difuzně, ale predilekčně postihuje místa s větším nakupením lymfatické tkáně (Peyerské pláty, místa kumulace lymfatických uzlin v závěsu střeva). Endoskopické vyšetření a odběry biopsie představují invazivní vyšetření, které není bez rizika. Díky extenzivnímu monitorování pacientů, změně imunopresivních režimů a vysoce účinným lékům používaným v léčbě ubylo v poslední době ztrát štěpů v důsledku ACR, nicméně problémem zůstává dlouhodobá monitorace nemocných, a to zejména po zanoření stomie a obnovení kontinuity trávicího traktu (17). Hladina sérového citrulinu jako ukazatele poruchy funkce střeva se tak zdá slibným nástrojem neinvazivní diagnózy. Gondolesi se spolupracovníky stanovil hladinu sérového citrulinu pro transplantované pacienty (18) a spolu s jinými potvrdil dynamiku, kterou ovlivňuje bezprostředně po transplantaci ischemicko-reperfúzní poškození střeva, spojené s částečnou ztrátou sliznice. Hladina sérového citrulinu u transplantovaných pacientů je nižší v prvních třech měsících po transplantaci a od devadesátého dne, pokud nedojde ke komplikaci, zůstává prakticky stabilní s hodnotami odpovídajícími zdravým jedincům, což svědčí o obnovení funkční masy střevní sliznice. To je důležité zejména pro další sledování. S výjimkou poruchy renálních funkcí, které ovlivňují metabolismus citrulinu u transplantovaných pacientů, vstupují do hry i jiné faktory, které je nutné brát na zřetel. Syntéza citrulinu enterocyty je vysoce energeticky náročný proces. Z tohoto důvodu těžké stavy spojené s deplecí ATP a laktátovou acidózou např. septické stavy nebo střevní ischemie redukuje sekreci, a tím i hladinu citrulinu (19). V posttransplantačním průběhu vlivem podávané imunoprese je pacient ohrožen infekčními komplikacemi a v případě transplantace střeva jsou to zejména infekce virové. Nejzávažnější jsou infekce adenovirové, které vedou k apoptóze a ve větším rozsahu i k nekróze sliznice. To je pochopitelně spojeno s poklesem citrulinémie. Jak ukázal Gondolesi ve své studii, hladina citrulinu je nízká u střední a těžké ACR, ale zároveň snížena i v případě virové infekce. Odlišení těchto dvou stavů je rozhodující pro zcela opačný přístup k léčbě. Zatímco u ACR je prvním krokem zvýšení imunoprese, u virové enteritidy, podobně jako u většiny zánětů je nezbytné imunopresi snížit nebo dokonce dočasně vysadit. Hladina citruli-

nu spolu s ostatními ukazateli (enteroskopie, biopsie a klinický stav) tak může napomoci stanovení včasné diagnózy (20).

Transplantační skupina v Miami provedla rozsáhlou studii zaměřenou na vliv sledování citrulinu u pacientů delší dobu po transplantaci. Práce vychází z nutnosti stanovení včasné diagnózy poškození štěpu jak infekčními inzulty, tak vznikem ACR, u pacientů, kteří jsou již v domácím prostředí často vzdáleného od transplantačního centra. To je složité zejména u těch, kteří již mají zanořenu stomii – místo vhodné pro biopické odběry. Zavedením metody „suché kapky krve“ (DBS – dried blood spot) na filtračním papírku odeslaného poštou do laboratoře transplantačního centra, byla stanovována hladina citrulinu (21). V korelaci s klinickým stavem a biopsiemi na souboru 57 transplantovaných pacientů s odebráním 2135 vzorků DBS byla prokázána vysoká senzitivita tohoto vyšetření pro detekci střední a těžké rejekce (96,4%) s negativní prediktivní hodnotou > 99 %. Specifita tohoto vyšetření se u dětí pohybovala mezi 54–74 % a u dospělých 83–88 %. Jako hraniční pro stanovení diagnózy je udávána hodnota < 13, resp. ≥ 13 $\mu\text{mol/l}$ stanovená z DBS. V hodnocení je nezbytné brát v úvahu renální funkce, případnou přítomnost bakterémie či respirační infekce (17).

ZÁVĚR

Hladina plazmatického citrulinu nám říká o množství funkční masy enterocytů. Zvýšené hladiny s výjimkou diagnostiky vzácných metabolických onemocnění nejsou klinicky významné a setkáváme se s nimi při poruše clearance citrulinu u ledvinového selhání a výjimečně při jeho vysoké tvorbě v důsledku nízkoproteinové diety. Z klinického hlediska je mnohem významnější interpretace snížené hladiny této aminokyseliny. Klinické využití snížené hladiny citrulinu nachází uplatnění v diagnostice nezvratného selhání střeva. Po skončení adaptačního období po rozsáhlejší ztrátě střeva u pacientů, kteří nejsou kompromitováni léčebně ovlivnitelnými komplikacemi (střešní píštěle, vyřazené úseky střeva apod.) je hladina plazmatického citrulinu pod 20 $\mu\text{mol/l}$ patognomická pro diagnózu nezvratného selhání střeva. Tito pacienti jsou indikováni k trvalé totální parenterální výživě a v případě jejího selhání k včasnému zařazení na čekací listinu k transplantaci tenkého střeva. Další využití je v monitoraci léčebné odpovědi u pacientů s dočasnou ztrátou funkční střešní masy, eventuálně po enteroplastikách vedoucích ke zvětšení resorbční plochy. U pacientů po provedené transplantaci střeva lze monitorováním hladiny citrulinu jako neinvazivního humorálního markeru včas zjistit střešní poškození, jehož etiologii je nezbytné urychleně diagnosticky uzavřít a intenzivně léčit, aby se předešlo ztrátě transplantovaného štěpu.

Zkratky

ACR	– akutní celulární rejekce
ASL	– arginosukcinát lyáza
ASS	– argino-sukcinát syntetáza
DBS	– dried blood spot
GALT	– gut associated lymphoid tissue

LITERATURA

1. **Crenn P, Messing B, Cynober L.** Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr* 2008; 27: 328–339.
2. **Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van den Putte LB, van Venrooij WJ.** Citrulline is an Essentials constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101: 273–281.

3. **Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B.** Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology* 2000; 119: 1496–1505.
4. **Papadia C, Sherwood RA, Kalantzis C, Wallis K, Volta U, Fiorini E, et al.** Plasma citrulline concentration: a reliable marker of small bowel absorptive capacity independent of intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1474–1482.
5. **Kabrt J, Hyánek J, Stastná S, Pospisilová E.** Plasma citrulline concentration is a marker of small intestine failure. *Biomed Papers* 2003; 146(1): 75.
6. **Dowling RH.** Cellular and molecular basis of intestinal and pancreatic adaptation. *Scandinavian J Gastroenterol* 1992; 193(Suppl): 64–67.
7. **Tappenden KA.** Mechanisms of enteral nutrient-enhanced intestinal adaptation. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl 1): S93–S99.
8. **Rhoads JM, Plunkett E, Galanko J, Lichtman S, Taylor L, Maynor A, Weiner T, Freeman K, Guarisco JL, Wu GY.** Serum citrulline levels correlate with enteral tolerance and bowel length in infants with short bowel syndrome. *J Pediatr* 2005; 146: 542–547.
9. **Andres AM, Thompson J, Grant W, Botha J, Sunderman B, Antonson D, Langnas A, Sudan D.** Repeat surgical bowel lengthening with the STEP procedure. *Transplantation* 2008; 85: 1294–1299.
10. **Sudan D, Thompson J, Botha J, Grant W, Antonson D, Raynor S, Langnas A.** Comparison of intestinal lengthening procedures for patients with short bowel syndrome. *Ann Surg* 2007; 246: 593–601.
11. **Castanon M, Prat J, Saura L, Gomez L, Tarrado X, Iriondo M, Morales L.** Nutritional and surgical management of short bowel syndrome. Our last 6 patients' experience. *Cir Pediatr* 2006; 19: 151–155.
12. **Kim HB, Lee PW, Garza J, Duggan C, Fauza D, Jaksic T.** Serial transverse enteroplasty for short bowel syndrome: a case report. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 881–885.
13. **Chang RW, Javid PJ, Oh JT, Andreoli S, Kim HB, Fauza D, Jaksic T.** Serial transverse enteroplasty enhances intestinal function in a model of short bowel syndrome. *Ann Surg* 2006; 243: 223–228.
14. **Fryer JP.** Intestinal transplantation: an update. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 162.
15. **Ischii T, Mazariegos GV, Bueno J, Ohwada S, Reyes J.** Exfoliative rejection after intestinal transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 185.
16. **Sudan DL, Kaufmann SS, Shaw BW Jr, et al.** Isolated intestinal transplantation for intestinal failure. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1506.
17. **David AI, Selvaggi G, Ruiz P, Gaynor JJ, Tryphonopoulos P, Kleiner GI, Moon JI, Nishida S, Pappas PA, Conanan L, Weppler D, Esquenazi V, Levi DM, Kato T, Tzakis AG.** Blood citrulline level is an exclusionary marker for significant acute rejection after intestinal transplantation. *Transplantation* 2007; 84: 1077–1081.
18. **Gondolesi GE, Kaufman SS, Sansaricq C, Magid MS, Raymond K, Iledan LP, Tao Y, Florman SS, LeLeiko NS, Fishbein TM.** Defining normal plasma citrulline in intestinal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 414–418.
19. **Dilloon L, Knabe D, Wu G.** Lactate inhibits citrulline and arginine synthesis from proline in pig enterocytes. *Am J Physiol* 1999; 276: G1079–G1086.
20. **Gondolesi G, Ghirardo S, Raymond K, Hoppenhauer L, Surillo D, Rumbo c, Fisbein T, Sansaricq C, Sauter B.** The value of plasma citrulline to predict mucosal injury in intestinal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 2786–2790.
21. **Yu HC, Tuteja S, Moon JI, Kleiner GI, Conanan L, Gaynor JJ, Kato T, Levi DM, Nishida S, Selvaggi G, Gandia C, Weppler D, Esquenazi V, Ruiz P, Miller J, Tzakis AG.** Utilization of dried blood spot citrulline level as a noninvasive method for monitoring graft function following intestinal transplantation. *Transplantation* 2005; 80: 1729–1733.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR/8896-3.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Idiopatické střevní záněty a těhotenství

¹Karel Lukáš, ²Antonín Pařízek, ³Jaroslav Kotlas, ¹Aleš Novotný¹Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, IV. interní klinika VFN²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Gynekologicko-porodnická klinika VFN³Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav biologie a lékařské genetiky

SOUHRN

Idiopatické střevní záněty postihují často ženy v reprodukčním věku a otázka jejich těhotenství je velmi závažná. Zkušenosti vlivu idiopatických střevních zánětů na fertilitu, koncepci, těhotenství a kojení se různí. Idiopatické střevní záněty nemají pravděpodobně nepříznivý vliv na těhotenství. Těhotenství u pacientek s idiopatickými střevními záněty musí být pečlivě sledováno. Článek přehledně uvádí současné informace o dědičnosti, fertilitě, těhotenství a jeho ukončení, vývoji plodu a léčbě a její bezpečnosti během těhotenství a kojení.

Klíčová slova: idiopatický střevní zánět, Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, fertilita, těhotenství, kojení, léčba.

SUMMARY

Lukáš K, Pařízek A, Kotlas J, Novotný A. Inflammatory bowel disease and pregnancy

Inflammatory bowel disease (IBD) commonly affects women during the reproductive years. Opinion on the effect of IBD on fertility, conception, pregnancy and breastfeeding is varied. IBD does not have probably adverse effect on the outcome of pregnancy. Pregnancy in IBD patients should be closely monitored. This review provides the most current information on the inheritance, fertility, pregnancy, outcomes, foetal development and management of disease during pregnancy, and safety of medications in pregnancy and breastfeeding.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, fertility, pregnancy, breastfeeding, therapy. Lu.

Čas Léč čes 2010; 149: 163–172

ÚVOD

Vzhledem k tomu, že idiopatické střevní záněty (ISZ) postihují ženy nejčastěji v reprodukčním věku, je otázka jejich těhotenství čím dál víc závažnější (1, 2). U žen s ISZ probíhá těhotenství s vyššími riziky komplikací. Tato rizika jsou způsobena jednak vlastním zánětlivým procesem, možnými zhoršenými výživovými parametry těhotné ženy a účinkem léků podávaných pro idiopatické střevní záněty. Infekce a zánět obecně mohou být příčinou předčasných porodů (< 37 týdnů) a nízké porodní váhy (< 2500 g) (3–5).

Tab. 1. Otázky pro těhotenství při idiopatickém střevním zánětu

1. Kdy je optimální doba pro otěhotnění?
2. Lze předpokládat průběh těhotenství?
3. Ponechat dlouhodobou léčbu v těhotenství?
4. Jak se zachovat při relapsu v těhotenství?
5. Jak vést porod?
6. Možnost kojení?
7. Ponechat léčbu při kojení?

Pokud je plánováno těhotenství u ženy s idiopatickým střevním zánětem je vhodné si položit následující otázky (tab. 1), na které vyplynou odpovědi z dalšího textu a pokusíme se na ně odpovědět na konci tohoto přehledového článku (tab. 8).

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Karel Lukáš, CSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: klukas@vfn.cz

MENSTRUACE

Pokud začne ISZ u dívky před pubertou, pak bývá začátek menstruace opožděn. Příčinou je chronický zánět, který zpomaluje vývoj a v některých případech i zhoršené výživové parametry. V pozdějším věku může u ženy s ISZ nastat nepravidelná menstruační činnost (délka cyklů, sekundární amenorea apod.). Může docházet i ke zhoršování příznaků střevního zánětu jak v období premenstruačním, tak i v období menstruace („minivzplanutí“) (6).

ANTIKONCEPCE

V současné době je na trhu široké spektrum antikoncepčních přípravků. Často jsou používány preparáty s hormonálními účinky a nitroděložní tělíska (i když některá tělíska jsou konstruována tak, že postupně uvolňují hormon – gestagen). Podle způsobu podání se hormonální antikoncepce rozděluje na metody tabletové, injekční, již zmíněné nitroděložní, vaginální, podkožní implantáty a kožní náplasti.

Intrauterinní tělíska nejsou doporučována. Mohou být příčinou bolesti, která se obtížně odlišuje od bolesti při zánětu. U forem ISZ se sklonem k tvorbě píštělí, je zavedení intrauterinního tělíska kontraindikováno.

O užívání hormonální antikoncepce jsou v souvislosti s idiopatickým střevním zánětem rozporuplné informace. Na

jedné straně je popisováno mírně zvýšené riziko rozvoje Crohnovy nemoci (CN) i ulcerózní kolitidy (UC), na straně druhé existuje studie souboru žen s hormonální antikoncepcí a současně kuřáček tabákových produktů, která popisuje příznivý účinek u UC a naopak zhoršení onemocnění u CN (7).

Další studie o užívání hormonální antikoncepce a kouření popisují, že může nastat exacerbace idiopatického střevního zánětu (8, 9). Zcela odlišné jsou výsledky studie, která uvádí, že ani hormonální antikoncepce, ani kouření nemají vliv na exacerbaci CN (10). Zatím nejsou doporučení k užívání hormonální antikoncepce u idiopatických střevních zánětů zcela jasná (6).

Literární přehled zabývající se užitím antikoncepce v etiologii idiopatických střevních zánětů v letech 1983–2007 uvádí, že relativní riziko pro UC při užívání hormonální antikoncepce je 1,53, pro CN 1,51 (11).

FERTILITA

Ženská fertilita není běžně u pacientek s ISZ zhoršena. Výjimkou jsou jen těžké formy ISZ, s tvorbou adhezí, píštělí, dyspareunií a často sekundárně sníženým libidem.

U pacientek s UC je fertilita normální. Počet těhotenství u těchto pacientek je podobný jako ve zdravé populaci (12).

U CN je situace komplikovanější. Při inaktivitě nemoci je fertilita normální, u aktivní CN jsou popisovány poruchy fertility a hraje zde roli i stav výživy. Po stanovení diagnózy CN byl zjištěn významně nižší počet dětí, ve srovnání s kontrolami. Důležitou roli hrají údajně vlivy psychosociální (13–15).

Na mužskou fertilitu mají při léčbě idiopatických střevních zánětů pravděpodobně vliv následující látky: sulfasalazin, metotrexát, 6-merkaptopurin (6-MP). Je zjišťován nepříznivý průběh u těhotenství počatých muži s idiopatickým střevním zánětem léčených 6-MP nejméně 3 měsíce před početím (19). Všechny výše uvedené léky by měly být vynechány 3 měsíce před plánovaným početím (16–19), protože nová spermiogeneze trvá stejnou dobu.

Sulfasalazin (sulfapyridin) způsobuje reverzibilní infertilitu u mužů; vyvolává oligospermii, redukuje motilitu spermií a zvyšuje počet abnormálních forem spermií (16).

TNF- α podporuje přežívání buněk během spermatogenezy v krysím varleti, a logicky anti-TNF- α tento účinek blokuje (20). Proto je doporučováno vynechat anti-TNF- α 2 měsíce před plánovaným početím.

Incidence dyspareunie se zvýší po ileoanální anastomóze s J-pouchem, což je i příčinou snížení fertility (21).

Retrospektivní studie hradeckých autorů uvádí, že aktivita Crohnovy choroby a anoperineální postižení jsou rizikové faktory, které prodlužují interval potřebný k otěhotnění; předchozí břišní operace neovlivňuje interval potřebný k otěhotnění (22).

Prednizon, prednizolon a metylprednizolon nejsou kontraindikací plánování početí (23).

PRŮBĚH TĚHOTENSTVÍ

Z hlediska prognózy průběhu těhotenství u pacientek s idiopatickým střevním zánětem je nejdůležitějším predikčním faktorem aktivita v době otěhotnění: je-li nemoc inaktivní, pak se výskyt vzplanutí v těhotenství neliší od „netěhotných“ žen s ISZ (24). Je-li idiopatický střevní zánět aktivní, je 60% šance, že nemoc zůstane aktivní nebo že se dokonce zhorší (25, 26).

Otěhotněním v aktivní fázi UC se výrazně zvyšuje riziko relapsu. U UC zůstává nemoc aktivní v 70 %, ke zlepšení nebo i k remisi dojde ve 30 %. U CN ke zhoršení dojde v 65 % a dokonce se vyskytují názory podporující ukončení těhotenství (26).

Pokud se ISZ objeví v těhotenství poprvé, tak je to obvykle v I., nebo ve II. trimestru. Kolektomie a ileostomie provedené před těhotenstvím – nemají vliv na průběh střevního zánětu. Průběh dalších těhotenství nemusí být stejný, i když obvykle tomu tak je.

Relaps střevního zánětu v těhotenství nastává v případě UC nejčastěji v I. trimestru a v případě CN ve III. trimestru. CN v těhotenství může být spojena se subfebriliemi (14).

Zásadní podmínkou u nemocných s idiopatickým střevním zánětem je plánované rodičovství (27)!

Spekulace o sezonním výskytu ISZ v těhotenství se nepotvrdily (28).

UDRŽENÍ REMISE V TĚHOTENSTVÍ – VLV LÉKŮ

Zvláštnosti léčby v těhotenství nejsou. Pokud má udržovací léčba dobrý účinek, pak se doporučuje ji nevyšazovat, ale je vhodné přihlídnout k níže uváděným poznatkům. Případná je i suplementace kalcia jako prevence osteoporózy (29).

Medikamentózní udržovací léčba CN (s výjimkou metotrexátu) má pokračovat celé těhotenství, protože prospěch převažuje nad rizikem plynoucím z konzervativní léčby a před nebezpečím vzplanutí, které hrozí po ukončení léčby. Největším rizikem – jak pro matku, tak pro plod – je aktivita nemoci, nikoliv podávané léky (30).

Tab. 2. FDA kategorizace léčiv v těhotenství

Kategorizace léčiv v těhotenství dle FDA
A – není riziko, jsou dispozici kontrolované studie
B – není prokázáno riziko, ale nejsou kontrolované studie
C – studie na zvířatech prokazují vedlejší účinky
D – účinek na plod je prokázán, ale prospěch léčby může převážit
X – lék je jednoznačně kontraindikován.

Při podávání léků v těhotenství je účelné přidržit se přehledné kategorizace FDA (31) (tab. 2).

Antidiarika

Po podávání difenoxylátu s atropinem během I. trimestru byly zjištěny u malého počtu dětí malformace (32). Difenoxylát má být užit velmi opatrně (30). Loperamid není doporučován, i když jsou studie u zvířat negativní (32). Dle jiných je loperamid pravděpodobně bezpečný, ale u vybrané skupiny byly nalezeny kongenitální malformace (30). Opiová tinktura přechází placentou, je v těhotenství nevhodná. Kaolin a pektin – nejsou studie (32). Cholestyramin, užívaný k léčbě průjmu u postižení ilea nebo po resekci nebo u cholestázy, je účinný (30).

Antiemetika

Metoklopramid a ondasetron jsou bezpečné (30).

Sulfasalazin

Sulfasalazin je řazen do kategorie B. Při jeho aplikaci není zjištěn vznik vrozených vývojových vad (17, 24, 33). Je prokázán antifolátový účinek sulfasalazinu a je doporučováno přidávat 2 mg kyseliny listové/den po celé těhotenství (34, 35).

Mesalazin

Mesalazin je řazen do kategorie B. Při jeho podávání během těhotenství původně nebylo prokázáno riziko pro plod a dávka pod 3,0 g/den se jevila jako bezpečná (36–39). Pozdější studie popisují mesalazinem způsobené zvýšené riziko potratů, nízkou porodní váhu a mrtvý plod a negativní vliv na vývoj ledviny plodu, proto je nutné intrauterinní a postpartální sledování ledvin plodu a později i novorozence ultrazvukem (34, 40).

Metronidazol

Metronidazol je řazen do kategorie B. Kontrolované studie ve II. a III. trimestru ukázaly nesignifikantní výskyt rozštěpů rtu s/nebo bez rozštěpu patra (41, 42). Ale jeho krátkodobé podávání v průběhu těhotenství je možné, ale zatím není jasné, jak dlouho je možné jej užívat (32). Metronidazol je zřejmě bezpečný po prvním trimestru, a může být užit „opatrně“ jen není-li k němu alternativa (30).

Antibiotika

O většině dnes používaných antibiotik jsou známé informace ve vztahu k těhotenství (17, 25).

Jako bezpečné se jeví fluorochinolony, amoxicilin a kyselina klavulanová, ale mají být užívány jen po nejkratší dobu (30). Chinolony (např. ciprofloxacin) jsou řazeny do kategorie C, mají vysokou afinitu ke kostní tkáni a ke chrupavce a mohou být příčinou artopatií (40). Ale v kontrolovaných studiích nebylo prokázáno vysoké riziko (44, 45). Krátkodobá léčba metronidazolem nebo ciprofloxacinem je bezpečná, ale chybí přesná data o možné délce podávání (32). Nemají být užívány tetracykliny (jsou příčinou opoždění vývoje skeletu plodu a diskolorace zubů) a sulfonamidy, které interferují s metabolismem kyseliny listové (30).

Kortikosteroidy

Kortikosteroidy přecházejí placentární bariéru, ale jsou rychle konvertovány placentární 11-hydroxylázou na méně aktivní metabolity. Prednison a prednizolon jsou metabolizovány rychleji než alternativní preparáty. Nálevy a čípky jsou přípustné do třetího trimestru (30).

Kortikosteroidy jsou řazeny do skupiny C. Studie v I. trimestru neprokázaly zvýšené riziko rozštěpu rtu (46) a jejich užívání v I. trimestru nepředstavuje riziko významných vrozených vývojových vad plodu (47).

Kortikosteroidy jsou užívány u mnoha nemocí v průběhu těhotenství a nebylo zjištěno zvýšené riziko nižší porodní hmotnosti, spontánních potratů nebo fetálních abnormalit, navzdory tomu, že zvýšená incidence těchto změn byla nalezena u zvířat, kterým byly podávány vysoké dávky steroidů. Kortikosteroidy procházejí placentou, ale kortizol je rychle konvertován na méně aktivní kortizon. Fetální hladina prednisonu a prednizolonu se rovná 10 % mateřské hladiny. Je teoretická možnost suprese fetální hypotalamo-pituitární-adrenální osy, ale riziko je považováno za extrémně nízké. Steroidy jsou bezpečné jak v těhotenství, tak při kojení a léčba kortikosteroidy má malý vliv na průběh těhotenství a na plod. Prednison, prednizolon a metylprednizolon má být podáván v prvním trimestru a v posledním týdnu gravidity s velkou opatrností (23).

Pokud je zánět ohraničen na distální část tlustého střeva, jsou s výhodou podávány lokálně působící nehalogenované glukokortikoidy buď v nálevu, nebo v čípcích (48, 49). Budesonid je řazen do kategorie B. Je považován za bezpečný, stejně jako další (inhalační) kortikosteroidy – beclomethason a triamcinolon (50). Expozice matky orálně inhalovaným budesonidem není spojena se zvýšeným rizikem malformací nebo jiných nepříznivých důsledků pro plod. Ve studii bylo zahrnuto 6600 dětí a v dalších studiích 2968 těhotných žen. Data

o intranazální expozici budesonidu jsou omezená, ale zdá se, že výsledky budou stejné jako u orálního podání (46, 51–53).

Malá studie s osmi těhotnými pacientkami, užívajícími budesonid v dávce 6–9 mg/den pro postižení tenkého střeva CN ukázala, že nedošlo k supresi nadledvinek matky, k poruše glukózové tolerance, očním poruchám, hypertenzi ani ke kongenitálním abnormalitám. Budesonid se jeví jako bezpečný pro léčbu CN v těhotenství (54). Podávání glukokortikosteroidů v graviditě je spojeno s minimálním, ale přítomným rizikem teratogenity, hlavně rozštěpových vad a útlumu funkce nadledvin (zejména krátce před porodem).

Metotrexát

Metotrexát je zařazen do kategorie X! Je jasně teratogenní a v současné době se doporučení o ukončení jeho podávání před otěhotněním značně liší; nemá být podáván před oplodněním minimálně 6 měsíců a u jiných autorů je doporučován dokonce interval v trvání až 5 let! Preparát je původcem mnohačetných anomálií (tzv. metotrexátová embryopatie: intrauterinní retardace růstu, vývojové vady, mentální retardace) (17, 34, 55) a může vyvolávat potraty (32).

Azathioprin a 6-merkaptopurin

Azathioprin i 6-merkaptopurin je dle FDA ve skupině D, což je odvozováno ze studií na zvířatech, ale výsledky u humánních studií ukazují, že thiopuriny jsou bezpečné a dobře tolerované během těhotenství (30).

Studie se zvířaty prokazují zvýšenou frekvenci rozštěpů patra, kostních a urogenitálních anomálií. Je prokázán transplacentární přestup na plod, ale plod je chráněn, protože jeho játra v časném stadiu mají nedostatek enzymu inosinát pyrofosforylázy, který konvertuje 6-merkaptopurin na azathioprin a je i nízká orální biologická dostupnost (azathioprin 47 %, 6-merkaptopurin 16 %) (34).

Užívání azathioprinu a 6-merkaptopurinu těhotnou ženou není spojeno se zvýšeným rizikem vrozených vývojových vad, poruchou intrauterinního růstu plodu a předčasných porodů (32).

Pokud je plánováno těhotenství při CN v remisi, je doporučeno přerušit podávání preparátů 3 měsíce před početím, při neplánovaném početí u CN v remisi je doporučeno aplikaci přerušit ihned a při početí neplánovaném, tam, kde je nezbytné podávání (např. u fistulizující formy) se doporučuje pokračovat za pravidelných kontrol leukocytů v periferní krvi matky (34).

Dle jiných je považováno za rozumné, aby v průběhu těhotenství u pacientek s idiopatickým střevním zánětem bylo pokračováno v udržovací léčbě azathioprinem a 6-merkaptopurinem (23, 56, 57).

Souhrnem lze citovat o imunosupresivech následující text. Riziko teratogenity je malé, opakovaně potvrzena možnost fyziologické gravidity. Jednoznačný teratogenní účinek však dosud nebyl prokázán. Obecně platí, že jestliže je azathioprin nebo 6-merkaptopurin v době gravidity indikován, převyšuje klinický prospěch pro matku potenciální riziko teratogenity pro plod. Plánování gravidity a/nebo gravidita probíhající u indikované léčby azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem nejsou důvodem k ukončení gravidity ani léčby azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem (23).

Cyklosporin

Cyklosporin je řazen do kategorie D. Nejsou dostatečná data o užití cyklosporinu u těhotných (30). Celkem jsou k dispozici necelé dvě desítky studií, kde počet malformací dětí, jejichž matky byly v těhotenství léčeny cyklosporinem, je 4,1 %, čímž se neliší od obecné populace. Při těžké UC k léčbě kortikosteroidy refrakterní je údajně léčba cyklosporinem lepší volbou (jak pro matku, tak pro plod), než kolektomie (34, 58–60). Podávání cyklosporinu může být spojeno s retardací

Tab. 3. Přehled kategorizace léků užívaných v léčbě idiopatických střevních zánětů (dle 36)

Kategorie B
aminosalicyláty (sulfasalazin, mesalazin)
metronidazol, amoxicilin, kys. klavulonová
anti-TNF- α : infliximab, adalimumab
Kategorie C
aminosalicylát (olsalazid)
fluorochinolony
kortikosteroidy
bifosfonáty
cyklosporin
tacrolimus
Kategorie D
azathioprin, 6-merkaptopurin
Kategorie X
metotrexat
thalidomid

Tab. 4. Cíle léčby idiopatických střevních zánětů v těhotenství

Udržení remise po celé těhotenství.
K udržení remise jsou užívány léky, z nichž valná většina představuje nízké riziko, že nepoškodí matku ani dítě.
A vždy je nutné si položit otázku, co je větší riziko: nekontrolovaný průběh zánětu nebo vedlejší účinky léčby?
Těhotná žena s ISZ by měla být sledována týmem specialistů v perinatologickém centru!

růstu a předčasným porodem (32). Cyklosporin nemá prokázanou teratogenitu, která by indikovala přerušení gravidity v případě koncepce během léčby. Consupren[®] přechází do mateřského mléka, proto se při léčbě tímto preparátem kojení nedoporučuje (23).

Biologická léčba

Anti-TNF- α preparáty jsou řazeny do kategorie B. Je zjištěno, že nepřechází placentou v I. trimestru, je u nich předpokládán přestup placentou až ve III. trimestru (29, 31). Ale není ještě známo, zda indukují tvorbu protilátek u dítěte. Dvě práce podávají zprávu o 92 těhotenstvích. Nebylo nalezeno signifikantní zvýšení výskytu předčasných porodů, ektopických těhotenství, spontánních potratů a nízké porodní váhy (30). Konkrétní doporučení hovoří u aktivního onemocnění, o aplikování poslední infuze infliximabu před 22. týdnem těhotenství a při léčení adalimumabem jej nepodávat 6–8 týdnů před porodem. Pokud dojde do porodu k relapsu, který vyžaduje léčbu – pak podávat kortikosteroidy. Pokud je nemoc aktivní, je vhodné je začít aplikovat po porodu co nejdříve.

Adalimumab má podobný placentární přestup jako infliximab. The Organization for Teratology Information Specialists (OTIS) podává zprávu o 33 ženách zařazených do prospektivní studie a o 89 těhotných, kterým byl adalimumab podán. Výskyt spontánních potratů a mrtvě narozených dětí byl podobný jako u kontrol a obecné populace. Výskyt kongenitálních malformací a předčasných porodů se nelišil od kontrol (30).

Pokud se týká infliximabu i adalimumabu, počet spontánních potratů a předčasných porodů a vrozených vývojových vad je podobný jako v obecné populaci. Data jsou srovnatelná s pacientkami s CN bez biologické léčby. Počet potratů a neonatálních komplikací je stejný u infliximabem léčených vs. infliximab naivních (32, 34). Není zvýšené riziko pro nepříznivé ukončení těhotenství (61–63). Údaje o podávání biologické léčby v těhotenství jsou zatím velmi omezené, a teprve budoucnost prokáže její vliv na vývoj dítěte (35).

Tacrolimus

Zařazen do kategorie C. Jsou známé studie u transplantovaných, kdy bylo 68 % normálních porodů živých dětí, 12 % spontánních potratů a 3 % předčasných porodů. Zatím existuje jedna kazuistika u idiopatického střevního zánětu, která nepopisuje negativní vliv na dítě (34).

Thalidomid

Preparát je pochopitelně, po hojně medializovaných tragických následcích jeho podávání těhotným v šedesátých letech 20. století, řazen do kategorie X. Účinkuje proti TNF- α . V těhotenství je dnes přísně kontraindikován (34, 64)!

Přehled léků užívaných v léčbě idiopatických střevních zánětů dle kategorizace FDA ukazuje tabulka 3.

Enterální výživa

Enterální výživa (perorální nutriční doplňky nebo sondová výživa) přidávaná k normální stravě je indikována u podvyživených pacientů s CN nebo UC ke zlepšení stavu výživy. U aktivní CN je enterální výživa terapií první volby, zejména pokud terapie kortikosteroidy není možná. Enterální výživa kombinovaná s medikamentózní léčbou je indikována i u těch, kteří mají zánětlivou stenózu střeva (65–67).

Chirurgické řešení

Pokud není ohrožen život těhotné pacientky, je vhodné řešit situaci konzervativně. Je-li operační řešení nutné, pak nejvhodnější je II. trimestr, ve kterém se obvykle provádí rutinní „neporodnické“ operace – tak jako v obecné populaci (68). I na začátku III. trimestru jsou u non-ISZ pacientek prováděny chirurgické výkony, ale s vyšší mírou výskytu předčasných porodů v pooperačním období (69). Pokud je nutná břišní chirurgická intervence po 32. týdnu těhotenství, zpravidla se začíná provedením císařského řezu. Porod po tomto týdnu těhotenství obvykle zaručuje již velmi dobrou prognózu vývoje dítěte. Usnadní se technika i provedení vlastní operace (menší objem dělohy), zlepší se pooperační průběh hojení u matky a odpadnou rozpaky z hlediska prenatální péče a způsobu vedení porodu (49).

I v těhotenství, v kterémkoliv trimestru, jsou k neodkladnému chirurgickému řešení (ke kolektomii) plně indikovány následující stavy lokalizované v tračníku, které ohrožují život nemocné: toxické megakolon, střevní obstrukce a významné krvácení (68). Valná část kolitid v těhotenství probíhá ale klidně a končí porodem zdravého dítěte.

Indikacemi chirurgického zákroku při postižení tenkého střeva jsou: obstrukce, perforace, krvácení a absces. Dočasná ileostomie je preferována před primární anastomózou. Zákrok není vhodné oddalovat (34)!

Laparoskopie je v průběhu těhotenství velmi dobře snášena (68); musí být ale prováděna erudovaným operátorem.

Těhotenství po proktokolektomii není spojeno s nárůstem komplikací. Jen je zaznamenáváno zvýšení frekvence stolic ve III. trimestru. Porod přirozenou cestou po proktokolektomii je bezpečný (21).

Při těžkém průběhu idiopatických střevních zánětů v těhotenství 83 % pacientek odpoví na i.v. podání kortikosteroidů nebo na cyklosporin A, je tak možné oddálit kolektomii. Léčba by měla být prováděna ve specializovaných perinatologických centrech. Těžké relapsy během těhotenství zvyšují riziko předčasných porodů a nízké porodní váhy dítěte (26).

Souhrnem k chirurgickým výkonům: indikace pro chirurgický výkon u těhotných žen s CN jsou stejné jako u pacientek, které těhotné nejsou. Tedy obstrukce, perforace, krvácení a absces. U těžce nemocných pacientek je větším rizikem pro plod trvání onemocnění než chirurgická intervence (30).

Cíle léčby idiopatických střevních zánětů v těhotenství ukazuje tabulka 4.

SPONTÁNNÍ POTRAT

Spontánní potraty se vyskytují u pacientek s idiopatickými střevními záněty ve 12,2 %, oproti normální populaci, kde je výskyt 9,9%. Potraty jsou častější u nemocných, které mají provedenu střevní resekci před otěhotněním. Délka resekátu a aktivita onemocnění úměrně souvisí se zvýšeným rizikem spontánního potratu (70).

PŘEDČASNÝ POROD

Názory na předčasné porody u nemocných s ISZ se rozcházejí. Jejich původ je vysvětlován vysokou hladinou prostaglandinů během relapsu střevního onemocnění, které způsobují kontrakce hladkého svalstva (74).

Procento předčasných porodů v běžné populaci v České republice je okolo 8 %. Práce, které popisují zvýšené procento předčasných porodů u nemocných s idiopatickými střevními záněty, uvádějí 11,5–14–16 % (75–77).

Proti tomu stojí další práce, které tvrdí, že u těhotných s ISZ není signifikantní zvýšení rizika předčasného porodu, ale ani ektopického těhotenství, spontánních potratů a nízké porodní váhy, a to ani při léčbě 5-aminosalicyláty, kortikosteroidy, azathioprinem, biologickou léčbou ani cyklosporinem (27, 70, 78).

VEDENÍ PORODU

Rozhodnutí o způsobu vedení porodu u ženy s idiopatickým střevním zánětem je vždy závažné. Pokud není porodnická indikace, je primárně indikován císařský řez s ohledem na ochranu análního svěrače. Z hlediska vaginálního porodu je problematická i exacerbace onemocnění v rektu, ať se jedná o proktitidu při UC či CN. Stejně závažné je perianální postižení s abscesy a píštělemi (34, 71–73). CN lehce zvyšuje potřebu císařského řezu (incidence u zdravé populace 15 % u CN 20,9 %). Porod by neměl být veden vaginální cestou u CN s perianálním onemocněním, i když toto je v době těhotenství a období porodu zcela inaktivní. Hrozí dystokie ve II. době porodní s rizikem vážných porodních poranění perinea a anatomie sfinkterového uzávěru konečníku, a to i při preventivně provedené mediolaterální nebo dokonce laterální epiziotomii. Ani použití porodnických kleští nebo vakuumextraktoru nelze nikdy předem vyloučit a při těchto instrumentálních porodech je zvýšená incidence rozsáhlých porodních poranění. Vaginální porod u těhotné s anamnézou idiopatického střevního zánětu by se měl povolit jen u ženy bez projevů prodělaného rektálního a perianálního onemocnění.

Rozhodnutí o způsobu vedení porodu má být přísně individuální a vždy by mělo být výsledkem shody porodníka, gastroenterologa a eventuálně i chirurga (34).

NÍZKÁ PORODNÍ HMOTNOST A PŘEDČASNÝ POROD U TĚHOTNÝCH S IDIOPATICKÝMI STŘEVNÍMI ZÁNĚTY

Nízká porodní hmotnost dítěte přináší špatné kognitivní funkce, poruchy chování a sociální adaptace, zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění a zvýšené riziko dalších chronických onemocnění (4, 78–81). Jiná klinická studie uvedené souvislosti popírá (82). Riziko nízké porodní hmotnosti a předčasného porodu je uváděno častěji u CN (29, 83, 84) než u UC (85).

Nízká porodní hmotnost u dětí matek s ISZ je vysvětlována tím, že je zhoršen nutriční stav matky během relapsu a dlou-

hodobě podávané kortikosteroidy působí negativně na plod (inhibice proteosyntézy) spíše než na matčino onemocnění (24, 86).

MALFORMACE

Idiopatické střevní záněty nejsou spojeny s rizikem kongenitálních malformací (27). Nebylo prokázáno větší riziko pro vznik malformací plodu ani u UC (85, 87) ani u CN (87, 88).

Závěry dánské studie uvádí, že při léčbě azathioprinem a merkaptopurinem je zvýšené riziko kongenitálních malformací, perinatální mortality a předčasných porodů (89).

ŠESTINEDĚLÍ

Období po porodu je obdobím potenciální exacerbace, kdy se uplatní různé vlivy: obnovení kouření, vysazení medikace v období před porodem, změna medikace v období po porodu, hormonální změny, možná infekce *Clostridium difficile* po pobytu v nemocnici, pokles hodnot protizánětlivých cytokinů (IL-10, IL-4, TGFβ), které jsou inhibovány estrogeny v graviditě a vztup prozánětlivých cytokinů (IL-12, TNF-α, INF-γ) (34, 90, 91).

KOJENÍ

Některé studie zjišťují, že kojení má protektivní vliv vůči riziku idiopatického střevního zánětu, riziko vzniku CN se snižuje na 33 % a riziko vzniku UC se snižuje na 23 %. Kojení má vliv na výskyt a tíži mnoha infekčních onemocnění. Vliv by mohlo mít zřejmě i velké znečištění ovzduší v průmyslových oblastech, když se „nečistoty“ dostávají do mléka. Ale další studie vyvrací protektivní vliv kojení u CN a nevyvrací pozitivní působení kojení u UC. Poslední sumarizující práce nedávají jednoznačný závěr týkající se vlivu kojení na vznik idiopatického střevního zánětu. Prolaktin, který je zvýšen během laktace, alteruje produkci cytokinů, čímž má působit protizánětlivě (34, 92–96).

Aminosalicyláty

Aminosalicyláty přestupují do mateřského mléka v minimálních bezvýznamných množstvích. Lze je užívat při kojení, ale objeví-li se u dítěte signifikantní průjem, pak je nutné zastavit kojení nebo podávání léku (34, 35).

Kortikosteroidy

Na užívání kortikosteroidů jsou lehce rozdílné pohledy. Kortikosteroidy pronikají do mateřského mléka a novorozenci tyto látky obtížně ve svém organismu odbourávají, což činí kojení problematickým (23). Kortikosteroidy je možné užívat při kojení, nebyly zaznamenány vedlejší účinky u dětí. Kortikosteroidy přechází do mateřského mléka minimálně, ale doporučuje se nekojit 4 hodiny po požití kortikosteroidů, čímž je minimalizována expozice kojeneho dítěte (97).

Antibiotika

Ciprofloxacin je zatím při kojení neznámou veličinou, přestupuje do mléka, ale data jsou nedostatečná. Je podáván při jeho nezbytnosti a vliv na dítě není známý (34, 98).

Metronidazol

Přechází do mléka, ale nebyly zjištěny žádné reakce ani vedlejší účinky (99).

Azathioprin/6-merkaptopurin

WHO nedoporučuje užívat tyto preparáty během kojení. Působí u dětí potlačení kvetvorby, imunosupresi, hepatitidu a pankreatitidu. I když studiem je prokázán jen minimální přechod do mateřského mléka (100–104). Je potřebné pečlivě zvážit riziko při podávání proti prospěchu. V současnosti nejsou udávány absolutní kontraindikace (34).

Cyklosporin

Je v období kojení kontraindikován pro možnou imunosupresi a neznámý účinek na růst a nejasný vztah ke karcinogeneze (34, 105). Ale koncentrace v kvi kojených je velmi nízká (hladina není terapeutická), je málo prokázáných vedlejších účinků, a tak jsou někteří i přes konvenční zákaz přesvědčeni, že cyklosporin je možné při kojení podávat – a na malých studiích to dokazují (105).

Metotrexát

Je vylučován do mateřského mléka v nízké koncentraci, nižší než 10% hladina, která je v plazmě. Účinek na dítě není známý, předpokládána je dlouhodobá akumulace s pravděpodobnou imunosupresí, neutropenií a neznámým účinkem na růst a karcinogenezi. Je doporučeno nepodávat jej během kojení (34, 106).

Biologická léčba

Pokles hladiny infliximabu u kojených novorozenců ukazuje na přestup placentou, ale nikoliv do mateřského mléka (63).

Aplikace adalimumabu u kojící pacientky s idiopatickým střevním zánětem je závislá na důležitosti podávání pro matku (34, 105, 106).

Přehled léků užívaných pro léčbu idiopatických střevních zánětů při kojení je uveden v tabulce 5.

UKONČENÍ TĚHOTENSTVÍ

Idiopatické střevní záněty nemají nežádoucí účinek na ukončení těhotenství, nejsou jim popisována úmrtí novorozenců.

Častější jsou: předčasné porody (< 37 týden) navýšení 1,87× a nízká porodní váha (< 2500 g) navýšení 2× (4, 78). Prognózu uvádí tabulka 6 a souhrn základních znalostí o idiopatických střevních zánětech a těhotenství tabulka 7.

Tab. 5. Přehled léků užívaných pro léčbu idiopatických střevních zánětů při kojení (dle 34 a 36)

(Pravděpodobně) kompatibilní
adalimumab
infliximab
ciprofloxacin
KS
Pravděpodobně vyvolají u kojených průjem
5-ASA (sulfasalazin, mesalazin)
Potenciálně toxické
metronidazol
tacrolimus
thalidomid (??)
Toxické – kontraindikované
metotrexát
Omezené poznatky – minimální přestup
azathioprin/6-merkaptopurin (6-MP)

GENETIKA

Z genetického hlediska jsou CN a UC typickým příkladem multifaktoriálně podmíněných onemocnění. Znamená to, že na jejich vzniku se podílí množství genů a výsledný klinický projev (fenotyp) je pak výrazně ovlivňován faktory zevního prostředí.

Tab. 6. Prognóza

Je-li střevní zánět inaktivní v době početí – zřejmě nedojde k relapsu. Vyhledka na vzplanutí v těhotenství se neliší od „netěhotných“.
Je-li nemoc aktivní v době koncepce, je 60% šance, že nemoc zůstane aktivní nebo se zhorší.
Je-li inaktivní zánět v těhotenství – nemá vliv na průběh a jeho ukončení.
První výskyt ISZ v těhotenství obvykle bývá v prvních dvou trimestrech.
Kolektomie a ileostomie před těhotenstvím – nemají zásadní vliv na průběh těhotenství.
Většina těhotenství končí porodem zdravého dítěte.
Průběh dalších těhotenství nemusí být stejný.

Tab. 7. Souhrn základních znalostí o idiopatických střevních zánětech a těhotenství

Před početím by ISZ měl být v remisi, je tím zvýšena šance na zdařilý průběh těhotenství.
Aby remise byla udržena, je vhodné pokračovat v dosaďvní udržovací léčbě.
Preparáty 5-ASA představují nízké riziko, zejména při lokálním podávání.
Sulfasalazin má antifolátový účinek – je nutná suplementace kyseliny listové.
Antibiotika lze podávat krátkodobě.
Metronidazol může způsobovat u plodu rozštěpy – proto jej nepodávat.
Ciprofloxacin může být příčinou kostních abnormalit – proto nepodávat.
Při pouchitidě je možností volby amoxicilin/kyselina klavulanová.
Kortikosteroidy je možno aplikovat při vzplanutí, není-li jiná možnost.
Metotrexát je teratogenní, nemá se podávat minimálně 3 měsíce před početím.
Thalidomid je jasně teratogenní, nepodávat 3 měsíce před početím.
Azathioprin/6-merkaptopurin jsou teratogenní u zvířat – možno podávat v pokračování léčby při udržení remise.
Cyklosporin, tacrolimus – aplikovat jen při zcela jasné indikaci.
Infliximab a adalimumab možná aplikace v pokračování léčby při udržení remise.
Dle genetiků není primární indikace k invazivnímu vyšetření (např. odběr plodové vody).
Po celou dobu gravidity je možné ultrazvukové sledování plodu.
Endoskopické vyšetření těhotné ženy není kontraindikováno.
Prospěch léčby převyšuje ve většině potenciální rizika pro plod i kojení.

Tab. 8. Odpovědi na základní otázky

1. Otěhotnět? Ano, ale v klidovém stadiu.
2. Jaký bude průběh? Nepředvídatelný, ale pravděpodobně bezproblémový.
3. Ponechat dlouhodobou léčbu? Ano, ale minimalizovat, ale nikoliv na úkor zhoršení nemoci.
4. Co dělat při relapsu? Intenzivně léčit. Zvážit pečlivě riziko aplikace léku – proti prospěchu z jeho užívání!
5. Vedení porodu? Při postižení rekta, píštělích a aktivitě – císařský řez. Epiziotomie při perianálním onemocnění kontraindikována.
6. Kojení? Ano. Individuálně zvážit škodlivost léků přestupujících do mléka proti výhodám kojení.
7. Ponechat léčbu při kojení? Ano. Ale toxický je metronidazol, metotrexát, cyklosporin a otázkou zůstává azathioprin.

Genetický výzkum je v současnosti zaměřen především na určení tzv. kandidátních genů, které se spolupodílejí na vzniku idiopatického střevního zánětu. Tyto geny jsou lokalizovány pomocí vazebných nebo asociačních studií. Druhá část výzkumu spočívá v určení variant (mutací) v jednotlivých kandidátních genech a především ve snaze stanovit jejich fenotypový efekt. Oba tyto přístupy používají nejnmodernější metody molekulární genetiky. V databázi lidských genů a dědičných onemocnění OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), dostupné na internetu (107, 108), můžeme v současné době nalézt 28 tzv. IBD (Inflammatory bowel disease) lokusů (genů). Toto číslo se však mění a kandidátních genů přibývá.

Jako první z kandidátních genů pro CN byl určen gen *NOD2/CARD1*, dnes tzv. *IBD1* (MIM 605956), který je umístěn na chromozomu 16 a který slouží jako intracelulární receptor v monocitech při detekci bakteriálního muramyl dipeptidu. V následné kaskádě signálů ovlivňuje aktivitu imunitního systému. V genu byly nalezeny tři mutace asociované s CN: mutace L1007fsinsC způsobující posun čtecího rámce a zkrácení výsledného proteinu a missense mutace R702W a G908R, jejichž důsledkem jsou záměny aminokyseliny ve vznikajícím proteinu.

Dále byly stanoveny v chronologickém pořadí geny *SLC22A4 (OCTN1)* a *SLC22A5 (OCTN2)* – dnes jako *IBD5* (MIM 606348), oblast *HLA* (hlavního histokompatibilitního komplexu) – dnes jako *IBD3*. Následovala řada genů kódujících buď interleukiny, nebo jejich receptory; silnou asociaci s oběma chorobami – CN i UC – vykazují například genetické změny v genu pro receptor interleukinu 23 (*IL23R*, MIM 607562, nyní též jako lokus *IBD17*).

Znalost fenotypového efektu jednotlivých změn v genech asociovaných s CN a UC by v budoucnu mohla umožnit predikci klinického vývoje onemocnění, včetně predikce vzniku onemocnění u potomků postižených osob. Zároveň by mohly být vytvořeny předpoklady k cílenější terapii. Protože uvedených 28 kandidátních genů pro idiopatický střevní zánět lze pokládat za geny relativně „malého účinku“. Výsledný klinický obraz choroby je výrazně ovlivněn jednak vlivy zevního prostředí, ale i kompletním genetickým pozadím (background) jedinců. Proto interpretace významu změn (mutací) v genech asociovaných s ISZ naráží na neznalost interakcí mezi nimi samými a na neznalost interakcí s ostatními geny jedince. Významnou negativní roli v interpretaci hrají i rozdíly mezi populacemi. Dosažené výsledky nejsou zatím v praxi použitelné (108, 109).

Zkratky

CN	– Crohnova nemoc
IBD	– Inflammatory bowel disease
ISZ	– idiopatické střevní záněty
OMIM	– Online Mendelian Inheritance in Man
OTIS	– Organization for Teratology Information Specialists
6-MP	– 6-merkaptopurin
UC	– ulcerózní kolitida
WHO	– Světová zdravotnická organizace

LITERATURA

1. Bortoli A, Saibeni S, Tatarella M, Prada A, Beretta L, Rivolta R, Politi P, Ravelli P, Imperiali G, Colombo E, Pera A, Daperno M, Carnovali M, de Franchis R, Vecchi M. Study Group for Inflammatory Bowel Diseases GSMII: Pregnancy before and after the diagnosis of inflammatory bowel diseases: retrospective case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(4): 542–549.
2. Dignass AU, Hartmann F, Sturm A, Stein J. Management of inflammatory bowel diseases during pregnancy. *Dig Dis* 2009; 27(3): 341–346.
3. Mahadevan, U, Sandborn, WJ, Li D-K, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy Outcomes in Women With Inflammatory Bowel Disease: A Large Community-Based Study From Northern California. *Gastroenterology* 2007; 133(4): 1106–1112.
4. Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, Tekis PP. A meta-analysis on the influence inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56: 830–837.
5. Sigmond B, Zeitz M. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Z Gastroenterol* 2009; 47(10): 1069–1074.
6. Cohen RD. *Inflammatory Bowel Dis*. Totowa New Jersey: Humana Press 2003; s. 299.
7. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37: 668–673.
8. Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1998; 114(6): 1143–1150.
9. Cottone M, Orlando A, Viscido A, Calabrese E, Cammà C, Casà A. Review article: prevention of postsurgical relapse and recurrence in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 (Suppl 2): 38–42.
10. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugier L, Gendre JP. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gut* 1999; 45(2): 218–222.
11. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(9): 2394–2400.
12. Ida A, Koyama K. Ulcerative colitis and pregnancy. *Nippon Rinsho* 1999; 57(11): 2603–2607.
13. Alstead EM. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Postgrad Med J* 2002; 78(923): 572.
14. Mayberry JF, Weterman IT. European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group. *Gut* 1986; 27(7): 821–825.
15. Zimmermann EM. Approach to Gastrointestinal Disease in the Female Patients. In: *Textbook of Gastroenterology*. Yamada, T. ed.: Lippincott Williams & Wilkins 1999, s. 1059–1080.
16. Korelitz BI. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Gastroenterol Clin N Amer* 1998; 27(1): 213–224.
17. Heetun ZS, Byrnes C, Neary P, O'Morain C. Review article: Reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(4): 513–533.
18. Hinkes E, Plotkin D. Reversible drug-induced sterility in a patient with acute leukemia. *JAMA* 1973; 223(13): 1490–1491.
19. Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J, Baiocco PJ, Gleim GW. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(3): 684–688.

20. **Suominen JS, Wang Y, Kaipia A, Toppari J.** Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) promotes cell survival during spermatogenesis, and this effect can be blocked by infliximab, a TNF-alpha antagonist. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(5): 629–640.
21. **Cornish JA, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Darzi AW, Paraskevas P, Clark SK, Tekkis PP.** The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(8): 1128–1138.
22. **Pintérová Kolesárová M, Pintér M, Rejchrt S, et al.** Vliv idiopatického střevního zánětu na interval potřebný pro početí pacientek. *Čes Gynek* 2008; 73: 109–112.
23. **Zbořil V, et al.** Imunosupresiva v léčbě idiopatických střevních zánětů. Praha: Grada Publishing 2007; s. 100–112.
24. **Mogadam M, Korelitz BI, Ahmed SW, Dobbins WO 3rd, Baiocco PJ.** The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum. *Am J Gastroenterol* 1981; 75(4): 265–269.
25. **Miller JP.** Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. *J R Soc Med* 1986; 79(4): 221–225.
26. **Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, Present DH, Kornbluth AA.** Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(5): 1203–1209.
27. **Mountfield R, Bampton P, Prosser R, Muller K, Andrews JM.** Fear and Fertility in Inflammatory Bowel Disease: A Mismatch of Perception and Reality Affects Family Planning Decisions. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(5): 720–725.
28. **Sonnenberg A.** Date of birth in the occurrence of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(2): 206–211.
29. **Dominitz JA, Young JC, Boyko EJ.** Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(3): 641–648.
30. **Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al.** The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's Colitis* (2010), doi: 10.1016/j.crohns.2009.09.009.
31. American Gastroenterological Association Institute: American Gastroenterological Association Position Statement on the Use of Gastrointestinal Medications in Pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131: 278–282, 283–311.
32. **Ferrero S, Ragni N.** Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270(2): 79–85.
33. **Mogadam M, Dobbins WO 3rd, Korelitz BI, Ahmed SW.** Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981; 80(1): 72–76.
34. **Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U.** Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(12): 1736–1750.
35. **Brar H, Einarson A.** Effects and treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Can Fam Physician* 2008; 54(7): 981–983.
36. **Habal FM, Hui G, Greenberg GR.** Oral 5-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: safety and clinical course. *Gastroenterology* 1993; 105(4): 1057–1060.
37. **Marteau P, Devaux CB.** Mesalazine during pregnancy. *Lancet* 1994; 344(8938): 1708–1709.
38. **Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lémann M, Cosnes J.** Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(11): 1101–1108.
39. **Trallori G, d'Albasio G, Bardazzi G, Bonanomi AG, Amorosi A, Del Carlo P, Palli D, Galli M, Pacini F.** 5-Aminosalicylic acid in pregnancy: clinical report. *Ital J Gastroenterol* 1994; 26(2): 75–78.
40. **Nørgård B, Puho E, Pedersen L, Czeizel AE, Sørensen HT.** Risk of congenital abnormalities in children born to women with ulcerative colitis: a population-based, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(9): 2006–2010.
41. **Czeizel AE, Rockenbauer M.** A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(3): 322–327.
42. **Czeizel AE, Tóth M.** Birth weight, gestational age and medications during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60(3): 245–249.
43. **Niebyl JR.** Antibiotics and other anti-infective agents in pregnancy and lactation. *Am J Perinatol* 2003; 20(8): 405–414.
44. **Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, Schick B, Bonati M, Moretti M, Lalkin A, Pastuszak A, Koren G.** Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(6): 1336–1339.
45. **Larsen H, Nielsen GL, Schönheyder HC, Olesen C, Sørensen HT.** Birth outcome following maternal use of fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18(3): 259–262.
46. **Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML.** Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology* 1998; 58(1): 2–5.
47. **Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A.** Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004; 18(1): 93–101.
48. **Boulton R, Hamilton M, Lewis A, Walker P, Pounder R.** Fulminant ulcerative colitis in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(6): 931–933.
49. **Kment M, a kol.** Choroby gastrointestinálního traktu v graviditě. Praha: Triton 2003; 58 s.
50. **Gluck JC, Gluck PA.** Asthma controller therapy during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(2): 369–380.
51. **Gluck PA, Gluck JC.** A review of pregnancy outcomes after exposure to orally inhaled or intranasal budesonide. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(7): 1075–1084.
52. **Norjavaara E, de Verdier MG.** Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(4): 736–742.
53. **Källén B, Rydhstroem H, Aberg A.** Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93(3): 392–395.
54. **Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M, Rosenbaum L, Skaros S, Newcomer JR, Kuhlmann RS, Otterson MF, Emmons J, Knox J, Binion DG.** Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(1): 25–28.
55. **Del Campo M, Kosaki K, Bennett FC, Jones KL.** Developmental delay in fetal aminopterin/methotrexate syndrome. *Teratology* 1999; 60(1): 10–12.
56. **Stenson WF, Hanauer SB, Cohen RD.** Inflammatory bowel disease. In: *Textbook of Gastroenterology*. Yamada, T. ed.: Wiley-Blackwell; Oxford: Hoboken 2009; 1386–1472.
57. **Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ.** The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's Disease in Adults. *Amer J Gastroenterol* 2009; 104: www.amjgastro.com.
58. **Angelberger S, Reinisch W, Dejaco C.** Prevention of abortion by ciclosporin treatment of fulminant ulcerative colitis during pregnancy. *Gut* 2006; 55(9): 1364–1365.
59. **Bertschinger P, Himmelmann A, Risti B, Follath F.** Cyclosporine treatment of severe ulcerative colitis during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(2): 330.
60. **Reindl W, Schmid RM, Huber W.** Cyclosporin A treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy: report of two cases. *Gut* 2007; 56(7): 1019.
61. **Coburn LA, Wise PE, Schwartz DA.** The successful use of adalimumab to treat active Crohn's disease of an ileoanal pouch during pregnancy. *Dig Dis Sci* 2006; 51(11): 2045–2047.
62. **Mishkin DS, Van Deirse W, Becker JM, Farraye FA.** Successful use of adalimumab (Humira) for Crohn's disease in pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(8): 827–828.
63. **Hoentjen F, van Bodegraven AA.** Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15(17): 2067–2073.
64. **Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB, Cohen RD, Hanauer SB.** Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. *Gastroenterology* 1999; 117(6): 1271–1277.
65. **Griffiths AM, Ohlsson AP, Herman M, et al.** Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 1056.
66. **Griffiths AM.** Inflammatory bowel disease. *Nutrition* 1998; 14: 788.
67. **ESPEN** Doporučené postupy pro enterální výživu: Gastroenterologie. http://www.nutriciamedical.sk/tiny_mce/jscripts/tiny_mce/plugins/filemanager/files/espen_guidelines.pdf.

68. **Kilpatrick CC, Monga M.** Approach to the acute abdomen in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34(3): 389–402.
69. **Upadhyay A, Stanten S, Kazantsev G, Horoupiian R, Stanten A.** Laparoscopic management of a nonobstetric emergency in the third trimester of pregnancy. *Surg Endosc* 2007; 21(8): 1344–1348.
70. **Katz JA.** Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20(4): 328–332.
71. **Mottet C, Juillerat P, Gonvers JJ, Froehlich F, Burnand B, Vader JP, Michetti P, Felley C.** Pregnancy and Crohn's disease. *Digestion* 2005; 71(1): 54–61.
72. **Guessous I, Juillerat P, Pittet V, Froehlich F, Burnand B, Mottet C, Felley C, Michetti P, Vader JP.** Evaluating appropriateness of treatment for Crohn's disease: feasibility of an explicit approach. *Digestion* 2007; 75(1): 46–52.
73. **Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF.** Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(11): 1918–1922.
74. **Gould SR, Brash AR, Conolly ME, Lennard-Jones JE.** Studies of prostaglandins and sulphasalazine in ulcerative colitis. *Prostaglandins Med* 1981; 6(2): 165–182.
75. **Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS.** Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 99(4): 987–994.
76. **Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD.** Risk factors for early pregnancy loss. *Epidemiology* 1990; 1(5): 382–385.
77. **Morales LS, Staiger D, Horbar JD, Carpenter J, Kenny M, Geppert J, Rogowski J.** Mortality among very low-birthweight infants in hospitals serving minority populations. *Am J Public Health* 2005; 95(12): 2206–2212.
78. **Fedorkow DM, Persaud D, Nimrod CA.** Inflammatory bowel disease: a controlled study of late pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160(4): 998–1001.
79. **Larzilliere I, Beau P.** Chronic inflammatory bowel disease and pregnancy. Case control study *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22(12): 1056–1060.
80. **Kornfeld D, Cnattingius S, Ekblom A.** Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease – a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(4): 942–946.
81. **Elbaz G, Fich A, Levy A, Holcberg G, Sheiner E.** Inflammatory bowel disease and preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90(3): 193–197.
82. **Ubiña-Aznar E, De Sola-Earle C, Rivera-Irigoien R, Fernández-Moreno N, Vera-Rivero F, Fernández-Pérez F, Navarro-Jarabo JM, García-Fernández G, Moreno-Mejías P, Pérez-Aisa A, Perea-Milla E.** Crohn's disease and pregnancy. A descriptive and retrospective study. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29(5): 277–280.
83. **Fonager K, Sørensen HT, Olsen J, Dahlerup JF, Rasmussen SN.** Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(12): 2426–2430.
84. **Moser MA, Okun NB, Mayes DC, Bailey RJ.** Crohn's disease, pregnancy, and birth weight. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(4): 1021–1026.
85. **Nørgård B, Puho E, Pedersen L, Czeizel AE, Sørensen HT.** Risk of congenital abnormalities in children born to women with ulcerative colitis: a population-based, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(9): 2006–2010.
86. **Reinisch JM, Simon NG, Karow WG, Gandelman R.** Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science* 1978; 202(4366): 436–438.
87. **Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S.** Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18(6): 735–742.
88. **Nørgård B, Fonager K, Pedersen L, Jacobsen BA, Sørensen HT.** Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut* 2003; 52(2): 243–247.
89. **Nørgård B, Pedersen L, Fonager K, Rasmussen SN, Sørensen HT.** Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(6): 827–834.
90. **Østensen M, Sicher P, Förger F, Villiger PM.** Activation markers of peripheral blood mononuclear cells in late pregnancy and after delivery: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(2): 318–320.
91. **Østensen M, Förger F, Nelson JL, Schuhmacher A, Heibisch G, Villiger PM.** Pregnancy in patients with rheumatic disease: anti-inflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(6): 839–844.
92. **Jantcho P, Turck D, Baldé M, Gower-Rousseau C.** Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: results of a pediatric, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(2): 485–486.
93. **Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S.** Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with metaanalysis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1342–1352.
94. **Baron S, Turck D, Leplat C, et al.** Environmental risk factors in pediatric inflammatory bowel diseases: a population-based case-control study. *Gut* 2005; 54: 357–363.
95. **Farrukh A, Mayberry JF.** Breastfeeding and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14 (Suppl 2): 39–40.
96. **Sodhi A, Tripathi A.** Prolactin induced production of cytokines in macrophages involves Ca⁺⁺ and p42/44 MAP kinase signaling pathway. *Growth Factors* 2008; 26(4): 212–219.
97. **Ost L, Wettrell G, Björkhem I, Rane A.** Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr* 1985; 106(6): 1008–1011.
98. **Physician Desk Reference, Thomson Health Care Inc, NJ 2008 (www.PDR.net).**
99. **Heisterberg L, Branebjerg PE.** Blood and milk concentrations of metronidazole in mothers and infants. *J Perinat Med* 1983; 11(2): 114–120.
100. **Moretti ME, Verjee Z, Ito S, Koren G.** Breast-feeding during maternal use of azathioprine. *Ann Pharmacother* 2006; 40(12): 2269–2272.
101. **Gardiner SJ, Geary RB, Roberts RL, Zhang M, Barclay ML, Begg EJ.** Exposure to thiopurine drugs through breast milk is low based on metabolite concentrations in mother-infant pairs. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62(4): 453–456.
102. **Gardiner SJ, Geary RB, Barclay ML, Begg EJ.** Two cases of thiopurine methyltransferase (TPMT) deficiency – a lucky save and a near miss with azathioprine. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62(4): 473–476.
103. **Sau A, Clarke S, Bass J, Kaiser A, Marinaki A, Nelson-Piercy C.** Azathioprine and breastfeeding: is it safe? *Br J Obstet Gynecol* 2007; 114(4): 498–501.
104. **American Academy Ped Committee on Drugs. Pediatrics** 2001; 108: 776–789.
105. **Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, Sauve RS, Woolgar MJ, Taddio A, Verjee Z, Giesbrecht E, Koren G, Ito S.** Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation* 2003; 75(12): 2144–2146.
106. **Mikhailov TA, Furner SE.** Breastfeeding and genetic factors in the etiology of inflammatory bowel disease in children. *World J Gastroenterol* 2009; 15(3): 270–279. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>
107. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>
108. **Zhang H, Massey D, Tremelling M, Parkes M.** Genetics of inflammatory bowel disease: clues to pathogenesis. *Review. Br Med Bull* 2008; 87: 17–30.

Vyšetření kondenzátu vydechovaného vzduchu u cystické fibrózy

Libor Fila, Jaromír Musil

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Pneumologická klinika FN Motol

SOUHRN

Vyšetření kondenzátu vydechovaného vzduchu v současnosti patří u řady plicních chorob k experimentálním metodám, kde se podílí na studiu patofyziologie onemocnění a je hodnocen přínos k diagnostice a k monitorování odpovědi na léčebné zásahy. U cystické fibrózy byla v kondenzátu vydechovaného vzduchu studována řada biomarkerů zánětu a oxidačního stresu. Za perspektivní se jeví vyšetření pH kondenzátu vydechovaného vzduchu jako biomarkeru zánětlivé acidifikace dýchacích cest, včetně hodnocení odpovědi na antibiotickou léčbu plicní exacerbace, a to vzhledem k možnosti prakticky okamžitě dostupného výsledku. Z dalších biomarkerů jde především o 8-isoprostan a 3-nitrotyrozin jako markery oxidačního stresu, u nichž je navíc prokazována negativní korelace s plicními funkcemi, a leukotrien B4 jako marker neutrofilního zánětu. Mezi vhodné biomarkery oxidačního stresu u cystické fibrózy na rozdíl od jiných plicních chorob nepatří peroxid vodíku, a to vzhledem k přítomnosti glutathionperoxidázy a redukováných tiolů nacházených ve sputu nemocných s cystickou fibrózou v nadbytku. Stejně tak u cystické fibrózy selhaly pokusy detekovat v kondenzátu vydechovaného vzduchu bakteriální DNA. Přes uvedené pokroky však vyšetření kondenzátu vydechovaného vzduchu zůstává výzkumnou metodou a nenašlo dosud uplatnění v klinické praxi.

Klíčová slova: cystická fibróza, kondenzát vydechovaného vzduchu, patofyziologie, diagnostika, léčba.

SUMMARY

Fila L, Musil J. Examination of exhaled breath condensate in cystic fibrosis

Examination of exhaled breath condensate belongs to experimental methods that are used in many pulmonary diseases and it can take part in the study of their pathophysiology. Its contribution to diagnostics and to monitoring of response to treatment is also evaluated. Many biomarkers of inflammation and oxidative stress were studied in exhaled breath condensate in cystic fibrosis. Examination of pH of exhaled breath condensate is considered to be useful in evaluation of inflammatory acidification of airways, together with evaluation of response to antibiotic treatment of pulmonary exacerbation, due to immediately accessible result. Other important biomarkers include 8-isoprostane and 3-nitrotyrosine as markers of oxidative stress (both with negative correlation with pulmonary function) and leukotriene B4 as marker of neutrophilic inflammation. Opposite to other pulmonary diseases, hydrogen peroxide does not belong to useful markers of oxidative stress in cystic fibrosis, due to abundant reduced thiols and glutathione peroxidase in sputum of these patients. Attempts to detect bacterial DNA in exhaled breath condensate in cystic fibrosis also failed. In spite of mentioned progress, examination of exhaled breath condensate remains a research method and it has not been introduced into clinical practice.

Key words: cystic fibrosis, exhaled breath condensate, pathophysiology, diagnostics, therapy.

Fi.

Čas Lék čes 2010; 148: 173–177

ÚVOD

Cystická fibróza (CF) je vrozené onemocnění vyvolané mutacemi genu pro transmembránový regulátor vodivosti (CFTR). Dysfunkce CFTR vede k poruše mukociliární clearance, chronické bakteriální infekci a neutrofilnímu zánětu dýchacích cest s rozvojem bronchiektazií a obstrukční ventilační poruchy (1). Na patogenезi CF se podílí rovněž porucha metabolismu oxidu dusnatého (NO) a polynenasycených mastných kyselin (PUFA) (2, 3).

Hodnotit tíži plicního postižení je možné řadou metod lišících se mírou invazivity. K neinvazivním metodám patří vyšetřování biomarkerů ve vydechovaném vzduchu a v kondenzátu vydechovaného vzduchu (KVV) (4). Potenciál využití vyšetření KVV u CF je v možnosti studovat patofyziologii nemoci, v hodnocení tíže zánětu a oxidačního stresu, v diagnostice (diferenciální diagnostika chronických plicních chorob, přítomnost plicních exacerbací) a v monitorování odpovědi na léčebné zásahy (5, 6). Přehled biomarkerů studovaných u CF je uveden v tabulce 1.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Libor Fila
Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
fax: +420 224 436 620, e-mail: libor_fila@seznam.cz

Tab. 1. Přehled biomarkerů vyšetřovaných v kondenzátu vydechaného vzduchu u cystické fibrózy (dle 6)

Objem, iontové složení a pH	objem, Na, K, Cl, Ca, Zn, pH
Metabolity NO	nitrity, nitráty, nitrotyrozin, nitrozotoly
Metabolity kyseliny arachidonové	8-isoprostan, leukotrien B4, prostaglandin E2
Cytokiny	interleukin 6, interleukin 8, interferon- γ
Purinové deriváty	adenosin, adenosinmonofosfát, adenosintrifosfát
Ostatní	peroxid vodíku, matrixová metaloproteináza 9, tkáňový inhibitor metaloproteináz 1, kyselina deoxyribonukleová

OBJEM, IONTOVÉ SLOŽENÍ A pH KONDENZÁTU VYDECHOVANÉHO VZDUCHU U CYSTICKÉ FIBRÓZY

U pacientů s CF je produkce KVV vyšší než u kontrol – 6,1 vs. 5,3 ml/h. ($p < 0,02$). KVV u nemocných s CF obsahuje signifikantně více kalia – 15,3 vs. 3,0 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$) a zinku – 3,2 vs. 1,7 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,02$). Nesignifikantně vyšší jsou koncentrace natria – 26,9 vs. 14,1 $\mu\text{mol/l}$, kalcia – 13,1 vs. 6,5 $\mu\text{mol/l}$, a chloridů – 24,2 vs. 16,8 $\mu\text{mol/l}$ (7).

Intenzivně byla studována problematika pH KVV. Stanovení pH v KVV je možné dvojím způsobem, a to jednak s využitím deaerace, jednak bez ní. Deaerace znamená odstranění plynných komponent (především o CO_2 a NH_3) ze vzorku KVV bezprostředně po odběru za pomoci probublávání argonem. To umožňuje delší skladování vzorku beze změny pH. Pokud není deaerace použita, je žádoucí vyšetření v co nejkratší době. V posledních letech je doporučováno deaeraci využívat (8). Vzhledem k možnosti vyšetření pH bezprostředně po odběru KVV jde o jeden z mála biomarkerů, jejichž výsledek je dostupný prakticky okamžitě.

U CF je prokazováno ve stabilní fázi nemoci pokles pH oproti kontrolám. Bez využití deaerace jde o hodnoty 5,88 vs. 6,15 ($p < 0,02$), 5,77 vs. 6,08 ($p < 0,01$), resp. 5,48 vs. 6,11 ($p = 0,01$) (9–11), s využitím deaerace pak 7,23 vs. 7,85 ($p < 0,001$) (12). V období plicní exacerbace pH KVV dále klesá, bez využití deaerace na hodnoty 5,32 vs. 5,88 ($p = 0,001$), resp. 5,30 vs. 5,77 ($p < 0,02$) (9, 10), s využitím deaerace pak na 7,12 vs. 7,31 ($p < 0,0001$) (12). Po antibiotické léčbě plicní exacerbace lze prokázat vzestup pH KVV – 5,71 vs. 5,27 ($p < 0,05$) (9), stejně tak dochází k vzestupu pH KVV po léčbě inhalačními kortikoidy ve stabilní fázi nemoci – 6,17 vs. 5,48 ($p < 0,01$) (11).

Pokles pH KVV je u CF dán jednak zánětlivou acidifikací periciliární tekutiny, jednak poruchou transportu bikarbonátů při dysfunkci CFTR. Zánětlivá acidifikace periciliární tekutiny má za následek další snížení aktivity ciliárních buněk a antibakteriálních defenzinů a rovněž další zvýšení viskozity hlehu a vazby bakterií na mucin. Tím se podílí na patogenezi plicního postižení u CF (9).

METABOLITY NO V KONDENZÁTU VYDECHOVANÉHO VZDUCHU U CYSTICKÉ FIBRÓZY

Nemocní s CF mají podobně jako nemocní s primární ciliární dyskinezi nižší obsah NO ve vydechaném vzduchu (FeNO). Nižší FeNO je u CF z důvodu nižší produkce, vyššího oxidativního metabolismu vlivem zánětu a rovněž vlivem bakteriálních reduktáz u nemocných kolonizovaných *Pseudomonas aeruginosa*. Vzhledem k biologickým úlohám NO v dýchacím ústrojí (stimulace mukociliární clearance, bronchodilatace, antibakteriální účinky a inhibice epitelálního natriového kanálu) tak porucha metabolismu NO ovlivňuje patogenezi plicního onemocnění u CF (2).

V KVV byly u CF studovány tyto metabolity NO: nitrity, nit-

ráty, 3-nitrotyrozin (NO-Tyr) a nitrozotoly (R-SNO). Koncentrace NO_2^- v KVV u CF ve stabilní fázi plicního onemocnění jsou ve srovnání s kontrolami vyšší nebo stejné – 1,46 vs. 0,45 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,01$), resp. 3,9 vs. 3,2 $\mu\text{mol/l}$ ($p > 0,05$) (13, 14). Naproti tomu jsou koncentrace NO_3^- oproti kontrolám snižené – 4,2 vs. 16,0 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,01$), resp. 7,3 vs. 39,5 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$) (7, 11). Během léčby inhalačními kortikoidy ve stabilní fázi plicního onemocnění se koncentrace NO_3^- v KVV signifikantně zvyšuje – 20,9 vs. 7,3 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$) (11). Koncentrace NO-Tyr v KVV je u CF ve stabilní fázi vyšší oproti kontrolám – 25,3 vs. 6,3 ng/ml ($p < 0,0001$), negativně koreluje s hodnotou usilovně vydechnutého objemu na první sekundu (FEV_1), $r = -0,70$ ($p < 0,0001$) a léčba inhalačními kortikoidy na ni nemá vliv – 25,5 vs. 24,2 ng/ml ($p > 0,05$) (13). Stejně tak jsou zvýšené koncentrace R-SNO – 0,35 vs. 0,11 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,01$) (14).

Při hodnocení uvedených nálezů je třeba vzít v potaz dvě pro CF důležité skutečnosti. Jednak bakteriální kolonizaci horních cest dýchacích (především orofaryngu) a její příspěvek ke koncentraci NO_2^- v KVV (15), jednak retenci NO a jeho metabolitů v sekretech dolních cest dýchacích (16). To alespoň z části vysvětluje vyšší koncentrace NO_2^- v KVV u CF, na nichž se kromě oxidace NO podílí i redukce NO_3^- bakteriálními reduktázami. Ty jsou odpovědné za redukci NO a jeho metabolitů až na amoniak, jehož obsah ve sputu pacientů s kolonizací *P. aeruginosa* je zvýšený (ve formě amonného kationu) (17). NO-Tyr je produktem reakce peroxinitritu (vzniklého reakcí NO a superoxidu) a tyrozinových zbytků v peptidech. Je tak jedním z markerů oxidačního stresu, který je více vyjádřen v pokročilejších stádiích plicního onemocnění a jeho negativní korelace s hodnotou FEV_1 je tak v souladu s naopak pozitivní korelací FeNO a hodnoty FEV_1 , $r = 0,64$ ($p < 0,02$) (10). Rovněž zvýšené koncentrace R-SNO svědčí spíše proti výraznější snížené produkci NO a podílí se na nich pravděpodobně i zvýšený obsah redukováných tiolů v respiračních sekretech nemocných s CF (18).

METABOLITY KYSELINY ARACHIDONOVÉ V KONDENZÁTU VYDECHOVANÉHO VZDUCHU U CYSTICKÉ FIBRÓZY

Z metabolitů kyseliny arachidonové (ARA) byly v KVV u CF studovány zejména 8-izoprostan (IP), leukotrien (LT) B4 a prostaglandin (PG) E2.

Koncentrace 8-IP je u stabilní fáze CF vyšší oproti kontrolám – 42,7 vs. 15,2 pg/ml ($p < 0,01$), resp. 30,5 vs. 15,5 pg/ml ($p < 0,001$) (19, 20), negativně koreluje s hodnotou FEV_1 , $r = -0,61$ ($p < 0,01$) (19) a dále stoupá při plicní exacerbaci – 47,5 vs. 30,5 pg/ml ($p < 0,001$) (20). 8-IP je produktem neenzymatické oxidace ARA, a slouží tak jako biomarker oxidačního stresu. Negativní korelace s hodnotou FEV_1 je analogická korelaci uvedeně výše u NO-Tyr.

Koncentrace LTB4 jsou u stabilní fáze CF vyšší ve srovnání s kontrolami – 35,9 vs. 6,8 pg/ml ($p < 0,0001$), negativně korelují s pH KVV, $r = -0,5$ ($p < 0,01$), a dále stoupají při plicní exacerbaci – 47,8 vs. 24,2 pg/ml ($p < 0,001$) (12). Ve stabilní

Tab. 2. Přehled nálezů u jednotlivých biomarkerů v kondenzátu vydechovaného vzduchu u cystické fibrózy

Marker	Stabilní fáze	Plicní exacerbace	Vliv léčby antibiotiky při plicní exacerbaci	Korelace markeru s hodnotou FEV ₁	Citační odkaz
pH	↓	↓↓	vzestup		(9, 10, 12)
NO ₂ ⁻	↔/↑				(13, 14)
NO ₃ ⁻	↓				(7, 11)
NO-Tyr	↑			negativní	(13)
R-SNO	↑				(14)
8-IP	↑	↑↑		negativní	(19, 20)
LTB4	↑	↑↑	pokles		(12, 21)
PGE2	↑	↑↑			(20)
IL-8	↑*				(23)
IL-6	↑*	↑↑	pokles		(21)
IFN-γ	↑				(24)
ATP	↑		pokles		(25)
AMP	↔ [§]		pokles [§]		(26)
Ado	↔ [§]		pokles [§]		(26)
H ₂ O ₂	↔		pokles		(27, 28)
MMP-9	↑			negativní	(29)
TIMP-1	↔				(29)

*vyšší u stabilní CF s kolonizací *P. aeruginosa* oproti nekolonizovaným. [§]poměr koncentrací AMP a urey, resp. Ado a urey. Ve srovnání s kontrolami: ↔ beze změny, ↓ nižší, ↑ vyšší. Ve srovnání se stabilní fází: ↓↓ nižší, ↑↑ vyšší. Zkratky: viz seznam zkratk

fázi CF jsou pak koncentrace LTB4 vyšší u nemocných s kolonizací *P. aeruginosa* než bez ní – 34,3 vs. 18,3 pg/ml ($p < 0,01$) a v případě plicní exacerbace klesají po antibiotické léčbě – 31,1 vs. 18,8 pg/ml ($p < 0,01$) (21). LTB4 je jako důležitý chemotaktický mediátor neutrofilních leukocytů u CF pochopitelně v popředí zájmu. Probíhají studie s cílem zmírnit projevy onemocnění pomocí suplementace n-3 PUFA jako prekurzory biologicky méně aktivního LTB5. Podávání n-3 kyseliny eikosapentaenové a kyseliny dokosahexaenové (PUFA) v dávce odpovídající 1,3 % kalorického příjmu po dobu šesti týdnů vedlo k nesignifikantnímu poklesu koncentrace LTB4 v KVV – 120,5 vs. 173,0 pg/ml, provázenému vzestupem pH KVV – 6,32 vs. 6,08 ($p < 0,05$), avšak bez ovlivnění plicních funkcí a systémových zánětlivých parametrů (22).

Rovněž koncentrace PGE2 je u stabilní fáze CF vyšší oproti kontrolám – 72,0 vs. 41,0 pg/ml ($p < 0,001$) a dále stoupá při plicní exacerbaci – 83,0 vs. 72,0 ($p < 0,001$) (20). PGE2 je u CF využíván jako marker zánětlivé aktivity cyklooxygenázy.

CYKOKINY V KONDENZÁTU VYDECHOVANÉHO VZDUCHU U CYSTICKÉ FIBRÓZY

Studovány byly především interleukin (IL) 8 a IL-6 a dále interferon (IFN) γ . Koncentrace IL-8 v KVV je u stabilní CF oproti kontrolám vyšší – 0,45 vs. 0,34 pg/ml ($p < 0,05$), navíc je vyšší u kolonizovaných *P. aeruginosa* než u nemocných bez kolonizace tímto patogenem – 0,73 vs. 0,45 pg/ml ($p < 0,05$) a pozitivně koreluje s koncentrací LTB4, $r = 0,40$ ($p < 0,05$) (23). IL-8 je stejně jako LTB4 důležitý chemotaktický

mediátor neutrofilů, proto je jejich vzájemná korelace pochopitelná, a IL 8 může být rovněž zodpovědný za neuspokojivé výsledky léčby n-3 PUFA u CF.

Obdobně jako u IL-8 je i u IL-6 koncentrace vyšší u stabilní CF v KVV ve srovnání s kontrolami – 8,7 vs. 2,6 pg/ml ($p < 0,0001$) a u nemocných s kolonizací *P. aeruginosa* oproti nekolonizovaným – 9,3 vs. 6,9 pg/ml ($p < 0,01$). Po antibiotické léčbě plicní exacerbace koncentrace IL-6 klesá – 6,4 vs. 9,5 pg/ml ($p < 0,01$) (21). Koncentrace IFN- γ v KVV je u stabilní CF vyšší ve srovnání s kontrolami – 3,3 vs. 2,2 pg/ml ($p < 0,05$) a současné vyšetření koncentrací IFN- γ , IP a NO₂⁻ v KVV určuje diagnózu CF se 78% senzitivitou, 83% specifivitou a AUC 0,906 ($p < 0,001$) (24). IL-6 i IFN- γ (jako jeden z markerů T_H1 imunitní odpovědi) jsou prozánětlivé cytokiny a jejich zvýšení odráží lokální zánětlivou aktivitu v dolních cestách dýchacích, u kolonizovaných *P. aeruginosa* navíc i vyšší prozánětlivý potenciál tohoto patogenu (při vyšetření IL-6 a IL-8).

PURINOVÉ DERIVÁTY V KONDENZÁTU VYDECHOVANÉHO VZDUCHU U CYSTICKÉ FIBRÓZY

Mezi purinové deriváty vyšetřované v KVV u CF patří adenosin (Ado), adenosinmonofosfát (AMP) a adenosintrifosfát (ATP). Koncentrace ATP v KVV je u stabilní CF vyšší než u kontrol ($p < 0,05$) a klesá při antibiotické léčbě plicní exacerbace ($p < 0,02$). V tekutině získané bronchoalveolární laváží koreluje koncentrace ATP i AMP pozitivně se zastoupením neutrofilních granulocytů a dále negativně koreluje poměry koncentrací ATP/Ado i AMP/Ado s hodnotou FEV₁ (25). Poměr koncentrací AMP/urea v KVV je u stabilní CF vyšší

než u kontrol – 1,3 vs. 0,75 ($p < 0,05$), kdežto zvýšení poměru koncentrací Ado/urea v KVV u stabilní CF oproti kontrolám – 1,0 vs. 0,4 statistické významnosti nedosahuje ($p > 0,05$). Po antibiotické léčbě plicní exacerbace byla zjištěna negativní korelace mezi vzestupem FEV₁ a změnou poměrů koncentrací AMP/urea, $r = -0,53$ ($p < 0,01$) i Ado/urea, $r = -0,55$ ($p < 0,01$) v KVV (26). V této práci byla urea využívána jako marker diluce KVV.

Význam purinerní signalizace u nemocných CF se týká jednak zvýšení mukociliární clearance (vazba ATP na nukleotidový P2Y₂ receptor), jednak chemotaxe neutrofilních granulocytů (vazba Ado na adenosinový A3 receptor).

OSTATNÍ BIOMARKERY V KONDENZÁTU VYDECHOVANÉHO VZDUCHU U CYSTICKÉ FIBRÓZY

Z dalších biomarkerů byly v KVV u CF vyšetřovány H₂O₂, matrixová metaloproteináza (MMP) 9, tkáňový inhibitor metaloproteináz (TIMP) 1 a rovněž kyselina deoxyribonukleová (DNA).

H₂O₂ je dalším z biomarkerů oxidačního stresu v KVV a lze jej v současnosti stanovit v KVV on-line pomocí přístroje ECoCheck (VIASYS Healthcare GmbH, SRN). U stabilní CF však nejsou koncentrace H₂O₂ v KVV oproti kontrolám zvýšené – 0,97 vs. 1,11 $\mu\text{mol/l}$ ($p > 0,05$) (27), nicméně při antibiotické léčbě plicní exacerbace klesají – 0,12 vs. 0,28 mol/l ($p < 0,01$) (28). Důvodem pro obdobné koncentrace H₂O₂ v KVV u stabilní CF jako u kontrol jsou antioxidační vlastnosti sekretů dolních dýchacích cest nemocných s CF, a to vzhledem k dostatečnému množství redukováných tiolů a glutati-onperoxidázy (18). H₂O₂ tak není vhodným biomarkerem oxidačního stresu u CF.

Nejnovejší výzkumy se týkají MMP-9 v KVV u stabilní CF, kde jsou hladiny vyšší než u kontrol – 48,9 vs. 30,0 ng/ml ($p < 0,05$). Hodnoty MMP-9 u nemocných s bronchiektaziemi různého původu (při CF i z dalších příčin) negativně korelují s hodnotou FEV₁, $r = -0,79$ ($p < 0,001$). Hodnoty TIMP-1 v KVV se u nemocných s CF a kontrol signifikantně nelišily (23,2 vs. 20,1 ng/ml) (29). Autoři této práce považují vyšetření MMP-9 v KVV za potenciální marker tkáňového poškození dýchacích cest u nemocných s bronchiektaziemi.

Dále byla snaha zjišťovat patogeny v dolních dýchacích cestách nemocných s CF pomocí detekce jejich DNA v KVV. Na rozdíl od nemocných s bronhogenním karcinomem, kde lze v KVV detekovat mutace onkogenů (30), nebyla snaha detekovat DNA *P. aeruginosa* a *Burkholderia cepacia* pomocí polymerázové řetězové reakce úspěšná. U nemocných, kteří neodkašlávají, je tak nutno využívat invazivnější metody (indukované sputum nebo bronchoskopie) k získávání materiálu z dolních cest dýchacích (31).

ZÁVĚR

Přehled nálezů při vyšetření jednotlivých biomarkerů KVV ve vztahu k CF je uveden v tabulce 2.

Za nejperspektivnější lze pro klinické využití u CF považovat vyšetření pH KVV jako ukazatele zánětlivé acidifikace dolních cest dýchacích vzhledem k okamžité dostupnosti výsledku, např. ke kontrole účinnosti antibiotické léčby plicní exacerbace. Z dalších biomarkerů lze za perspektivní považovat 8-IP a NO-Tyr jako markery oxidačního stresu (v obou případech s prokázanými korelacemi s plicními funkcemi) a LTb4 jako marker zánětu, avšak s výsledky dostupnými s různě velkým časovým odstupem. V současnosti tedy zůstává vyšetření KVV u CF experimentálním postupem. Množství poznatků získaných díky vyšetření KVV u CF však narůstá, podobně jako je tomu i u dalších chronických plicních chorob, např. bronchiálního astmatu či chronické

obstrukční plicní nemoci, u kterých již byly přehledové články v české odborné literatuře publikovány (32).

Zkratky

Ado	– adenosin
AMP	– adenosinmonofosfát
ARA	– kyselina arachidonová
ATP	– adenosintrifosfát
CF	– cystická fibróza
CFTR	– transmembránový regulátor vodivosti
DNA	– kyselina deoxyribonukleová
FEV ₁	– silovně vydechnutý objem za první sekundu
FeNO	– koncentrace oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu
IFN	– interferon
IL	– interleukin
IP	– izoprostan
KVV	– kondenzát vydechovaného vzduchu
LT	– leukotrien
MMP	– matrixová metaloproteináza
NO-Tyr	– 3-nitrotyrozin
PG	– prostaglandin
PUFA	– polynenasycené mastné kyseliny
R-SNO	– nitrozotiol
TIMP	– tkáňový inhibitor metaloproteináz

LITERATURA

1. **Boucher RC.** New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J* 2004; 23: 146–158.
2. **de Winter-de Groot KM, van der Ent CK.** Nitric oxide in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005; 4 (Suppl 2): 25–29.
3. **Freedman SD, Blanco PG, Zaman MM, et al.** Association of cystic fibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 560–569.
4. **Kharitonov SA, Barnes PJ.** Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1693–1722.
5. **Srbová M, Wilhelm J.** Markery obsažené ve vydechovaném vzduchu při plicních onemocněních. *Čas Lék čes* 2003; 142: 140–143.
6. **Montuschi P.** Analysis of exhaled breath condensate in respiratory medicine: methodological aspects and potential clinical applications. *Ther Adv Respir Dis* 2007; 1: 5–23.
7. **Griese M, Noss J, Schramel P.** Elemental and ion composition of exhaled air condensate in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2003; 2: 136–142.
8. **Horváth I, Hunt J, Barnes PJ, et al.** ATS/ERS Task Force on Exhaled Breath Condensate. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J* 2005; 26: 523–548.
9. **Tate S, MacGregor G, Davis M, et al.** Airways in cystic fibrosis are acidified: detection by exhaled breath condensate. *Thorax* 2002; 57: 926–929.
10. **Ojoo JC, Mulrennan SA, Kastelik JA, et al.** Exhaled breath condensate pH and exhaled nitric oxide in allergic asthma and in cystic fibrosis. *Thorax* 2005; 60: 22–26.
11. **Fila L, Musil J, Valentová Bartáková L, et al.** Vliv terapie inhalačními kortikosteroidy na složení kondenzátu vydechovaného vzduchu u nemocných s cystickou fibrózou. *Stud Pneumol Phthisiol* 2008; 68: 6–9.
12. **Carpagnano GE, Barnes PJ, Francis J, et al.** Breath condensate pH in children with cystic fibrosis and asthma: a new noninvasive marker of airway inflammation? *Chest* 2004; 125: 2005–2010.
13. **Balint B, Kharitonov SA, Hanazawa T, et al.** Increased nitrotyrosine in exhaled breath condensate in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 17: 1201–1207.
14. **Corradi M, Montuschi P, Donnelly LE, et al.** Increased nitrosothiols in exhaled breath condensate in inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 854–858.
15. **Martens H, Tornberg DC, Weitzberg E, et al.** Origin of nitrite and nitrate in nasal and exhaled breath condensate and relation to nitric oxide formation. *Thorax* 2005; 60: 219–225.
16. **Grasemann H, Ioannidis I, Tomkiewicz RP, et al.** Nitric oxide metabolites in cystic fibrosis lung disease. *Arch Dis Child* 1998; 78: 49–53.

17. **Gaston B, Ratjen F, Vaughan JW, et al.** Nitrogen redox balance in the cystic fibrosis airway: effects of antipseudomonal therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 387–390.
18. **Dauletbaev N, Rickmann J, Viel K, et al.** Antioxidant properties of cystic fibrosis sputum. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: L903–L909.
19. **Montuschi P, Kharitonov SA, Ciabattoni G, et al.** Exhaled 8-isoprostane as a new non-invasive biomarker of oxidative stress in cystic fibrosis. *Thorax* 2000; 55: 205–209.
20. **Lucidi V, Ciabattoni G, Bella S, et al.** Exhaled 8-isoprostane and prostaglandin E(2) in patients with stable and unstable cystic fibrosis. *Free Radic Biol Med* 2008; 45: 913–919.
21. **Carpagnano GE, Barnes PJ, Geddes DM, et al.** Increased leukotriene B4 and interleukin-6 in exhaled breath condensate in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1109–1112.
22. **Fila L, Brázová J, Musil J.** Vliv suplementace n-3 polynenasycenými mastnými kyselinami na složení kondenzátu vydechovaného vzduchu u nemocných s cystickou fibrózou. *Stud Pneumol Phtiseol* 2009; 69: 216–220.
23. **Bodini A, D'Orazio C, Peroni D, et al.** Biomarkers of neutrophilic inflammation in exhaled air of cystic fibrosis children with bacterial airway infections. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 494–499.
24. **Robroeks CM, Rosias PP, van Vliet D, et al.** Biomarkers in exhaled breath condensate indicate presence and severity of cystic fibrosis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 652–659.
25. **Esther CR, Alexis NE, Clas ML, et al.** Extracellular Purines are Biomarkers of Neutrophilic Airway Inflammation. *Eur Respir J* 2008; 31: 949–956.
26. **Esther CR Jr, Boysen G, Olsen BM, et al.** Mass spectrometric analysis of biomarkers and dilution markers in exhaled breath condensate reveals elevated purines in asthma and cystic fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 296: L987–L993.
27. **Worlitzsch D, Herberth G, Ulrich M, et al.** Catalase, myeloperoxidase and hydrogen peroxide in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1998; 11: 377–383.
28. **Jöbsis Q, Raatgeep HC, Schellekens SL, et al.** Hydrogen peroxide and nitric oxide in exhaled air of children with cystic fibrosis during antibiotic treatment. *Eur Respir J* 2000; 16: 95–100.
29. **Karakoc GB, Inal A, Yilmaz M, et al.** Exhaled breath condensate MMP-9 levels in children with bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 1010–1016.
30. **Gessner C, Kuhn H, Toepfer K, et al.** Detection of p53 gene mutations in exhaled breath condensate of non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2004; 43: 215–222.
31. **Vogelberg C, Hirsch T, Rosen-Wolff A, et al.** *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* cannot be detected by PCR in the breath condensate of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 348–352.
32. **Čáp P, Peňal F.** Vyšetření kondenzátu vydechovaného vzduchu u nemocných s astmatem a chronickou obstrukční plicní nemocí. *Čas Lék čes* 2004; 143: 742–746.

VÝZVA REDAKCE

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

Uvádění citací českých autorů je nejen v zájmu publikujících, ale v zájmu celé naší lékařské veřejnosti.

Děkujeme za porozumění a spolupráci.

Redakční rada Časopisu lékařů českých

PŮVODNÍ PRÁCE

Nádorové multiplicity u české populace

¹Edvard Geryk, ¹Petr Dítě, ²Jiří Kozel, ²Petr Kubíček, ²Milan Konečný, ²Radim Štampach, ³Miloš Pešek¹Fakultní nemocnice Brno – Bohunice²Masarykova univerzita Brno, Přírodovědecká fakulta, Geografický ústav³Fakultní nemocnice Plzeň

SOUHRN

Z 1 486 984 novotvarů s diagnózou C00-D48, evidovaných v Národním onkologickém registru ČR v letech 1976–2005 bylo 290 312 (19,5 %) vícečetných, z toho 65 292 primárních onemocnění u mužů a 59 970 u žen, 89 796 následných onemocnění u mužů a 75 254 u žen. U mužů byly početnější duplicity, u žen multiplicity. Ze všech nových případů bylo s dalšími novotvary průměrně spojeno 19,5 % onemocnění u mužů a 18,5 % u žen, po odečtení nádorů kůže pak 13,7 % onemocnění u mužů a 13,6 % u žen. U mužů bylo nejvíce primárních nádorů kůže 46 %, trávicího systému 13,5 %, vylučovací soustavy 9,6 %, pohlavních orgánů 8,1 %, dýchacích cest a nitrohrudí 7,8 %, u žen nádorů kůže 39,4 %, prsů 17,3 %, rodidel 14,6 % a trávicího systému 9,8 %. Nejvyšší podíl multiplicit z nových onemocnění byl u mužů s nádory kůže 56,4%, melanomy 22,7%, vylučovacích cest 19,9%, dutiny ústní 17,8 %, pohlavních orgánů 16,4 %, žláz vnitřní sekrece 15,8 % a křetvorby 13,9 %, u žen s nádory kůže 43,6 %, dutiny ústní a hltanu 19,8 %, melanomy 18,6 %, prsů 17,7 %, vylučovacích cest 17,7 %, rodidel 13,5 % a žláz vnitřní sekrece 13 %. Nejvíce multiplicit bylo evidováno v kraji Moravskoslezském 38 547 (13,3 %), Jihomoravském 34 219 (11,8%) a v Praze 34 218 (11,8 %). K 17. 10. 2007 ze 125 262 nemocných žilo 18 887 (15,1 %) mužů a 22 274 (17,8 %) žen, zemřelo 46 405 (37 %) mužů a 37 696 (30,1 %) žen. Také vzhledem k vícečetným nádorům nelze širokou výchovu k podpoře životních návyků považovat dosud za dostatečnou jak u zdravé populace, tak u nemocných s 595 000 nádory, očekávanými v roce 2010.

Klíčová slova: vícečetné nádory, primární a následná onemocnění, geografické rozložení, prevalence.

SUMMARY

Geryk E, Dítě P, Kozel J, Kubíček P, Konečný M, Štampach R, Pešek M. Cancer multiplicities in the Czech population

During 1976–2005 the Czech Cancer Registry registered 1,486,984 neoplasms of categories ICD-10: C00-D48, of which were notified 290,312 (19.5%) multiple cases. There were 65,292 primary diseases in men and 59,970 in women, 89,796 subsequent neoplasms in men and 75,254 in women. The duplicities were higher in men and multiplicities higher in women. The multiple cases there were 19.5% of total new diagnosed neoplasms in men and 18.5% in women, without the skin cancers there were 13.7% in men and 13.6% in women. The most frequent were primary cancers of skin 46%, digestive tract 13.5%, urinary tract 9.6%, genital organs 8.1%, respiratory and intrathoracic organs 7.8% in men and cancers of skin 39.4%, breast 17.3%, genital organs 14.6%, and digestive tract 9.8% in women. The highest percentage of multiplicities in new diagnosed cases were cancers of skin 56.4%, melanoma 22.7%, urinary tract 19.9%, oral cavity 17.8%, genital organs 16.4%, endocrine glands 15.8% and haemopoietic tissues 13.9% in men, the cancers of skin 43.6%, oral cavity 19.8%, melanoma 18.6%, breast 17.7%, urinary tract 17.7%, genital organs 13.5% and endocrine glands 13% in women. The most multiplicities were registered in region Northern Moravia 38,547 (13.3%), Southern Moravia 34,219 (11.8%) and in Prague 34,218 (11.8%). From 125,262 patients, 18,887 (15.1%) men and 22,274 (17.8%) women survived, number of deceased persons was 46,405 (37%) men and 37,696 (30.1%) women. In the view of multiple cancers the broad education of life-style appears not to be sufficient for both the healthy population and for patients with 595 thousand cancers, expected in 2010.

Key words: multiple cancers, primary and subsequent diseases, geographical distribution, prevalence.

Ge.

Čas Lék čes 2010; 149: 178–183

ÚVOD

Úpornost, se kterou figuruje incidence zhoubných novotvarů (ZN) ve statistických přehledech zdravotního stavu české populace (1), je spojena s ukazatelem, který od Billrothovy práce z roku 1889 (2) postupně stále více poutá pozornost onkologů. Jedná se o vícečetná onemocnění, při kterých je

pacient během svého života postižen několika novotvary, častěji duplicitními než multiplicitními. S postižením dalšího orgánu histologicky a topograficky odlišným nádorem může být lékař, pátrající po metastázách z primárního ložiska, konfrontovaný především z pohledu dodržení nebo změny prvotního diagnosticko léčebného plánu u nemocného. Duplicitní výskyt může být větší komplikací než samotná generalizace

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Edvard Geryk
Fakultní nemocnice Brno – Bohunice
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: egeryk@fnbrno.cz

tumoru, zejména u synchronního zjištění během prvního roku léčby primární diagnózy.

Podíl multiplicit mezi nově zjištěnými nádory v přehledech některých onkologických registrů je značně varující svým časovým vývojem a dalšími ukazateli (3–5). Těmto údajům nelze upřít významné memento diagnostické, terapeutické, preventivní, etické i ekonomické, přičemž jejich počty a výpočet rizika následných nádorů pro muže a ženy u jednotlivých diagnóz závisí na úrovni prvotní evidence a dohledání údajů. Z tohoto pohledu jsou, i přes jisté potíže, data Národního onkologického registru ČR díky metodické aktualizaci dostatečně věrohodným zdrojem k posouzení multiplicitního výskytu novotvarů (6). Na jejich četnost mezi hlášenými počty nádorů jsme se zaměřili po zpracování prevalence (7), jejíž rozdíl mezi počty případů a osob byl orientačním pohledem na nemocné, postižené více nádorovými diagnózami.

SOUBOR A POUŽITÉ METODY

Vstupní sestava vícečetných novotvarů vycházela z počtu nádorů, nahlášených do Národního onkologického registru ČR od května 1976 do prosince 2005 a verifikovaná ÚZIS ČR k 17. 10. 2007. Podle rodných čísel nemocných byla k prvním diagnózám přiřazena následná onemocnění s diagnózou

na mapové ploše počty primárních, ve sloupcových grafech primárních a následných novotvarů u mužů a žen.

VÝSLEDKY

Nová onemocnění

V letech 1976–2005 bylo v České republice k 17. 10. 2007 evidováno 1 486 984 novotvarů, 50,9 % u mužů a 49,1 % u žen. Z nich 1 430 458 (96,2 %) bylo zhoubných novotvarů dg. C00-C97, 42 630 (2,9 %) novotvarů *in situ* dg. D00-D09 a 13 896 (0,9 %) novotvarů nejistého chování dg. D37-D48. Nejpočetnější u mužů bylo 25,6 % karcinomů trávicího systému, 21,4 % dýchacích cest, 17,8 % kůže, 9,8 % pohlaví a 8,9 % vylučovacího systému, u žen 22,2 % karcinomů trávicího systému, 17,8 % kůže, 16,2 % prsu a 15,9 % rodidel (tab. 1).

Vícečetná onemocnění

Z uvedených počtů obsahovala databáze registru za uvedené období 290 312 vícečetných novotvarů (53,4 % u mužů a 46,6 % u žen). Z nich u 125 262 (43,2 %) nemocných se vyskytlo 165 020 (56,8 %) následných novotvarů. Se dvěma

Tab. 1. Počty a procentní zastoupení nových onemocnění novotvary v letech 1976–2005*

Zhoubný novotvar	Muži		Ženy	
	AN	%	AN	%
dutina ústní, hltan	20 673	2,7	6 241	0,9
trávicí systém	193 547	25,6	162 077	22,2
dýchací systém, nitrohruď	162 315	21,4	32 263	4,4
kosti, kloubní chrupavky	1 765	0,2	1 320	0,2
melanom kůže	14 331	1,9	15 327	2,1
kůže	134 727	17,8	129 787	17,8
mezoteliom, měkké tkáně	5 489	0,7	5 177	0,7
prs	978	0,1	118 546	16,2
pohlavní orgány ženy	0	0	115 912	15,9
pohlavní orgány muže	74 560	9,8	0	0
vylučovací systém	67 530	8,9	32 807	4,5
oko, mozek, CNS	10 734	1,4	9 130	1,3
štítná žláza, ostatní žlázy	3 248	0,4	9 357	1,3
nepřesná lokalizace nádoru	13 539	1,8	13 951	1,9
mízní a křetvorná tkáň	40 071	5,3	35 056	4,8
novotvary <i>in situ</i>	7 438	1	35 192	4,8
novotvary nejistého chování	6 449	0,9	7 447	1
celkem	757 394	100	729 590	100
celkem bez dg. C44	622 667	82,2	599 803	82,2

AN – absolutní počty

*aktualizace k 17. 10. 2007 (počty novotvarů v roce 1976 – od května)

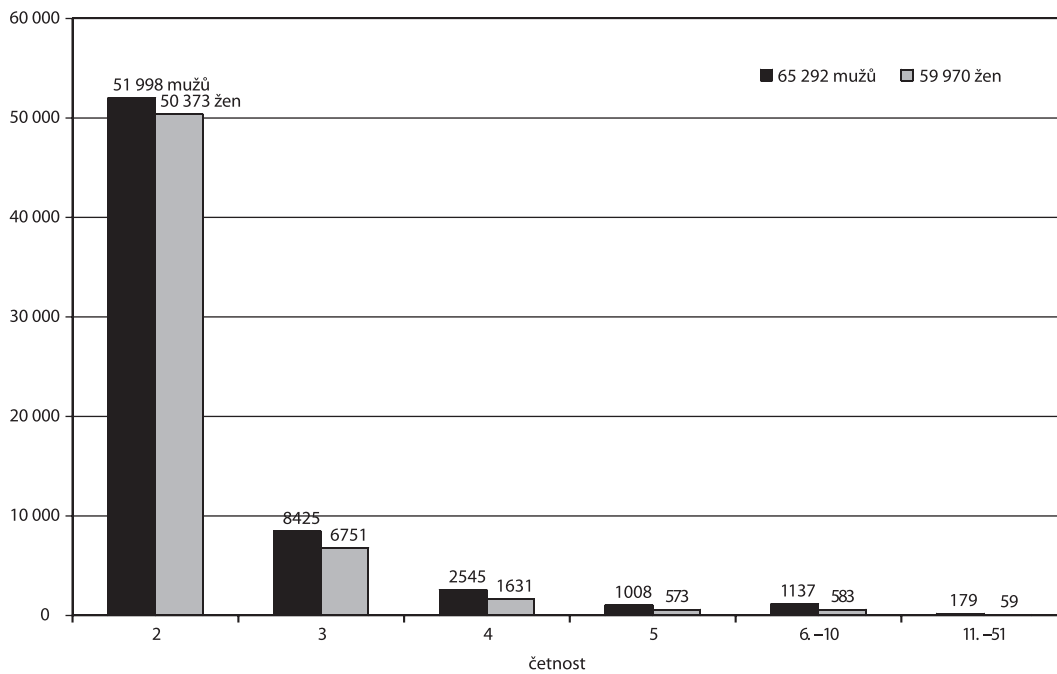
C00-D48, tj. celé spektrum od nádorů rtu po novotvary neznámé lokalizace. Po kontrole dat byly identifikační údaje z důvodu jejich ochrany odstraněny a zpracovány kontingenční tabulky. Procentní zastoupení primárních a následných novotvarů za uvedené období bylo porovnáno s počty nově diagnostikovaných. Ze 17 diagnostických skupin byl u nejpočetnějších uveden:

1. počet primárních (PZN) a následných (NZN) zhoubných novotvarů,
2. zastoupení multiplicit (PZN a NZN) u mužů a žen,
3. procentní podíl multiplicit z hlášených onemocnění uvedené skupiny nádorů.

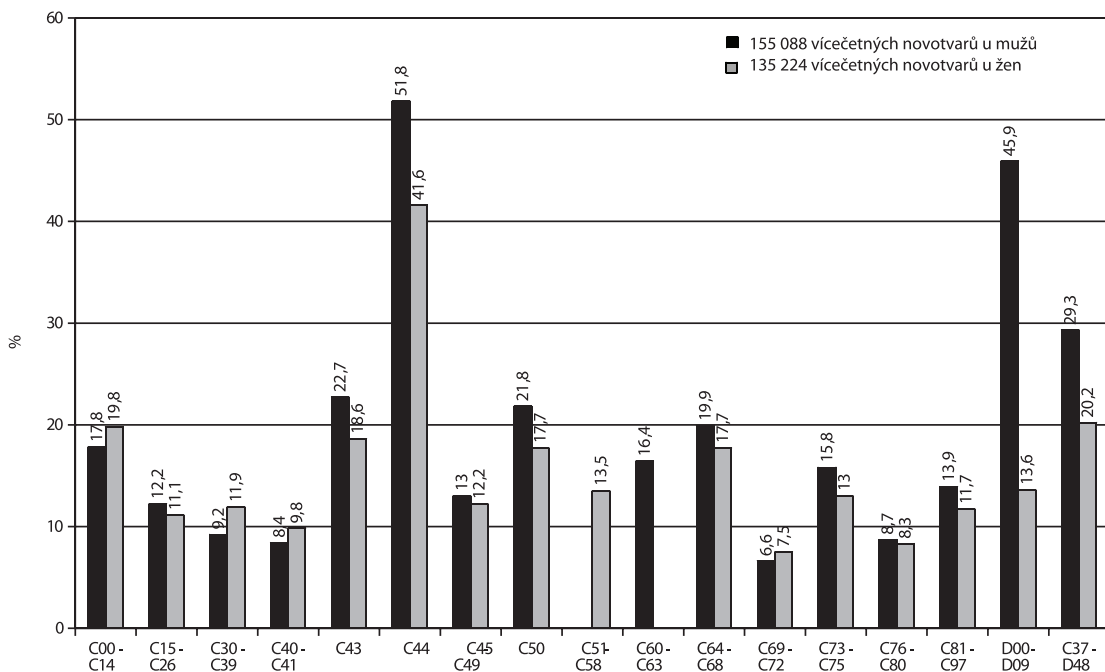
Geografické zastoupení multiplicit, vycházející z údajů bydliště pacientů v době zjištění nemoci podle členění okresů v prosinci 2005 a zavedeného označení krajů (1), zobrazilo

novotvary bylo evidováno 102 371 osob (79,6 % mužů, 84 % žen), se třemi 15 176 osob (12,9 % mužů, 11,3 % žen), se čtyřmi 4176 osob (3,9 % mužů, 2,7 % žen) s pěti 1581 osob (1,5 % mužů, 1 % žen), 6–10 novotvarů se vyskytlo u 1720 osob (1,7 % mužů, 1 % žen), 11–51 novotvarů u 238 osob (0,3 % mužů, 0,1 % žen) (graf 1). Multiplicit s dg. C00-C97 bylo 96,6 % u mužů a 95,3 % u žen, s dg. D00-D09 2,2 % u mužů a 3,6 % u žen, s dg. D37-D48 1,2 % u mužů a 1,1 % u žen.

Z 65 292 primárních diagnóz bylo u mužů nejvíce 30 012 (46 %) nádorů kůže, 8862 (13,5 %) trávicího systému, 6278 (9,6 %) vylučovací soustavy, 5265 (8,1 %) pohlavních orgánů, 5093 (7,8 %) dýchacích cest a nitrohruďní, 2667 (4,1 %) mízní a křetvorné tkáně, 2070 (3,2 %) dutiny ústní a hltanu, 1626 (2,5 %) melanomu. U žen bylo z 59 970 primárních dia-



Graf 1. Vícečetné novotvary u 125 262 nemocných



Graf 2. Podíl 290 312 vícečetných novotvarů z 1 486 984 hlášených onemocnění podle diagnóz v letech 1976–2005

gnóz nejvíce 23 604 (39,4 %) nádorů kůže, 10 352 (17,3 %) prsů, 8785 (14,6 %) rodidel, 5882 (9,8 %) trávicího systému, 2221 (3,7 %) vylučovací soustavy, 1697 (2,8 %) mízní a krevní tkáň, 1518 (2,5 %) melanomu.

Z nově hlášených onemocnění bylo s vícečetným nádorem průměrně spojeno u mužů 8,6 % primárních a 11,9 % následných novotvarů, u žen 8,2 % primárních a 10,3 % následných novotvarů. Nejvíce se vyskytlo 53 616 primárních a 70 119 následných nádorů kůže, z nich 69 777 (56,4 %) u mužů a 53 958 (43,6 %) u žen. Z počtu 264 514 všech nových nádorů kůže bylo 51,8 % multiplicit u mužů a 41,6 % u žen. Po jejich odečtení od všech diagnóz C00-D48 se podíl multiplicit z hlášených onemocnění snížil u mužů na 5,7 % u primárních a 8 % u následných novotvarů, u žen na 6,1 % u primárních a 7,5 % u následných novotvarů. Vyšší podíl multiplicit z počtu nových případů dále vyká-

zaly u mužů melanomy kůže 22,7 %, nádory vylučovacích cest 19,9 %, dutiny ústní a hltanu 17,8 %, pohlavních orgánů 16,4 %, žláz vnitřní sekrece 15,8 % a novotvary krevetvorby 13,9 %. U žen byly po karcinomech kůže početnější z nových onemocnění multiplicity dutiny ústní a hltanu 19,8 %, melanomy kůže 18,6 %, nádory prsů 17,7 %, vylučovacích cest 17,7 %, rodidel 13,5 % a žláz vnitřní sekrece 13 %. V porovnání s procentním podílem diagnostických skupin u všech nově hlášených nádorů podle pohlaví byl větší podíl (nikoliv absolutních počtů!) multiplicit u mužů s nádory kůže a s melanomy, u žen naopak s nádory dýchacích cest, dutiny ústní a hltanu (graf 2). I když procentní podíl novotvarů *in situ* a nejistého chování (diagnóza D00-D48) z multiplicit byl vyšší u mužů, bylo u nich celkem 3411 vícečetných novotvarů *in situ* proti 4807 u žen a 1889 novotvarů nejistého chování u mužů proti 1507 u žen.

Tab. 2 Počty vícečetných novotvarů a jejich procentní podíl z nových onemocnění v letech 1976–2005

	MKN-10	Muži				Ženy			
		primární		následné		primární		následné	
Zhoubný novotvar		AN	%	AN	%	AN	%	AN	%
dutina ústní, hltan	C00-C14	2 070	10	1 609	7,8	540	8,7	693	11,1
trávicí systém	C15-C26	8 862	4,6	14 626	7,6	5 882	3,6	12 164	7,5
dýchací systém, nitrohrudí	C30-C39	5 093	3,1	9 844	6,1	887	2,7	2 957	9,2
kosti, kloubní chrupavky	C40-C41	70	4	77	4,4	50	3,8	79	6
melanom kůže	C43	1 626	11,3	1 633	11,4	1 518	9,9	1 327	8,7
kůže	C44	30 012	22,3	39 765	29,5	23 604	18,2	30 354	23,4
mezoteliom, měkké tkáně	C45-C49	321	5,8	397	7,2	267	5,2	364	7
prs	C50	128	13,1	85	8,7	10 352	8,7	9 309	9
pohlavní orgány ženy	C51-C58	0	0	0	0	8 785	7,6	6 804	5,9
pohlavní orgány muže	C60-C63	5 265	7,1	6 960	9,3	0	0	0	0
vylučovací systém	C64-C68	6 278	9,3	7 129	10,6	2 221	6,8	3 575	10,9
oko, mozek, CNS	C69-C72	305	2,8	409	3,8	286	3,1	404	4,4
štítná žláza, ostatní žlázy	C73-C75	222	6,8	291	9	585	6,3	623	6,7
nepřesná lokalizace nádoru	C76-C80	392	2,9	785	5,8	323	2,3	843	6
mizní a krevetvorná tkáň	C81-C97	2 667	6,7	2 867	7,2	1 697	4,8	2 417	6,9
novotvary <i>in situ</i>	D00-D09	1 161	15,6	2 250	30,3	2 301	6,5	2 506	7,1
novotvary nejistého chování	D37-D48	820	12,7	1 069	16,6	672	9	835	11,2
celkem dg. C00-D48		65 292	8,6	89 796	11,9	59 970	8,2	75 254	10,3
celkem bez dg. C44		35 280	5,7	50 031	8	36 366	6,1	44 900	7,5

MKN-10 – Mezinárodní klasifikace nemocí 10. verze, AN – absolutní počty

Dle diagnostických skupin bylo v letech 1976–2005 zastoupení multiplicit následující (tab. 2):

(dg. – diagnóza, PZN – primární zhoubný novotvar, NZN – následný zhoubný novotvar)

ZN dutiny ústní a hltanu (dg. C00-C14)

- a) muži 2070 PZN, 1609 NZN, ženy 540 PZN, 693 NZN
- b) muži 74,9 %, ženy 25,1 %
- c) z 20 673 evidovaných ZN u mužů 17,8 % multiplicit, z 6 241 u žen 19,8 % multiplicit

ZN trávicího systému (dg. C15-C26)

- a) muži 8862 PZN, 14 626 NZN, ženy 5882 PZN, 12 164 NZN
- b) muži 56,6 %, ženy 43,4 %
- c) z 193 547 evidovaných ZN u mužů 12,2 % multiplicit, z 162 077 u žen 11,1 % multiplicit

ZN dýchacích cest a nitrohrudí (dg. C30-C39)

- a) muži 5093 PZN, 9844 NZN, ženy 887 PZN, 2957 NZN
- b) muži 79,5 %, ženy 20,5 %
- c) z 162 315 evidovaných ZN u mužů 9,2 % multiplicit, z 32 263 u žen 11,9 % multiplicit

Melanom kůže (dg. C43)

- a) muži 1626 PZN, 1633 NZN, ženy 1518 PZN, 1327 NZN
- b) muži 53,4 %, ženy 46,6 %
- c) z 14 331 evidovaných ZN u mužů 22,7 % multiplicit, z 15 327 u žen 18,6 % multiplicit

ZN kůže (dg. C44)

- a) muži 30 012 PZN, 39 765 NZN, ženy 23 604 PZN, 30 354 NZN
- b) muži 56,4 %, ženy 43,6 %
- c) z 134 727 evidovaných ZN u mužů 51,8 % multiplicit, z 129 787 u žen 41,6 % multiplicit

ZN měkkých tkání a mezoteliom (dg. C45-C49)

- a) muži 321 PZN, 397 NZN, ženy 267 PZN, 364 NZN
- b) muži 53,2 %, ženy 46,8 %
- c) z 5489 evidovaných ZN u mužů 13 % multiplicit, z 5177 u žen 12,2 % multiplicit

ZN prsu (dg. C50)

- a) muži 128 PZN, 85 NZN, ženy 10 352 PZN, 9309 NZN
- b) muži 1,1 %, ženy 98,9 %
- c) z 978 evidovaných ZN u mužů 21,8 % multiplicit, z 118 546 u žen 17,7 % multiplicit

ZN rodidel (dg. C51-C58)

- d) ženy 8785 PZN, 6804 NZN

c) z 115 912 evidovaných ZN u žen 13,5 % multiplicit

ZN pohlavních orgánů muže (dg. C60-C63)

- a) muži 5265 PZN, 6960 NZN
- c) ze 74 560 evidovaných ZN u mužů 16,4 % multiplicit

ZN vylučovacího systému (dg. C64-C68)

- a) muži 6278 PZN, 7129 NZN, ženy 2221 PZN, 3575 NZN
- b) muži 69,8 %, ženy 30,2 %
- c) z 67 530 evidovaných ZN u mužů 19,9 % multiplicit, z 32 807 u žen 17,7 % multiplicit

ZN oka, mozku a CNS (dg. C69-C72)

- a) muži 305 PZN, 409 NZN, ženy 286 PZN, 404 NZN
- b) muži 50,9 %, ženy 49,1 %
- c) z 10 734 evidovaných ZN u mužů 6,6 % multiplicit, z 9130 u žen 7,5 % multiplicit

ZN štítné žlázy a ostatních žláz (dg. C73-C75)

- a) muži 222 PZN, 291 NZN, ženy 585 PZN, 623 NZN
- b) muži 29,8 %, ženy 70,2 %
- c) ze 3248 evidovaných ZN u mužů 15,8 % multiplicit, z 9357 u žen 13 % multiplicit

ZN mizní a krevetvorné tkáně (dg. C81-C97)

- a) muži 2667 PZN, 2867 NZN, ženy 1697 PZN, 2417 NZN
- b) muži 57,4 %, ženy 42,6 %
- c) ze 40 071 evidovaných ZN u mužů 13,9 % multiplicit, z 35 056 u žen 11,7 % multiplicit

Novotvary *in situ* (dg. D00-D09)

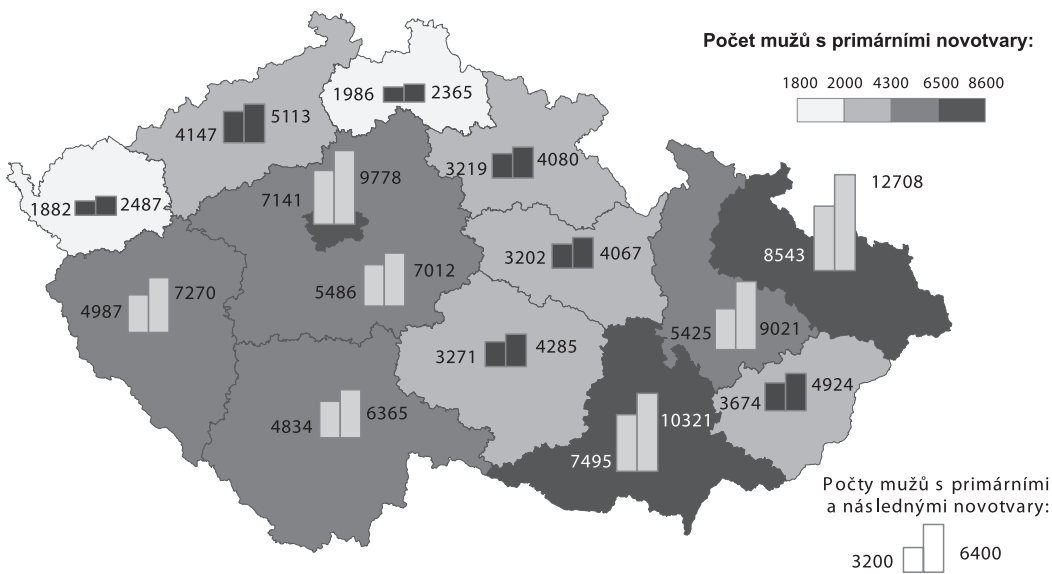
- a) muži 1161 PZN, 2250 NZN, ženy 2301 PZN, 2506 NZN
- b) muži 41,5 %, ženy 58,5 %
- c) ze 7438 evidovaných ZN u mužů 45,9 % multiplicit, z 35 192 u žen 13,6 % multiplicit

Novotvary nejistého chování (dg. D37-D48)

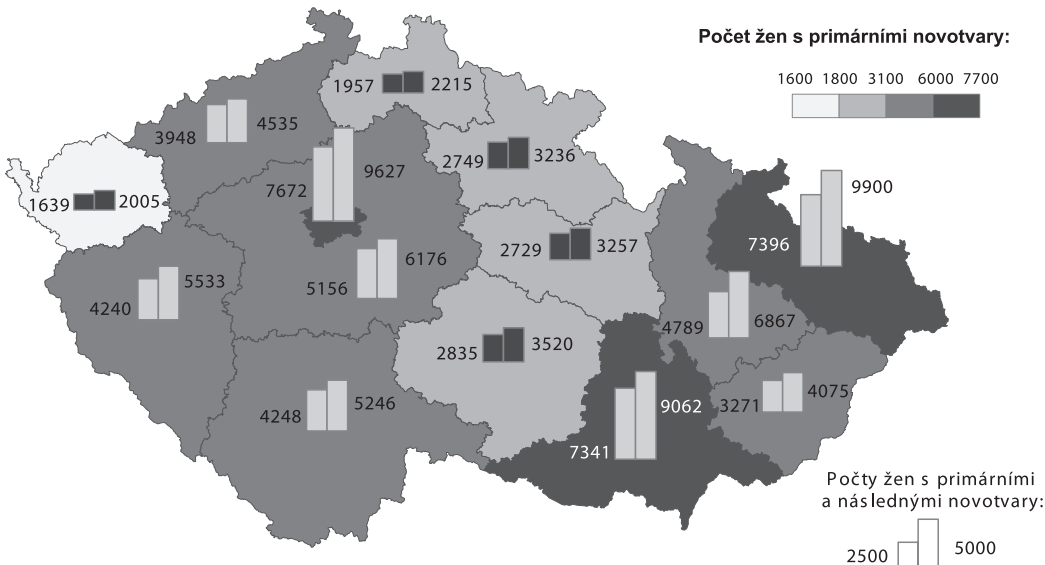
- a) muži 820 PZN, 1069 NZN, ženy 672 PZN, 835 NZN
- b) muži 55,6 %, ženy 44,4 %
- c) z 6449 evidovaných ZN u mužů 29,3 % multiplicit, ze 7447 u žen 20,2 % multiplicit

Geografické zastoupení multiplicit

V letech 1976–2005 bylo nejvíce primárních a následných novotvarů evidováno v kraji Moravskoslezském 38 547 (13,3 %), Jihomoravském 34 219 (11,8 %) a v Praze 34 218 (11,8 %). U mužů bylo pořadí krajů Moravskoslezský, Jihomoravský, Praha (obr. 1), u žen Praha, Moravskoslezský, Jihomoravský (obr. 2). Z celkových počtů zahrnoval poměr



Obr. 1. Zastoupení mužů s primárními a následnými novotvary v krajích České republiky v letech 1976–2005



Obr. 2. Zastoupení žen s primárními a následnými novotvary v krajích České republiky v letech 1976–2005

primárních a následných novotvarů podle pohlaví v regionech:

Praha – z 14 813 primárních novotvarů 10,9 % mužů a 12,8 % žen, z 19 405 následných novotvarů 10,9 % mužů a 12,8 % žen.

Středočeský – z 10 642 primárních novotvarů 8,4 % mužů a 8,6 % žen, z 13 188 následných novotvarů 7,8 % mužů a 8,2 % žen.

Jihočeský – z 9082 primárních novotvarů 7,4 % mužů a 7,1 % žen, z 11 611 následných novotvarů 7,1 % mužů a 7 % žen.

Plzeňský – z 9227 primárních novotvarů 7,6 % mužů a 7,1 % žen, z 12 803 následných novotvarů 8,1 % mužů a 7,4 % žen.

Karlovarský – z 3521 primárních novotvarů 2,9 % mužů a 2,7 % žen, ze 4492 následných novotvarů 2,8 % mužů a 2,7 % žen.

Ústecký – z 8095 primárních novotvarů 6,4 % mužů a 6,6 % žen, z 9648 následných novotvarů 5,7 % mužů a 6 % žen.

Liberecký – z 3943 primárních novotvarů 3 % mužů a 3,3 % žen, ze 4580 následných novotvarů 2,6 % mužů a 2,9 % žen.

Královéhradecký – z 5968 primárních novotvarů 4,9 % mužů a 4,6 % žen, ze 7316 následných novotvarů 4,5 % mužů a 4,3 % žen.

Pardubický – z 5931 primárních novotvarů 4,9 % mužů a 4,6 % žen, ze 7324 následných novotvarů 4,5 % mužů a 4,3 % žen.

Vysočina – z 6106 primárních novotvarů 5 % mužů a 4,7 % žen, ze 7805 následných novotvarů 4,8 % mužů a 4,7 % žen.

Jihomoravský – z 14 836 primárních novotvarů 11,5 % mužů a 12,2 % žen, z 19.383 následných novotvarů 11,5 % mužů a 12 % žen.

Olomoucký – z 10 214 primárních novotvarů 8,3 % mužů a 8 % žen, z 15 888 následných novotvarů 10 % mužů a 9,1 % žen.

Zlínský – z 6945 primárních novotvarů 5,6 % mužů a 5,5 % žen, z 8999 následných novotvarů 5,5 % mužů a 5,4 % žen.

Moravskoslezský – z 15 939 primárních novotvarů 13,1 % mužů a 12,3 % žen, z 22 608 následných novotvarů 14,2 % mužů a 13,2 % žen.

V registru nádorů podle aktuálního stavu k 17. 10. 2007 ze 125 262 nemocných:

– přeživalo 18 887 (15,1 %) mužů s 29 947 následnými novotvary a 22 274 (17,8 %) žen s 29 920 následnými novotvary;

– zemřelo 46 405 (37 %) mužů s 59 849 následnými novotvary a 37 696 (30,1 %) žen s 45 334 následnými novotvary.

DISKUZE

Komentář byl přizpůsoben potřebám klinické argumentace čtenářů, která by měla dodržet pojmy, uváděné literaturou. U primárního karcinomu, např. žaludku jako první diagnózy, je hodnocen výskyt následných novotvarů, u diagnózy C16 na druhém, třetím a dalším pořadí zastoupení předcházejících primárních diagnóz. Interpretaci přesnost vyžaduje jejich rozsah, který kromě diagnózy C00-C97 zahrnoval i dg. D00-D48, jejichž 4954 primárních a 6660 následných novotvarů není pro hodnocení pořadí diagnóz zanedbatelných a nelze je proto vynechat. Jejich 4% podíl ze všech multiplicit je mírně podhodnocen vzhledem k evidenci diagnózy D00-D09 od roku 1979 a diagnózy D37-D48 od roku 1987. Při poměrně vysoké histopatologické verifikaci nádorů je zřejmé, že patolog bude mít vždy konečné slovo nejen při volbě terapie, ale i upřesnění multiplicity.

Pět a více novotvarů bylo postiženo 3539 (2,8 %) nemocných. Z dostupných kauzistik, jejichž širší uvedení by nemělo za cíl jen ukrácení dlouhé chvíle (8) vyplývá, že ve většině případů lze předpokládat predispozici k multiplicitám, vyplývající z genové instability u dědičných syndromů. Tato představa přináší možné náměty: Které syndromy jsou spojené s více nádory? Do jaké míry jsou následné nádory daní za předcházející razantní terapii? Jak optimálně řešit záchyt časných stadií následných nádorů po prvních novotvarech? Kolik lze u nových onemocnění očekávat primárních a následných novotvarů pro futuro? Kterých diagnóz se bude nejvíce týkat riziko následných novotvarů? Tyto úvahy podporují i dosavadní sdělení (9, 10) a stejně jako předchozí přehled (7) budou trendy multiplicit a geografické rozložení (11) určeny pro zdravotnická zařízení jako ukazatel potřeb personální a lůžkové kapacity, ambulantní i domácí zdravotní péče v onkologii.

Lze jen odhadovat, do jaké míry ovlivnily údaje o počtech léčených s nádory a jejich náklady návrhy zdravotnické reformy v prezidentské kampani v USA (12), kde většina voličů preferovala zajištění péče pro všechny, zatímco vynakládané prostředky na obyvatele jsou sice dvakrát vyšší než v jiných vyspělých zemích, ale nejsou všem dostupné. Při desetiletém přežívání 59 % onkologicky dospělých a 75 % dětí dosáhly počty nádorů k 1. 1. 2003 téměř 10,5 milionu (13), přičemž u onkologicky přežívajících k 1. 1. 2002 bylo přes 750 000 duplicitních nebo multiplicitních nádorů, zjištěných v letech 1975–2001 (14). U více než dvou milionů nemocných v letech 1973–2000 bylo po 25 letech s nádorem 14 % vyšší riziko dalšího nádoru v porovnání s běžnou SEER populací (15). Logickým důsledkem vývoje je potřeba zvýšeného objemu zdravotní péče včetně paliativní péče, tišení bolesti aj, ale také časný záchyt dalších novotvarů u onkologicky přežívajících v terciární prevenci (16). V jejich etiologii lze jen odhadovat podíl rizika z předcházející radioterapie a léčby cytostatiky, predispozice u dědičných syndromů, cílené imunosuprese při transplantacích a jiných faktorů, včetně nezdravých životních návyků, přetrvávajících také u nemocných s nádory. Převáží v pozitivním nebo negativním smyslu při výskytu nádorů víc nedoceňovaná doporučení ke zdravému způsobu života z letáků v ambulancích a osvětové působení lékařů, nebo cenová a reklamní politika supermarketů, masmédií a nabídka trhu? Jak se s pokračujícím nárůstem multiplicit ekonomicky vyrovná systém úhrad zdravotní péče?

ZÁVĚR

Z dostupných údajů vyplývá, že průměrně každý pátý novotvar v registru nádorů byl v letech 1976–2005 spojen s další multiplicitou, po odečtení nádorů kůže se vícečetný výskyt týkal 13 % onemocnění. Jejich analýza může podpořit strategii screeningu, objektivní délku dispenzární péče a diskuzi kolem aktualizace léčebně diagnostických schémat u nemocných, žijících s histologicky odlišnými nádory v České republice a jednotlivých regionech. Z pohledu uvedených počtů nabývá mimořádný význam také primární prevence u onkologicky asymptomatické populace a nemocných, žijících s 595 000 nádory v roce 2010, jejichž očekávaný počet 752 000 v roce 2015, tj. sedm onemocnění ze 100 obyvatel (17) je výzvou současné i budoucí moderní medicíny.

LITERATURA

1. ÚZIS. Zdravotnická ročenka ČR 2007. Praha: ÚZIS ČR, 2008; 260.
2. Billroth CAT. Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie. Berlin: G. Reimer, 1889.
3. Boice JD, Jr, et al. Multiple primary cancers in Connecticut and Denmark. Natl Canc Inst Monogr 1985; 68.
4. Dong C, et al. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958–1996. Int J Canc 2001; 93(2): 155–161.
5. Curtis RE, et al. New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries 1973–2000. NCI, NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda: M, 2006; 492.
6. ÚZIS. Národní onkologický registr – pokyny k obsahu datové struktury. Závazné pokyny NZIS, verze 051-20060101/2. Praha: ÚZIS ČR 2005; 46.
7. Konečný M, Geryk E, Kubiček P, et al. Prevalence nádorů v ČR 1989–2005-2015. Brno: PrF MU Brno 2008; 69 s.
8. Kment M. Endoscopia moribunda vel rediviva? Čes Slov Gastroenterol a Hepatol 2009; 63(1): 3–5.
9. Geryk E, Bendová M, Kozel J. Karcinom prsu a následné primární zhoubné novotvary v ČR 1976–2005. Onkologie 2009; 3(1): 54–61.
10. Geryk E, Dítě P, Kozel J, Štampach R, Kubiček P. Vícečetné nádory gastrointestinálního traktu v ČR v letech 1976–2005. Čes Slov Gastroenterol a Hepatol 2010; 64(1): 12–21.
11. Kubiček P, Geryk E, Štampach R, et al. Geografické rozložení vícečetných novotvarů v České republice 1976–2005. Brno: Přírodovědecká fakulta MU 2010 (v tisku).
12. Barták M, Horáková P. K dočasným reformám zdravotnictví v USA. Zdravotnictví v České republice 2009; 2(12): 60–62.
13. Ries LAG, et al.: SEER cancer statistics review, 1975–2003. Bethesda: Nat Canc Inst <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2003>, based on Nov. 2005, SEER data submission, 2006.
14. Mariotto A. Personal communication. Div. of Canc. Control. and Population Sci, NCI. In: Curtis RE, et al. New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries 1973–2000. NCI, NIH Publ. No. 05-5302, Bethesda 2006; 1.
15. Fraumeni J, jr. Overall risk of subsequent cancers. In: Curtis RE, et al. New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries 1973–2000. NCI, NIH Publ. No. 05-5302, Bethesda 2006; 3.
16. CDC-LAF. A national action plan for cancer survivorship: Advancing public health strategies. Centers for Disease Control and Prevention, Lance Armstrong Foundation, Atlanta, 2004.
17. Geryk E, Dítě P, Odehnal J. Nádory jako (ne)snesitelná lehkost bytí. Zdravotnictví v České republice 2009; 4(12): 134–137.

Za odpovědnou přípravu vstupních dat a metodické připomínky děkujeme paní Elišce Vankové z ÚZIS ČR.

KAZUISTIKA

Toxoplazmóza centrálního nervového systému po alogenní transplantaci krvetvorných buněk

¹Michaela Pevná, ³Petr Vondráček, ¹Ivo Palásek, ²Miloš Keřkovský,
¹Zdeněk Kořístek, ¹Milan Navrátil, ¹Martin Klabusay

¹Masarykova univerzita v Brně, Lékařská fakulta, Interní hematologická klinika FN

²Masarykova univerzita v Brně, Lékařská fakulta, Radiologická klinika FN

³Masarykova univerzita v Brně, Lékařská fakulta, Klinika dětské neurologie FN

SOUHRN

Toxoplazmóza je vzácnou oportunní protozoární infekcí u pacientů po transplantaci krvetvorných buněk. Toto onemocnění pochází téměř výhradně z reaktivace latentní infekce u séropozitivních příjemců. Uvádíme kazuistiku 42leté pacientky, která pro léčbu akutní myeloidní leukémie podstoupila v odstupu dvou let dvě příbuzenské transplantace krvetvorných buněk, přičemž druhá z nich byla komplikována rozvojem toxoplazmové encefalitidy v časném posttransplantačním průběhu. Iniciálním neurologickým symptomem byla diplopie způsobená pravostrannou lézí motorických větví III. a VI. hlavového nervu, podmíněnou kompresivní ložiskovou afekcí CNS v pravostranných bazálních gangliích. Stav pacientky se náhle zhoršil po jedné epizodě epileptického záchvatu, po které přetrvávala porucha vědomí a rozvinula se oboustranná ptóza víček a pravostranná mydriáza. Porucha vědomí se prohloubila až k soporu a mydriáza se objevila oboustranně v důsledku progresu ložiska také v levostranných bazálních gangliích a útlaku jak motorické, tak parasympatické větve III. hlavového nervu. Při zavedené cílené terapii na *Toxoplasma gondii* se stav pacientky pozvolna v průběhu týdnů zlepšoval, ale bohužel současně myelogram ukázal relaps základního onemocnění. Vzhledem k faktu, že se toxoplazmóza mozku u naší pacientky rozvinula až po druhé transplantaci krvetvorných buněk, porovnali jsme v souladu s dostupnou literaturou rizikové faktory pro reaktivaci latentní infekce mezi oběma transplantacemi krvetvorných buněk.

Klíčová slova: toxoplazmóza, encefalitida, mozková toxoplazmóza, fokální afekce CNS, transplantace krvetvorných buněk.

SUMMARY

Pevná M, Vondráček P, Palásek I, Keřkovský M, Kořístek Z, Navrátil M, Klabusay M. Toxoplasmosis of the central nervous systems after allogeneic stem cell transplantation

Toxoplasmosis is a rare opportunistic protozoal infection, which may occur in patients after hematopoietic stem cell transplantation. This disease originates almost exclusively from reactivation of latent infection in seropositive recipients. We present a case report of one patient with diagnosis of acute myeloid leukemia undergoing two allogeneic stem cell transplantations at two years interval. The second transplantation was complicated by the development of the toxoplasmic encephalitis in early posttransplant course. The initial neurological symptoms included diplopia caused by the paresis of right side motor branches of the 3rd and 6th cranial nerves due to a compressive lesion in basal ganglia. Patient suddenly deteriorated after an epileptic seizure followed by a loss of consciousness, bilateral ptosis and right side mydriasis. Prolonged sopor and bilateral mydriasis appeared because of the further lesion progression in basal ganglia and compression of the 3rd cranial nerve. After targeted therapy of *Toxoplasma gondii* the patient's clinical status improved and she regained consciousness. Unfortunately, examination of bone marrow later revealed the relapse of leukemia. We compared risk factors of the latent reactivation of infection in immunocompromised patients with published data. It is of interest that the toxoplasmosis of the brain developed in this patient after the second transplantation.

Key words: toxoplasmosis, encephalitis, brain toxoplasmosis, focal CNS affections, hematopoietic stem cell transplantation. Pe.

Čas Léč čes 2010; 149: 184–188

ÚVOD

Toxoplasma gondii (*T. gondii*) je obligátní intracelulární prvok, který se řadí do kmene výtrusovců a třídy kokcidie, které cizopasí uvnitř buněk členovců a obratlovců. V jejich vývo-

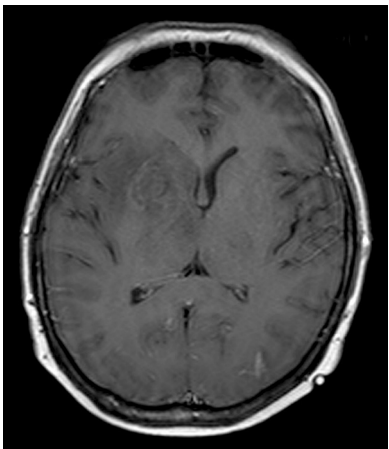
jovém cyklu se střídá nepohlavní množení rozpadem s pohlavním. Replikace parazita probíhá v tenkém střevě kočky (pohlavní cyklus) a vyúsťuje v tvorbu oocyst, které jsou uvolňovány výkaly do půdy, kde sporulují a stávají se infekčními. Oocysty v kontaminované potravě nebo vodě jsou

Adresa pro korespondenci:

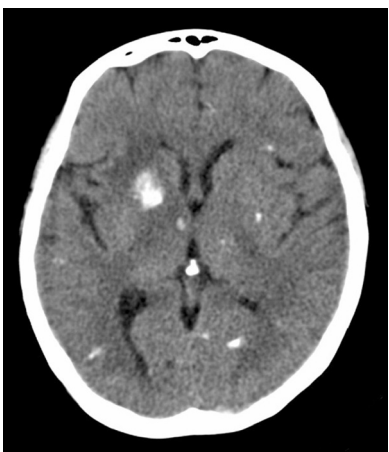
MUDr. Michaela Pevná
Interní hematologická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
fax: +420 532 233 603, e-mail: 22524@mail.muni.cz



Obr. 1. Iničiální CT zobrazení mozku při přijetí, nespecifický nálezhypodenzního ložiska v oblasti bazálních ganglií vpravo



Obr. 2. Postkontrastní T1 vážený obraz MR
Ložisko vpravo v oblasti bazálních ganglií progredovalo, je patrnýútlak čelního rohu postranní komory vpravo; menší sycení ložisek



Obr. 3. CT mozku po 8 týdnech léčby, progresepočtu
kalcifikovaných ložisek pro tuto diagnózu typických
Ubylo perifokálního edému v okolí největšího ložiska v oblasti
bazálních ganglií vpravo a menší je útlak pravé postranní komory

pozřeny lidmi nebo ostatními mezihostiteli (např. ovce, prasata, králíci). Tachyzoiti, kteří jsou diferenciováni v intestinálním epitelu člověka, rapidně diseminují do všech tělesných buněk včetně monocytů a makrofágů a způsobují parazitémii (akutní fáze nepohlavního cyklu). Forma tachyzoitů zapříčiňuje silnou zánětlivou odpověď a tkáňovou destrukci, a tak klinickou manifestaci choroby projevující se lymfadenitidou nebo chori-

oretinitidou; avšak v 90 % případů probíhá tato fáze asymptomaticky. U imunokompetentních osob je toto následováno latentní fází, kdy paraziti encystují v mnoha tkáních, obzvláště ve skeletálním a srdečním svalstvu, mozku a oku (cysty značí chronickou fázi nepohlavního cyklu). Bradyzoiti jsou obsaženi uvnitř cyst. Jinou cestou nákazy jsou tkáňové cysty obsahující bradyzoiti v nedostatečně tepelně upraveném mase (1, 2).

Reaktivace latentní infekce (cysty) je nejčastější mechanismus vzniku onemocnění toxoplazmózou u imunodeficientních pacientů, jako jsou séropozitivní příjemci po alogenní transplantaci krevtvočných buněk (hematopoietic stem cell transplantation – HSCT) a transplantaci jater, a u pacientů se syndromem získané imunodeficiency (AIDS) (2). Seroprevalence *T. gondii* u příjemců HSCT se liší geograficky od méně než 15 % v Severní Americe (3) a v Evropě od méně než 30 % až k více než 60 % podle údajů z jednotlivých transplantčních center (vysokou seroprevalenci *T. gondii* má Francie) (4), a sleduje tak seroprevalenci v obecné populaci. Z České republiky jsou k dispozici například epidemiologické údaje z okresu České Budějovice z let 1984–1986 s celkovou prevalencí mezi gravidními ženami 37 % (5) nebo údaje ze Slovenské republiky, kde byla séropozitivita u 22,1 % gravidních žen (6).

Incidence diagnostikovaných případů toxoplazmózy po alogenní HSCT se pohybuje od 0,4 až ke 2–3 % v závislosti na endemicitě (3, 4, 7, 8) a je nižší než frekvence této komplikace u pacientů s AIDS (9). U pacientů s AIDS jsou nejčastější ložiskové afekce CNS (9), léze jsou obvykle mnohočetné, často bilaterální a typicky se vyskytují supratentoriálně na rozhraní kortexu a bílé hmoty. U pacientů po alogenní HSCT se izolovaná encefalitida vyskytuje ve 48 % případů a 42 % pacientů má diseminovanou formu toxoplazmózy (postižení více jak jednoho orgánu, jako jsou plíce, srdce, gastrointestinální trakt, játra a slezina), přičemž tři čtvrtiny z nich mají rovněž postižení centrálního nervového systému (10). Prognóza toxoplazmózy u pacientů po alogenní HSCT je velmi nepříznivá s 66% mortalitou (10).

KAZUISTIKA

Dvaatřicetiletá žena, séropozitivní na *T. gondii* ve třídě IgG, podstoupila příbuzenskou transplantaci krevtvočných buněk v září 2006 pro léčbu akutní myeloidní leukémie v první kompletní remisi. Vzhledem k opakovaným febrilním neutropeniím po předchozí léčbě byl zvolen jako předtransplantační režim šetřící Slavinův protokol (kombinace fludarabin, anti-tymocytový globulin, busulfan) s navýšeným busulfanem. Profylaxe akutní reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) sestávala pouze z imunosupresivního účinku cyklosporinu A. Vzhledem k alergii na sulfonamidy místo kombinace trimetoprim/sulfamethoxazol (TMP/SMX) byl jako profylaxe pneumocystové pneumonie zvolen dapson do dne +35 a poté byla pacientka převedena na inhalační pantamidin. K rozvoji akutní GvHD nedošlo, posttransplantační průběh byl komplikován oboustrannou trombózou *vena subclavia et axillaris*. Pro nárůst smíšeného chimerismu (značí obnovu příjemcovy krevtvorby) byl k navození reakce štěpu proti nádoru zprvu vysazen cyklosporin A a později byla podána infuze dárcovských lymfocytů (DLI), po které se rozvinula GvHD. Pacientka přišla v den +650 s výrazným zduřením dásní a z histologie, rapidního nárůstu smíšeného chimerismu a myelogramu byl diagnostikován hematologický relaps. Pacientka podstoupila léčbu daunorubicinem a cytarabinem a byla indikována k retransplantaci (dárcem byla opět HLA-shodná sestra). Předtransplantační režim druhé transplantace krevtvočných buněk v září 2008 byl Flamsa-RIC (chemoterapie skládající se z fludarabinu, cytarabinu a amsakrinu následovaná o 4 dny později RIC zahrnující celotělové ozáření, cyklofosfamid a antithymocytový globulin). Profylaxe akutní GvHD

sestávala z kombinace cyklosporin A + mykofenolát mofetil. K profylaxi *Pneumocystis carini* byl použit inhalační pentamidin. V den +23 došlo k rozvoji akutní střevní a jaterní GvHD grade II a k zavedené imunosupresivní terapii (cyklosporin A + mykofenolát mofetil) byl nasazen metylprednisolon v dávce 165 mg/den s postupnou redukcí dávek a přechodem na prednison. Myelogram v den +35 prokázal remisi. Pro reaktivaci cytomegalovirové infekce (CMV) byl v den +56 nasazen valganciclovir. V den +71 pacientka přišla pro potíže s dvojitým viděním, s poruchou prostorového vidění a zvýšenou teplotou 38 °C. Zornice byly izokorické a se zachovanou fotoreakcí. Vyšetření očního pozadí neprokázalo žádné patologické změny a vyšetření okohybnosti odhalilo parciální lézi III. hlavového nervu (*n. oculomotorius*) a VI. hlavového nervu (*n. abducens*) vpravo. Iniciální zobrazení mozku počítačovou tomografií (CT) v den +71 ukázalo hypodenzní oblast o průměru 20 mm ve ventrální části bazálních ganglií vpravo (obr. 1). Při vyšetření periferní krve pacientka měla leukocyty $5,66 \times 10^9/l$, erytrocyty $2,34 \times 10^{12}/l$ a trombocyty $43,5 \times 10^9/l$. Vyšetření mozkomíšního moku (CSF) z následujícího dne ukázalo obraz serózního zánětu – zvýšené množství mononukleárních 24,3/μl, mírně zvýšenou hladinu bílkoviny 0,68 g/l a hladinu glukózy v normálním rozmezí. Polymerázová řetězová reakce (PCR) k detekci původců virových meningitid v CSF u imunodeficientní pacientky neprokázala žádný z herpesvirů (CMV, EBV, HSV1 a 2, virus Varicella-Zoster, HHV6) nebo polyomavirus JCV či některý z enterovirů. PCR však prokázala pozitivitu *T. gondii* a sérologie na *T. gondii* byla pozitivní ve třídě IgG a negativní ve třídě IgM. Byla počata cílená terapie na *T. gondii* v den +74 klindamycinem v dávce 2400 mg/den a ode dne +77 také pyrimethaminem v dávce 200 mg/den. Stav pacientky se rapidně zhoršil po nástupu epileptického záchvatu typu grand mal v den +75, po kterém se neprobrala k jasnému vědomí, byla však probuditelná na výzvu a odpovídala (somnia), rozvinula se oboustranná ptóza víček a mydriáza vpravo, zornice na osvit reagovaly. Magnetická rezonance (MR) mozku provedená v den +76 ukázala 5–6 ložisek v obou mozečkových hemisférách a až 40 ložisek ve všech lalocích supratentoriálně do velikosti 12 mm, v T1-váženém obrazu hypointenzivních a v T2-váženém obrazu hyperintenzivních a sytících se po aplikaci gadolinia. Největší ložisko bylo v oblasti pravostranných bazálních ganglií o velikosti 29 mm s tlakem na frontální roh pravé postranní komory. V okolí ložisek byl nevelký perifokální edém. Porucha vědomí se prohloubila až k soporu (Glasgow Coma Scale, GCS 6–7). Mydriáza byla oboustranná a při reakci na osvit zornice byly strnulé. Kontrolní vyšetření CT mozku v den +90 ukázalo vedle mnohočetných drobných kalcifikací supra- i infratentoriálně progresi hypodenzního ložiska v bazálních gangliích vpravo s tlakem na frontální roh pravé postranní komory. MR mozku v den +94 odhalila nové ložisko v bazálních gangliích vlevo o velikosti 18 mm a změnu signálu v největším ložisku v bazálních gangliích vpravo v T1-váženém obrazu, které nově ukázalo drobnou hyperintenzitu – patrně značící diskretní prokrvácení, a v okolí ložiska byl rozsáhlejší perifokální vazogenní edém (obr. 2). Stav pacientky při zavedené terapii se začal pozvolna zlepšovat, nabyla vědomí, začala spolupracovat, rehabilitovat, ale velké potíže jí činila přetrvávající ptóza víček při oboustranné kompletní lézi III. hlavového nervu (ptóza víček, divergence bulbů, oboustranná mydriáza bez fotoreakce). Po 8 týdnech léčby kontrolní CT mozku ukázalo progresi počtu kalcifikovaných lézí a největší ložisko v bazálních gangliích však regredovalo co do velikosti a expanzivity (obr. 3). Bohužel, myelogram v den +140 ukázal relaps základního onemocnění.

DISKUZE

Většina pacientů s diagnózou toxoplazmózy po alogenní HSCT je séropozitivní na *T. gondii* ve třídě IgG předtransplan-

tačně – jako v případě naší pacientky, a toxoplazmóza je tak připisována reaktivaci latentní infekce obdobně, jako je tomu u séropozitivních pacientů s AIDS (9, 11). Z důvodu, že se toxoplazmóza mozku u naší pacientky rozvinula až po druhé alogenní HSCT, porovnali jsme oba posttransplantační průběhy a hledali v souladu s dostupnou literaturou faktory, které by mohly být zodpovědné za reaktivaci latentní infekce.

U pacientů s AIDS je dle některých autorů vzestup hladiny anti-*Toxoplasma* IgG protilátek ≥ 150 IU/ml a počet CD4 buněk pod 200/μl (narůstá riziko oportunních infekcí) prediktivní pro klinický nástup toxoplazmózy mozku (9). Změny titru protilátek IgG ale nejsou detekovány při rozvoji parazitémie (potvrzené PCR) u pacientů po alogenní HSCT a kvůli souběžné imunosupresi, tedy sérologie není u těchto pacientů informativní (3, 12). Ohledně počtu CD4 buněk pod 200/μl ten přetrvává u třetiny pacientů po alogenní HSCT i po uplynutí jednoho roku a inverzní CD4/CD8 index má po roce 78 % pacientů (13). Martino et al. (11) zaznamenali ve své studii s pacienty s toxoplazmózou po alogenní HSCT u devíti z deseti pacientů počet CD4 buněk též pod 200/μl, s mediánem 24/μl, a rovněž Small et al. (7) uvádí medián 25 ± 27 CD4 buněk/μl.

Imunosupresivní terapie a ozařování narušují příjemcův imunitní systém. Předtransplantační režimy zahrnující celotělové ozáření (total body irradiation – TBI) ve srovnání s přípravnými režimy bez TBI jsou asociovány s negativním funkčním testem na toxoplazmový antigen (13). Naše pacientka podstoupila předtransplantační režim zahrnující TBI při druhé alogenní HSCT, což vedle dalších faktorů může znamenat vyšší náchylnost k onemocnění toxoplazmózou.

U pacientů s AIDS je účinnou profylaxi toxoplazmové infekce kombinace TMP/SMX (9), která je využívána k profylaxi pneumocystové pneumonie u příjemců HSCT, a vykazuje tedy současně i anti-toxoplazmovou aktivitu. Ve studii Martino et al. (4) 73 % nemocných s toxoplazmózou po HSCT nedostávalo tuto systémovou profylaxi *Pneumocystis carinii*. Široké užití profylaxe TMP/SMX u pacientů po HSCT může být zodpovědné za nízkou incidenci toxoplazmózy oproti skupině pacientů s AIDS v souborech, které srovnává Martino et al. (4). Na druhou stranu profylaxe TMP/SMX není vždy dostatečnou prevencí reaktivace *T. gondii* po alogenní HSCT (3). Riziko rozvoje toxoplazmózy u pacientů s AIDS je téměř 3 × vyšší při profylaxi inhalačním pentamidinem než při kombinaci dapson plus pyrimethamin (14). Naše pacientka vzhledem k alergii na kombinaci TMP/SMX dostávala dapson do dne +35 po první HSCT, který mohl profylakticky účinkovat proti rozvoji toxoplazmózy. Po druhé HSCT měla pacientka pouze inhalační pentamidin, který není dostatečnou profylaxi toxoplazmózy.

GvHD se zdá být dalším predisponujícím faktorem pro onemocnění toxoplazmózou (3, 11, 15). Ve studii autorů Martino et al. (11) 77 % pacientů s toxoplazmózou po alogenní HSCT rozvinulo mírnou až závažnou akutní GvHD, nebo chronickou GvHD. Aktivní GvHD při diagnóze toxoplazmózy mělo 44 % pacientů. Všechny 41 pacientů dostávalo imunosupresivní terapii během 6 týdnů předcházejících nástupu toxoplazmózy. Posttransplantační průběh první HSCT u naší pacientky nebyl komplikován rozvojem akutní GvHD, zatímco po druhé HSCT se rozvinula akutní GvHD grade II vyžadující terapii prednisonem, kterým pacientka byla léčena ještě při nástupu toxoplazmózy.

Toxoplazmóza dle studie Mele et al. byla diagnostikována mezi 8–689 dny po alogenní HSCT, s mediánem 76 dní (10). Vedle horečky jsou při postižení centrálního nervového systému hlavními klinickými symptomy epileptické záchvaty, bolest hlavy, letargie, zmatenost, tremor a hemiparéza (10). Onemocnění u naší pacientky se manifestovalo v den 71 a iniciálním neurologickým symptomem byla diplopie, kterou také popisuje další kazuistika (16). Ložisko v pravostranných bazálních gangliích u naší pacientky bylo zodpovědné za kompresivně podmíněnou lézi III. hlavového nervu (*nervus oculomotorius*) vpravo zprvu s postižením jeho motorické vět-

ve (diplopie a ptóza) a později i jeho parasymptatické větve (mydriáza a zornice nereagující na osvit). Vedle současné kompresivní léze VI. hlavového nervu (*nervus abducens*) vpravo je velmi pravděpodobné i klinicky neodlišitelné postižení IV. hlavového nervu (*nervus trochlearis*). Z původní pravostranné symptomatologie stav vyústil v obraz kompletní oftalmoplegie v důsledku progresu ložiska v levostranných bazálních gangliích. Zde můžeme uvažovat o toxoplazmóze infiltruující tkáň CNS jako o dalším možném vlivu prohlubujícím celkový stav imunodeficiency vzhledem k následnému relapsu základního onemocnění podobně, jako je tomu například u závažných poranění mozku (17).

Na zobrazení magnetickou rezonancí, léze jsou lehce hypointenzivní nebo izointenzivní relativně k mozkovému parenchymu na T1-váženém obrazu, a hyperintenzivní nebo izointenzivní na T2-váženém obrazu. Postkontrastní zobrazení MR obvykle demonstruje prstenčité nebo nodulární syčení s nesyťící se centrální oblastí odpovídající koagulační nekróze. Syťící se léze se co do velikosti pohybují mezi méně než 1 cm až k více než 3 cm. Léze jsou obvykle vidět v bazálních gangliích, kortikomedulární junkci a zadní jámě lební, jsou často mnohočetné. V okolí lézí je edém různého stupně (18).

Kromě výše uvedeného obrazu na MR, jaký je vidět u pacientů s AIDS, Maschke et al. (19) zaznamenali ještě jednu odlišnou skupinu s rozdílným zobrazením MR u pacientů po alogenní HSCT, která ukazovala atypický obraz lézí s minimálním space-occupying efektem, v T1-váženém obrazu hypointenzivními nebo neviditelnými, a s žádným postkontrastním syčením. Infekce u těchto pacientů se manifestovala dříve než u skupiny s typickým obrazem lézí, pacienti měli nižší počet leukocytů a dostávali vyšší dávky kortikosteroidů pro léčbu GvHD a měli vážnější GvHD a vyšší mortalitu. Tento atypický obraz toxoplazmové encefalidity je referován i u jednotlivých kazuistik (20, 21). Autoři se domnívají, že chybné postkontrastní syčení je důsledkem snížené zánětlivé odpovědi díky narušené humorální a buněčné imunitě, také vlivem terapie kortikoidy a v souvislosti s nižším počtem leukocytů. Na rozdíl od pacientů s AIDS, pacienti po HSCT ukazují častější hemoragické změny v toxoplazmových lézích (19, 21–24) pravděpodobně kvůli sníženému počtu krevních destiček. Diskrétní prokrvácení ložiska v pravostranných bazálních gangliích jsme také zaznamenali u naší pacientky.

U pacientů po HSCT je možné metodou PCR stanovení diagnózy z periferní krve, CSF a bronchoalveolární laváže (BAL). Detekce *T. gondii* metodou PCR předchází klinické manifestaci toxoplazmózy (8, 16, 25). Přesto může mít PCR limitovanou senzitivitu pro diagnostiku toxoplazmózy u příjemců HSCT (20, 26, 27).

Diagnóza toxoplazmózy po HSCT je stanovena ante-mortem pouze v 47 % případů (10). Z autopsie se také často prokáže postižení více jak jednoho orgánu, zejména postižení srdce, které se klinicky nemanifestuje (11).

Přežití u léčených pacientů je horší s časným nástupem nemoci (<100 dní) (10, 11, 19, 21). Pacienti s izolovaným postižením mozku mají lepší prognózu (60% přežití) než pacienti s diseminovaným onemocněním (10), ale ta je stále horší než u léčených pacientů s toxoplazmózou u AIDS (28). Zda by měli rizikovi pacienti dostávat sekundární profylaxi s anti-toxoplazmovou aktivitou, zůstává stále otevřenou otázkou.

Zkratky

AIDS	– syndrom získané imunodeficiency
BAL	– bronchoalveolární laváž
CMV	– cytomegalovirus
CT	– počítačová tomografie
DLI	– infuze dárčovských lymfocytů (donor lymphocyte infusion)
GCS	– Glasgow Coma Scale
GvHD	– reakce štěpu proti hostiteli (graft-versus-host disease)
HSCT	– transplantace krevtvočných buněk (hematopoietic stem cell transplantation)

MR	– magnetická rezonance
PCR	– polymerázová řetězová reakce
<i>T. gondii</i>	– <i>Toxoplasma gondii</i>
TBI	– total body irradiation, celotělové ozáření
TMP/SMX	– trimetoprim/sulfamethoxazol

LITERATURA

- Hegab SM, Al-Mutawa SA. Immunopathogenesis of toxoplasmosis. Clin Exp Med 2003; 3: 84–105.
- Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet 2004; 363: 1965–1976.
- Slavin MA, Meyers JD, Remington JS, et al. Toxoplasma gondii infection in marrow transplant recipients: a 20 year experience. Bone Marrow Transplant 1994; 13: 549–557.
- Martino R, Bretagne S, Rovira M, et al. Toxoplasmosis after hematopoietic stem transplantation. Report of a 5-year survey from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 2000; 25: 1111–1114.
- Hejlíček K, Literák I, Vostalová E, et al. Protilátky proti *Toxoplasma gondii* u gravidních žen v okrese České Budějovice. Epidemiol Mikrobiol Imunol 1999; 48: 102–105.
- Studeníčková C, Ondriska F, Holková R. Séroprevalencia *Toxoplasma gondii* u gravidních žen na Slovensku. Epidemiol. Mikrobiol Imunol 2008; 57: 8–13.
- Small TN, Leung L, Kiehn TE, et al. Disseminated toxoplasmosis following T cell-depleted related and unrelated bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2000; 25: 969–973.
- Matsuo Y, Takeishi S, Miyamoto T, et al. Toxoplasmosis encephalitis following severe graft-vs.-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 17 year experience in Fukuoka BMT group. Eur J Haematol 2007; 79: 317–321.
- Belanger F, Derouin F, Grangeot-Keros L, et al. Incidence and risk factors of toxoplasmosis in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: 1988–1995. Clin Infect Dis 1999; 28: 575–581.
- Mele A, Paterson PJ, Prentice HG, et al. Toxoplasmosis in bone marrow transplantation: a report of two cases and systemic review of the literature. Bone Marrow Transplant 2002; 29: 691–698.
- Martino R, Maertens J, Bretagne S, et al. Toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2000; 31: 1188–1194.
- Janitschke K, Held T, Krüger D, et al. Diagnostic value of tests for *Toxoplasma gondii*-specific antibodies in patients undergoing bone marrow transplantation. Clin Lab 2003; 49: 239–242.
- Maury S, Mary JY, Rabian C, et al. Prolonged immune deficiency following allogeneic stem cell transplantation: risk factors and complications in adult patients. Br J Haematol 2001; 115: 630–641.
- Girard PM, Landman R, Gaudebout C, et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. N Engl J Med 1993; 328: 1514–1520.
- Chandrakar PH, Momin F, et al. Disseminated toxoplasmosis in marrow recipients: a report of three cases and a review of the literature. Bone Marrow Transplant 1997; 19: 685–689.
- Khoury H, Adkins D, Brown R, et al. Successful treatment of cerebral toxoplasmosis in a marrow transplant recipient: contribution of a PCR test in diagnosis and early detection. Bone Marrow Transplant 1999; 23: 409–411.
- Smrcka M, Mrlan A, Karlsson-Valik J, et al. The effect of head injury upon the immune system. Bratisl Lek Listy 2007; 108: 144–148.
- Chang KH, Han MH. MRI of CNS parasitic diseases. JMIR 1998; 8: 297–307.
- Maschke M, Dietrich U, Prumbaum M, et al. Opportunistic CNS infection after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1999; 23: 1167–1176.
- Ionita C, Wasay M, Balos L, et al. MR imaging in toxoplasmosis encephalitis after bone marrow transplantation: paucity of enhancement despite fulminant disease. Am J Neuroradiol, 2004; 25: 270–273.

21. **Mueller-Mang C, Mang TG, Kalhs P, et al.** Imaging characteristics of toxoplasmosis encephalitis after bone marrow transplantation: report of two cases and review of the literature. *Neuroradiology* 2006; 48: 84–89.
22. **Bleggi-Torres LF, De Medeiros BC, Werner B, et al.** Unusual presentation of cerebral toxoplasmosis after BMT. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 855–856.
23. **Picardi M, De Rosa G, Di Salle F, et al.** Post-transplant cerebral toxoplasmosis diagnosed by magnetic resonance imaging. *Haematologica* 1998; 83: 570–572.
24. **Dietrich U, Maschke M, Dorfler A, et al.** MRI of intracranial toxoplasmosis after bone marrow transplantation. *Neuroradiology* 2000; 42: 14–18.
25. **Bretagne S, Costa JM, Foulet F, et al.** Prospective study of toxoplasma reactivation by polymerase chain reaction in allogeneic stem-cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2000; 2: 127–132.
26. **Cibickova L, Horacek J, Prasil P, et al.** Cerebral toxoplasmosis in an allogeneic peripheral stem cell transplant recipient: case report and review of literature. *Transpl Infect Dis* 2007; 9: 332–335.
27. **Brinkman K, Debast S, Sauerwein R, et al.** Toxoplasma retinitis/encephalitis 9 months after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 635–636.
28. **Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, et al.** Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 268–275.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR číslo NR9671-4 a VZ MSM 021622430.

Nová data týkající se problémů s alkoholem v české populaci jsou varovná

Nejnovější, dosud nepublikovaná studie z České republiky (Sovinová a Csémy, 2010) prováděná v neklinické (tj. „normální“) populaci dospěla následujícím závěrům:

- Mezi muži pije alkoholické nápoje rizikově a škodlivě (skór 8 až 19 v dotazníku AUDIT) 29,2 % a dalších 3,8 % mužů má s alkoholem vážný problém vyžadující odbornou pomoc (skóre 20 a více v dotazníku AUDIT).

- U žen se jedná o 9,3 % rizikově a problémově pijících a 0,3 % žen s vážným problémem.

Uvedená čísla souvisejí s nízkým zdaněním alkoholu, takže pivo je často levnější než běžné nealkoholické nápoje. Zhruba polovina 100% alkoholu se v České republice vypije ve formě piva.

Praktické důsledky

Vysoký podíl problémově pijících

osob zhoršuje konkurenceschopnost zdejší pracovní síly a navíc představuje vážné riziko v pracovních prostředích i v dopravě. Předpisy týkající se omezení alkoholu při řízení i při dalších nebezpečných situacích by se měly přísně prosazovat. Argumentace fyziologickými hladinami alkoholu neobstojí, protože ty činí nalačno 0,03 promile a po jídle 0,05 promile (Útrata, 1986). Moderní vyšetřovací metody umožňují velmi přesné stanovení hladin alkoholu v krvi.

Rizika i jen nízkých dávek alkoholu při řízení motorového vozidla

- V porovnání s vyššími dávkami je zde malé, ale prokazatelné, zhoršení schopnosti řídit (např. větší sklon riskovat).

- Interakce malých dávek s léky nebo drogami (např. marihuana) mívá nečekaně velký a dramatický průběh.

- U závislých vyvolávají i malá množství alkoholu bažení (craving) a nekontrolované pití.

- V době řízení před dopravní nehodou bývá hladina alkoholu většinou vyšší než při odběru.

- Jedná-li se o „zbytkový alkohol“, vliv alkoholu a kocoviny se sčítají.

- Dehydratace, k níž při dlouhých cestách autem někdo dochází, zvyšuje účinek i malých dávek alkoholu.

- Snížení povolených hladin alkoholu nebo naprostý zákaz alkoholu před jízdou vedlo v řadě zemí k poklesu počtu dopravních nehod, zejména smrtelných.

Literatura

Sovinová H, Csémy L. The Czech AUDIT: Internal consistency, latent structure and identification of risky alcohol consumption. *Central European Journal of Public Health* 2010 (in press).

Útrata R. Repetitorium forenzní alkoholologie. Praha: Výzkumný ústav psychiatrický 1986; 130.

L. Csémy, K. Nešpor

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

System léčby závislosti na tabáku na Mayo Clinic

Lenka Štěpánková

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika VFN – Centrum pro závislé na tabáku a Ústav hygieny a epidemiologie

SOUHRN

V České republice existuje 32 fungujících Center pro závislé na tabáku, které vznikly po vzoru Nicotine Dependence Center (NDC) na klinice Mayo (Rochester, USA). Tato specializovaná péče je však pouze špičkou ledovce, poskytující ambulanci léčbu silně závislým kuřákům. V České republice zatím chybí propracovaný komplexní systém péče, jaký je zaveden právě na klinice Mayo a kterému bychom se chtěli přiblížit. U všech hospitalizovaných pacientů bez výjimky tam sestra u lůžka provede základní intervenci k odvykání kouření a v případě potřeby doporučí náhradní terapii nikotinem. Pokud má pacient zájem, provede specialista z NDC hodinový pohovor u lůžka s návrhem terapie, pro další sledování a všechny nehospitalizované pacienty je k dispozici ambulanci část NDC. Pro zvláště silně závislé kuřáky, často s mnoha komorbiditami, existuje na Mayo klinice osmidenní rezidenční program.

Klíčová slova: závislost na tabáku/nikotinu, systém léčby, klinika Mayo.

SUMMARY

Štěpánková L. Concept of nicotine dependence treatment in Mayo Clinic, USA

There are actually 32 Tobacco Dependence Treatment Centres in the Czech Republic, which were founded according to model of Nicotine Dependence Centre (NDC) in Mayo Clinic (Rochester, USA). This specialized treatment is only a tip of an iceberg; in the Czech Republic we miss the complex system of tobacco dependence treatment similar to the system of Mayo clinic. In all hospitalized patients in Mayo clinic, a nurse provides the basic intervention for smoking cessation and recommends a nicotine patch if needed. There comes the tobacco treatment specialist for one-hour interview and recommendation of complex therapy to the interested patients. For the follow-up of these patients and for all outpatients the NDC visits are available. A possibility of 8-day residential treatment for heavy dependent smokers exists.

Key words: nicotine/tobacco dependence, system of treatment, Mayo Clinic.

Št.

Čas Lék čes 2010; 149: 189–190

ÚVOD

Následující informace jsem získala během dvoutýdenního pobytu v Nicotine Dependence Center (NDC – Centrum závislosti na nikotinu) a ostatních odděleních na klinice Mayo v Rochesteru (Minnesota, USA). Tuto stáž bylo možné uskutečnit díky grantu mezivládní česko-americké vědecké spolupráce Kontakt – Amvis, v rámci kterého byla tato cesta naplánována a hrazena. Grant je zaměřen na podporu zavedení systému léčby závislosti na tabáku podobného systému léčby na Mayo Clinic do českého zdravotního systému.

KONTROLA UŽÍVÁNÍ TABÁKU A LÉČBA V PRŮBĚHU HOSPITALIZACE

Měla jsem možnost navštívit psychiatrické oddělení (Generose Building) a kardiologické oddělení v St. Mary's

Hospital v lůžkové části kliniky Mayo. Prostory jednotlivých oddělení i celé nemocnice včetně čekáren a oddechových zón (parky, bistra aj.) jsou striktně nekuřácké; zákaz je dodržován ve všech budovách a odděleních včetně psychiatrického, kde platí od roku 2008. Za celých 10 dní jsem neviděla v nemocnici ani připojených parcích jediného kuřáka!

Každý pacient je tázán již při příjmu, zda kouří, či užívá žvýkácký tabák a zda kouřil v posledních 12 měsících. V případě, že kouří, je mu nabídnuta ošetřující sestrou (bed side nurse) nikotinová náplast v odpovídající síle. Náplasti v průběhu hospitalizace jsou hrazeny drtivou většinou soukromých zdravotních pojišťoven, i v rámci federálního programu Medicare a státního Medicaid pro ty, kdo do nich spadají – tj. rámcově u Medicare pacienti handicapovaní, invalidní a nad 65 let, u Medicaid sociálně slabí.

Pacient – kuřák je také vždy sestrou u lůžka dotázán, zda má zájem o rozhovor s její specializovanou kolegyní z NDC o možnostech léčby závislosti na tabáku a o souvisejících problémech. V kladném případě tato speciálně vyškolená

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Lenka Štěpánková
Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK a VFN – poliklinika
Karlovo náměstí 32, 128 00 Praha 2
e-mail: lenka.stepankova@lf1.cuni.cz

sestra přijde za pacientem k lůžku, úvodní rozhovor trvá 30–60 minut a má poměrně pevně danou strukturu danou platným protokolem. Samozřejmě je rozhovor přizpůsoben stavu a onemocnění pacienta.

Součástí rozhovoru je vždy zhodnocení a probrání motivace včetně tří otázek: Jak důležité je pro vás přestat kouřit? Jakou důvěru máte v úspěch svého odvykání? Jste připraven přestat kouřit právě nyní? (hodnoceno škálou 0–10 bodů), rozhovor o možných behaviorálních změnách, o zvládání stresových situací a seznámení s různými druhy farmakoterapie. V USA jsou indikovány pro léčbu závislosti na tabáku dle platných doporučení stejné léky jako v České republice, tj. prostředky náhradní nikotinové terapie (navíc s nazálním sprejem), bupropion a nejnovější vareniklin (1).

Sestra po rozhovoru s pacientem vyplní údaje do dokumentace v počítači (od kolika let kouří či užívá jiné formy tabáku, kolik kusů denně, zda kouří rodinní příslušníci, kolikrát se pacient snažil přestat a jak nejdéle vydržel nekouřit, co zkoušel za medikací, anamnéza deprese a jiných psychických obtíží a závislostí) a doporučí ošetřujícímu lékaři předepsání medikace dohodnuté s pacientem.

V případě zájmu pacienta či delší hospitalizace se domluví termín další kontroly při hospitalizaci. V případě rychlejšího propuštění (většinou, doba hospitalizace se minimalizuje) jsou další kontroly telefonické a jsou prováděny pracovníkem v call-centru NDC, pokud bydlí pacient v dojezdové vzdálenosti od Mayo Clinic, mohou být návštěvy i osobní v NDC.

PROGRAM PRO AMBULANTNÍ PACIENTY NICOTINE DEPENDENCE CENTER

Intervence probíhají individuálně, úvodní trvá cca 1 hodinu a kontrolní cca 1/2 hodiny. Program je určen pro všechny zájemce, doporučené z jiných oddělení Mayo Clinic či bez doporučení lékaře. Náplní jsou sezení velmi podobná jako v našich Centrech pro závislé na tabáku, která vznikla právě po vzoru centra na klinice Mayo. Více se používá klasické struktury motivačního rozhovoru. Dále je probírána nutnost behaviorální změny, zvládání stresových situací a možnosti farmakoterapie. Více než v našem centru se využívá tištěných materiálů a k dispozici je pacientům i DVD se základními informacemi. Tištěnou příručku i DVD dostane pacient při prvním rozhovoru, ať již v ambulantním režimu, nebo při hospitalizaci.

Jako terapeuti pracují v NDC speciálně proškolení zdravotničtí pracovníci či psychologové s certifikátem TTS (Tobacco Treatment Specialist), kurz trvá jeden týden, je poměrně náročný, předpokládá stovky předchozích hodin práce ve specializovaném centru a absolvování závěrečného testu. Pouze vedoucí centra, profesor Richard Hurt, je lékař – internista, který je supervizorem a řeší problémy spojené se somatickou komorbiditou, lékovými interakcemi atd. Celkově v NDC kliniky Mayo pracuje více než 40 stálých zaměstnanců + další na částečný úvazek při počtu lůžek srovnatelném se Všeobecnou fakultní nemocnicí. Je však třeba doplnit, že NDC není zaměřeno pouze na klinickou práci, ale i na vzdělávání lékařů, mediků a dalších zdravotnických pracovníků a také je na světové špičce výzkumu v této oblasti.

Podrobný rozpis pobytového **rezidenčního programu** by byl příliš rozsáhlý, pobyt je otevřen pro všechny kuřáky, kte-

rým se nepodařilo přestat kouřit v ambulantním režimu včetně pacientů s psychiatrickou anamnézou či dřívějším abúzem alkoholu a jiných drog. Program je osmidenní, zahrnuje edukační skupiny týkající se vlivu kouření na zdraví, stress management, psychoterapii skupinovou i individuální, fyzické cvičení, pacienti jsou pod stálým dohledem a 2× denně se provádí měření CO ve vydechaném vzduchu. Většina pacientů užívá kombinovanou farmakoterapii.

HRAZENÍ PÉČE V RÁMCI ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ

Většina zdravotních pojišťoven a program Medicare i Medicaid hradí pacientům intervence i léky v průběhu hospitalizace. Co se týče hrazení ambulantní péče v NDC, velmi se liší dle pojišťovny (v rámci Medicare a Medicaid programu pacient přispívá 40 dolarů za návštěvu, tj. asi 1/4 celé částky), léky většina pojišťoven hradí, ale některé po omezenou dobu. Například jednomu z pacientů, kterého jsem viděla, hradila pojišťovna vareniklin po dobu 3 měsíců 1× do roka. Proto čekal, až uplyne rok od jeho posledního pokusu. Pochopitelně lepší druhy pojištění kryjí léčbu zcela.

NDC má nastaveny pevné taxy, které většina pojišťoven hradí, v každém případě je za uhrazení celé platby zodpovědný pacient a on musí vše se svojí pojišťovnou projednat (tento princip hrazení platí na celé klinice Mayo i v jiných nemocnicích).

Za čtvrt hodinu úvodní intervence dostává NDC 45 dolarů (většinou trvá 1 hodinu), za čtvrt hodinu follow-up 30 dolarů (většinou trvá půl hodiny). Rezidenční program na 8 dní stojí 5000 dolarů, což je cena bez léků. Tento program některé pojišťovny nehradí.

Na závěr bych ráda dodala, že procentuální výsledky ambulantní léčby v NDC a v našem referenčním Centru pro závislé na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK a VFN jsou podobné, avšak kapacita našeho i ostatních center je vzhledem k obrovskému počtu českých kuřáků nedostatečná a především není dostatečně propracovaný a finančně pokrytý systém léčby u hospitalizovaných pacientů. I vzhledem k tomu se Všeobecná fakultní nemocnice zapojuje od letošního roku do Evropské sítě nekuřáckých nemocnic (ENSH – European Network of Smoke-Free Hospitals), jejíž členové se snaží kouření pacientů i personálu nemocnic minimalizovat, personál vyškolit a nabízet účinný systém léčby pro kuřáky, kteří si přejí přestat kouřit.

Zkratky

ENSH – European Network of Smoke-Free Hospitals
NDC – Nicotine Dependence Center
(Centrum závislosti na nikotinu)
TTS – tobacco treatment specialist

LITERATURA

1. **Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al.** Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Quick Reference Guide for Clinicians. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, May 2008, dostupné na <http://www.ahrq.gov/clinic/tobacco/tobaqrg.htm>

4. janskolázeňské sympozium

Janské Lázně, 14.–16. ledna 2010

Ve dnech 14.–16. ledna 2010 proběhl v Dětské lázeňské léčebně, Státních léčebných lázní s.p. Janské Lázně již 4. ročník Janskolázeňského sympozia, tentokrát zaměřené na periferní léze nervové soustavy. Sympozium pořádaly Státní léčebné lázně Janské Lázně s.p., Společnost pro rehabilitaci a fyzikální medicínu ČLS JEP a Klinika dětské neurologie FTN Praha.

Program sympozia byl uspořádán do jednotlivých bloků podle tematických okruhů a zabýval se vždy etiologií, patogenezí, diferenciací diagnostikou a terapií jednotlivých onemocnění na rozhraní zájmu neurologie, ortopedie a rehabilitace. K jednotlivým tématům byli osloveni přední odborníci zainteresovaných oborů, kteří se zabývají diagnostikou a léčbou jednotlivých onemocnění.

V prvním bloku byly probírány polyneuropatie a polyradikuloneuritidy nejružnější etiologie. Úvodní přednášku přednesl as. J. Kraus z kliniky dětské neurologie FN Motol, ve které se podrobně zabýval autoimunitními polyradikuloneuropatiemi. Přednáška velice podrobně analyzovala etiologii, diagnostiku a terapii těchto onemocnění. V další přednášce primáře J. Hadače z FTN byla zhodnocena atypická komplikace u polyradikuloneuritidy. Další zajímavou přednášku přenesla dr. I. Perníková na téma Periferní neuropatie u onkologických onemocnění, ve které upozornila na komplikace onkologické léčby vzhledem k postižení periferního nervového systému. Z domácího pracoviště prezentoval prim.

V. Trenčiansky kazuistiku rehabilitace pacientky s polyneuropatií/myopatií kriticky nemocných.

Druhý blok byl zaměřený na mezioborovou spolupráci při léčbě arthrogryposis multiplex congenita. Úvodní přednášku přednesl prof. M. Bayer, přednosta Dětské kliniky FN Hradec Králové. V obsáhlém sdělení se věnoval etiologii, prevalenci a diagnostice tohoto onemocnění. Možnostem operační léčby se ve svých sděleních věnovali doc. J. Chomiak z ortopedické kliniky FNB a as. A. Schejbalová z ortopedické kliniky 2. LF a FN Motol v Praze.

Ve třetím bloku věnovaném myelomeningocele vystoupil s obsáhlou přednáškou shrnující tuto problematiku doc. J. Poul z KDCHOT FN Brno, principy operační léčby tohoto onemocnění zhodnotil doc. M. Repko z ortopedické kliniky FN Brno. Možnosti a zaměření rehabilitace u tohoto onemocnění přednesla dr. O. Dyrhonová z kliniky rehabilitace tělovýchovného lékařství 2. LF a FN Motol v Praze.

Vědecký program sympozia byl vhodně doplněn o společenskou část s využitím balneologických provozů a kulturních zařízení hlavního pořadatele Státních léčebných lázní Janské Lázně, s.p.

*prim. MUDr. Vladimír Trenčiansky
vedoucí lékař DL Vesna
Státní léčebné lázně Janské Lázně s.p.
e-mail: trenčianskyv@janskelazne.com*

Seminář věnovaný léčbě závislosti na tabáku s podporou zaměstnavatele

Praha, 26. ledna 2010

Závislost na tabáku je nemoc. Léčba této nemoci je jednou z nevyhodnějších intervencí v medicíně s ohledem na náklady. Její podpora není výhodná jen pro zdravotní pojišťovny či stát obecně, ale i pro zaměstnavatele: Kouřící zaměstnanec ztratí denně podstatnou část pracovní doby kvůli své závislosti, je méně výkonný, častěji nemocný – stráví průměrně o 33 hodin ročně déle v pracovní neschopnosti v porovnání s nekuřákem. Kouření poškozují vybavení pracoviště, snižuje se životnost řady přístrojů, častěji je třeba malovat, jsou častější požáry ... Zaměstnavateli se tedy vyplatí zajímat se o kouření svých zaměstnanců: Kromě vlastního zájmu tak zlepšuje pracovní podmínky, vztahy se zaměstnanci a jméno společnosti jako takové.

Pokud se zaměstnavatel rozhodne vyhlásit pracoviště za nekuřácké, musí tak učinit s dostatečným časovým předstihem, aby zaměstnanci měli čas na přípravu. Volba je v zásadě trojí: přestat kouřit, smířit se s tím, že se během pracovní doby nekouří nebo změnit zaměstnavatele. Samozřejmě je žádoucí podpora první možnosti. Zaměstnavatel by měl odvykajícím kuřákům umožnit léčbu v pracovní době, přispět jim eventuálně na léky či jinak je podpořit. Ideální je i spolupráce závodního lékaře či jiného lékaře v okolí.

Zaměstnavatelem jsou i nemocnice. Kromě svých zaměstnanců by se však měly angažovat v podpoře nekuřáctví i u pacientů. Personál by tedy neměl kouřit a měl by být vyškolen v krátké intervenci v ambulantní péči či u lůžka. V nemocnici by mělo také být centrum pro závislé na tabáku, kam je možné doporučit ty, kdo chtějí přestat kouřit a potřebují intenzivnější léčbu. Tato centra slouží jak pacientům nemocnice, tak personálu – personálu kromě vlastní léčby i k poskytování konzultací, letáků či školení. Však také existuje program Evropské sítě nekuřáckých nemocnic (ENSH – European Network for Smoke-Free Hospitals, www.ensh.eu), podporovaný Světovou zdravotnickou organizací. Aktivní je v tomto smyslu i naše ministerstvo zdravotnictví.

Všeobecná fakultní nemocnice (VFN) se k síti nekuřáckých nemocnic jako jedna z prvních hlásí. Není to jednoduchý proces, ale dlouhodobá práce na zmapování kuřáctví, vyškolení personálu a nabídce léčby kromě zaměstnanců i ambulantním či hospitalizovaným pacientům, a to včetně farmakoterapie. Dosáhnout tohoto bodu jistě nebude jednoduché, ale Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK a VFN již od roku 2005 funguje v plné pracovní době, slouží i jako referenční centrum pro Českou republiku.

Personál VFN je průběžně školen, zejména sestry, jejichž role v této léčbě je u nás obecně podceňovaná a nevyužívána. Centrum pořádá vzdělávací akce či konference mnohokrát do roka.

Tento seminář zahájil doc. MUDr. Milan Tuček, CSc., přednosta Ústavu hygieny a epidemiologie, kde se setkání konalo. Pracovnice Centra pro závislé na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK a VFN MUDr. Eva Králíková, CSc., MUDr. Lenka Štěpánková a MUDr. Alexandra Kmeťová mluvily o epidemiologii závislosti na tabáku, obecném principu léčby, motivaci k ní, psychobehaviorálních i farmakologických možnostech intervence. Prezentovaly se i sestry centra Vladislava Felbrová a Stanislava Kulovaná včetně dobré zprávy o připravených doporučeních léčby závislosti na tabáku pro sestry.

MUDr. Kateřina Langrová popsala program České koalice proti tabáku Nekuřácký podnik i kazuistiky z pracovišť, kde se program realizoval. O postupu VFN v projektu nekuřácké nemocnice mluvila MUDr. Lenka Štěpánková, která je ve VFN odborným garantem tohoto projektu. Spolupředatelem semináře byla Pracovní skupina pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku ČLS JEP.

MUDr. Eva Králíková, CSc., MUDr. Alexandra Kmeťová,
MUDr. Lenka Štěpánková
Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK
a Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN
Studničkova 7, 128 00 Praha 2
e-mail: eva.kralikova@lf1.cuni.cz

XIII. olomoucké onkologické dny

Olomouc, 4. a 5. února 2010

Ve dnech 4. a 5. února 2010 se v prostorách Teoretických ústavů Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci konaly XIII. olomoucké onkologické dny – odborné a společenské setkání specialistů v oblasti maxilofaciální chirurgie, stomatology, otorinolaryngologie a plastické chirurgie.

Organizátorem symposia byla Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie FN Olomouc a LF Univerzity Palackého ve spolupráci s Českou společností maxilofaciální chirurgie ČLS JEP a Oblastní stomatologickou komorou v Olomouci. Symposium se konalo pod záštitou děkana LF UP prof. MUDr. Zdeňka Koláře, CSc. a ředitele FNOL MUDr. Radomíra Maráčka.

Více než 160 účastníků z České i Slovenské republiky se zájmem vyslechlo celkem 22 přednášek zaměřených na současné problémy diagnostiky, léčby a mezioborové spolupráce v oblasti maxilofaciální onkologie.

V odborném programu prvního dne referoval I. Stárek (Olomouc) o možnostech prognózování výsledků léčby karcinomů slinných žláz. R. Šmucler (Praha) prezentoval bohaté zkušenosti s využitím laserů v orofaciální onkochirurgii. Posluchače zaujala zejména možnost využití laseru v paliativní léčbě inoperabilních uzlinových krčních metastáz. L. Tuček a spol. (Hradec Králové) se zabývali problematikou brachyterapie orofaryngeálních karcinomů, P. Stanko a J. Mračna (Bratislava) demonstrovali zkušenosti s léčbou neoplazíí a paraneoplazíí temporomandibulárního kloubu.

Druhá část odpoledního programu prvního dne symposia byla věnována problematice uzlinových metastáz orofaryngeálních karcinomů. O zkušenostech vlastních pracovišť s diagnostikou a léčbou lokoregionálních metastáz referovali J. Walter a D. Hrušák (Plzeň), O. Bulík a spol. (Brno), a A. Jenča (Košice). Naopak diagnostice a léčení metastáz orgánových malignit do tkání orofaciálního systému věnovali své přednášky S. Juhász a spol. (Olomouc) a P. Střihavka (České Budějovice). Otázkou do diskuze byla zejména obecná kritéria pro stanovení indikací k jejich chirurgickému odstranění. O výskytu a klinické manifestaci maligních lymfomů v ústní dutině a čelistních kostech referovali Nováková

a spol. (Hradec Králové), možnosti léčby orálních komplikací chemoterapie hemato-onkologických pacientů prezentovali R. Pink a spol. (Olomouc).

Úvodní přednáškový blok druhého dne symposia byl zaměřen na možnosti spolupráce maxilofaciálního a plastického chirurga. Své zkušenosti na tomto poli přednesli R. Foltán a R. Kufa (Praha), B. Zálešák a spol. (Olomouc) a M. Molitor a spol. (Olomouc). Zatímco pražští autoři demonstrovali zejména výsledky mezioborové spolupráce, olomoučtí kolegové hodnotili a na příkladech demonstrovali strategii a limity rekonstrukčních operací v obličeji.

P. Michl (Olomouc), S. Andrejko (Košice) a M. Krump (Olomouc) se zabývali rolí HPV v etiologii orofaryngeálních karcinomů. Upozornili na cesty a rizika přenosu infekce, incidenci a zvláštnosti v biologickém chování těchto malignit.

Poslední část odborného programu byla věnována prezentaci zajímavých kazuistik: čelistní manifestaci Langerhansovy histiocytózy (J. Zajko, Bratislava), vzácnému případu intraoseálního mukoepidermoidního karcinomu (P. Andrlé, Plzeň), problematice diferenciální diagnostiky a léčby čelistních cyst a cystických tumorů (P. Krejčí, Olomouc) a úskalím léčby osteoradionekrózy čelistních kostí (R. Hodan a spol., Ostrava).

Součástí symposia byl společenský večer, který se konal v olomouckém hotelu Flora. Příjemného prostředí využili účastníci sjezdu k relaxaci a neformální výměně názorů.

Olomoucké onkologické dny mají dnes své pevné místo v kalendáři odborných a vzdělávacích akcí. Také v letošním roce byly příležitostí k získání nových poznatků, přátelské výměně zkušeností a navázání odborných kontaktů a spolupráce mezi specialisty a pracovišti s podobným odborným zaměřením.

prof. MUDr. Jindřich Pazdera, CSc.
Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: jindrich.pazdera@fnol.cz

Závislost na tabáku, děti a adolescenti

Praha, 17. února 2010

To byl název celodenní konference, kterou v krásném prostředí velkého sálu kláštera Emauzského opatství pořádalo Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK ve spolupráci s Pracovní skupinou pro prevenci léčbu závislosti na tabáku ČLS JEP, Magistrátem hlavního města Praha a Společností pro léčbu závislosti na tabáku 17. února 2010. Mezi 120 účastníky nebyli jen lékaři a sestry, ale i psychologové, výchovní poradci, sociální pracovníci či protidrogoví koordinátoři.

Zájem byl velký: Však také kuřáků, kterým ještě není 18 let, máme v České republice kolem čtvrt milionu. Prevalenci kouření podle věku sleduje u nás po léta PhDr. Ladislav Csémy, CSc. z Psychiatrického centra v Praze. Ten prezentoval poslední údaje o sice mírně klesající, stále však vysoké prevalenci kouření – u našich dospívajících je zhruba dvojnásobná v porovnání s USA, Kanadou nebo severní Evropou. Bohužel se také snižuje průměrný věk první cigarety – naše děti si zapalují už kolem 10 let. Čím dříve se s kouřením začne, tím závažnější jsou zdravotní dopady (nezralé orgány jsou zranitelnější), a tím silnější závislost vzniká (nezralý mozek). Naprostá většina kuřáků začala kouřit právě v dětském věku, po svých 18. narozeninách si poprvé zapálil jen každý desátý kuřák.

Kouření velmi úzce souvisí s psychickými problémy a nemocemi nejen v dospělosti, ale už v dětství a adolescenci. O překvapivém rozsahu těchto souvislostí referovala MUDr. Lenka Štěpánková z pořádajícího centra. Například děti a dospívající s hyperkinetickou poruchou kouří 2–3× častěji než ostatní a stanou se dříve a silněji závislími. V případě hyperkinetické poruchy a dalších psychických obtíží (deprese, úzkostné poruchy aj.) platí, že je potřeba se nejprve zaměřit na léčbu psychického onemocnění a následně zahájit léčbu závislosti na tabáku. Pokud se jedná o velmi častý souběh více závislosti najednou (např. na tabáku a alkoholu či ilegálních drogách), ty je naopak doporučeno léčit obě současně, pokud je k tomu pacient motivován.

Kampaň EU HELP za život bez tabáku probíhá ve všech 27 zemích EU a má tři hlavní témata: prevenci kouření, odvykání a ochranu před pasivním kouřením. Odehrává se mimo jiné i na webových stránkách v mateřských jazycích jednotlivých zemí a její součástí je řada vizuálních pomůcek až po videoklipy, zaměřené a na adolescenty a někdy i jimi vytvořené – kreativně se meze nekladou a každý se může podílet na jejich tvorbě. Některé krátké filmy i přehled o kampani přijela

do Prahy ukázat Renata Špačková z firmy Ligaris, která v Paříži celou kampaň koordinuje.

V rámci této kampaně byly aktivní i sestry pořádajícího pracoviště Vladislava Felbrová a Stanislava Kulovaná, které popsaly a na fotografiích ukázaly svá působení na veřejnosti, kdy informovaly kuřáky o možnostech léčby a měřily CO ve výdechu včetně vysvětlení výsledku. Rozdalo se také několik tisíc letáků vydaných v rámci kampaně HELP (Kouření a mentální zdraví, Kouření a těhotenství, Nemoc – příležitost přestat kouřit a Pasivní kouření) včetně kontaktů na centra léčby.

Kromě prevence je však u našich adolescentů zjevně třeba i léčby: Z 250 000 dospívajících, kteří dnes kouří, bohužel velká část přestat nedokáže. Léčba je v tomto věku málo účinná – chybí především motivace k ní: Zdravotní důsledky kouření se ještě nedostavily a adolescenti také o nich málo vědí, v tomto smyslu mezi nimi panuje naprostá dezinformace. Právě o motivování adolescentů k léčbě mluvila výše jmenovaná MUDr. Lenka Štěpánková. Druhým kamenem úrazu je to, že adolescenti nemají adherenci k léčbě. Obecné zásady současné léčby shrnula MUDr. Eva Králíková ze stejného pracoviště. Její kolegyně MUDr. Alexandra Kmetová pak představila projekt EU ACCESS (Access Strategies for Teen Smoking Cessation in Europe), který se zabývá právě zpřístupněním léčby závislosti na tabáku adolescentům. Jedním z jeho bodů je vytvoření národní sítě všech, kteří v tom mohou být zainteresovaní – od učitelů, výchovných poradců, protidrogových koordinátorů až po samotné lékaře a sestry. Z 32 center, která se u nás zabývají léčbou závislosti na tabáku, se do této sítě přihlásilo zatím 6 a také řada dalších zájemců mimo centra. Diskutovalo se o zkušenostech s adolescenty, zatím omezených na ojedinělé kazuistiky. Podobně jako ACCESS je zaměřený jiný projekt EU FAQT (Families and Adolescents Quit Tobacco).

Během léta 2010 by měla být v rámci ACCESSu formulována doporučení léčby závislosti na tabáku u adolescentů přeložena mimo jiné i do češtiny. Budou k dispozici na www.slzt.cz

MUDr. Eva Králíková, CSc., MUDr. Alexandra Kmetová,
MUDr. Lenka Štěpánková
Ústav hygieny a epidemiologie a Centrum pro závislé na tabáku
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
Studničkova 7, 128 00 Praha 2
fax: +420 224 919 322, e-mail: eva.kralikova@lf1.cuni.cz

OSOBNÍ ZPRÁVY

ČESKÝ PŘÍNOS K VÝZKUMU
UMĚLÉHO SRDCE

Dosavadní možnosti transplantovat lidské srdce nestačí pokrýt potřebu pacientů, proto světová medicína neustává v úsilí vyvinout srdce mechanické, které by bylo vhodné k totální náhradě. Do tohoto výzkumu, trvajících desetiletí, se včlenil na konci šedesátých let také Ústav patologické fyziologie Lékařské fakulty v Brně, jehož přednostou byl profesor MUDr. Jaromír Vašků, DrSc.

První impulz přišel v roce 1967, kdy se na J. Vašků obrátil kolega profesor Jan Navrátil, známý český kardiochirurg, s myšlenkou vytvořit umělé srdce, o němž už dlouho uvažoval. K zahájení výzkumu potřeboval experimentální zařízení a tým nadšenců, který našel právě na pracovišti J. Vašků. Dávny, v podstatě jen orientační rozhovor, odstartoval nejen výzkum umělého srdce v tehdejší Československu, ale i léty prakticky zhodnocovanou spolupráci s největšími světovými pracovišti v této oblasti.

Prvním cílem bylo vytvořit mechanické srdce, přístroj, který by překlenul dobu čekání na vhodného dárce. Brněnský experiment se po přípravném období naplno rozvíjel od roku 1975. Během jeho první etapy (1975–1978) byla zkoušena koncepce totální náhrady s umělou předsíní. K pokusům bylo použito sovětské čerpadlo (ve výzkumech byli v té době už v Moskvě dále) typu *Šumakov-Lokšin*. Zahájené experimenty probíhaly ve dvou fázích: V první fázi zvířata přežívala pouze do 17 hodin – příčinou úhynutí byly hlavně technické a chirurgické příčiny, ve druhé fázi zvířata přežívala od 17 do 52 hodin a 5 minut. Mezi časté příčiny úhynutí patřila nedostačující perfuze periférie a kardiologický šok způsobený mechanickou anebo funkční obstrukcí. Pokusy probíhaly celkem u 26 experimentálních telat a jednoho kozlíka. V té době to byla největší zvířata ve světě použita k medicínským experimentům. Vybrána byla proto, že přibližně odpovídala lidskému tělu v evropském geografickém prostoru (např. Japonci z těchto důvodů používali hlavně kozy).

Dalším krokem bylo vymyslet a postavit vlastní, dokonalejší konstrukci čerpadla. Na brněnském patofyziologickém pracovišti se toho úkolu ujali spolu s fyziology inženýři a vyvinuli krevní čerpadlo výhradně československé – *TNS-Brno I*, které bylo postupně zdokonalováno. Prof. Vašků se významně zasloužil o jeho průmyslovou výrobu v n. p. Rubena Náchod (TNS BRNO VII-IX). Pod jeho vedením

byly v této době provedeny první aplikace umělého srdce a levostranného by-passu v klinické praxi; dvakrát na kardiologickém a transplantačním oddělení Institutu medicínského výzkumu v Brně, jedenkrát v Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze, dvakrát na kardiologické klinice v Polsku (Śląska Akademia Medycyna). Levostranný srdeční by-pass byl aplikován dvakrát, a to na jmenovaném pracovišti v Polsku a na kardiologickém a transplantačním oddělení IMV v Brně.

V mezifázi výzkumů navštívil pracoviště americký výzkumník profesor Donald B. Olsen ze Salt Lake City (Utah, USA), autor nové experimentální metody implantace polyuretanového

výběr pokusného zvířete. Konečným výsledkem bylo výše jmenované krevní čerpadlo s pořadovým číslem VII. S tímto čerpadlem bylo provedeno celkem 66 experimentů s přežitím od jednoho měsíce do jednoho roku. Ze sedmi evropských zemí, které se výzkumem mechanické podpory a náhrady srdce zabývaly, se brněnské pracoviště dostalo do čela.

Během výzkumů publikoval J. Vašků na 670 článků, některé ve spoluautorství, v českých i mezinárodních časopisech a několik monografií. Stěžejní práce vydával v angličtině. Získával za ně prestižní ocenění, psal i učebnice pro mediky (za učebnici *Patologická fyziologie* dostal Literární cenu). V letech 1970–1973 zastával funkci



Zlatá plaketa udělená Japanese Society for Rotary Blood Pumps v roce 2009: zleva prof. T. Yambe, prof. J. Abe, prof. J. Vašků a prof. T. Isoyama

srdce *Jarvik 3* americké provenience. Jeho první implantaci v Brně provedl za přísných hygienických opatření sám. Pokusné zvíře žilo po zákroku 158 hodin, to je 6 dní a 14 hodin.

Třetí kategorie experimentů s použitím československého umělého srdce *Hektor č. 38* byla zahájena pokusem, při němž býček přežil 8 dní, 8 hodin a 5 minut. Příčinou smrti byla mozková trombembolie. V hodnocení experimentu bylo uvedeno, že řídicí a pohonná jednotka pracovala bezporuchově, na čerpadle nebyly zjištěny žádné závady a mohlo pracovat několik set hodin, kdyby nedošlo k výše uvedené komplikaci.

Další cesta vyžadovala technické zdokonalení čerpadla s využitím nejpříhodnějších umělých hmot a k detailnějšímu propracování preoperačního a pooperačního režimu i optimální

rektora Univerzity J. E. Purkyně v Brně (dnešní Masarykovy univerzity).

Úspěchy brněnského pracoviště byly ve světě poměrně brzy známy a uznávány, práce na mechanické náhradě srdce byly ve střední a východní Evropě průkopnické. Na pracoviště přicházeli výzkumníci z Německa, Polska, Rakouska i Ruska a odjinud.

Z iniciativy prof. Vašků se v roce 1988 uskutečnilo v Brně mezinárodní satelitní sympozium *Totální náhrada srdce – problémy spojené s regulací*. Navazovalo na XV. kongres Evropské společnosti pro umělé orgány, který se konal v Praze. Brněnské sympozium probíhalo pod záštitou mezinárodní a evropské společnosti pro umělé orgány (ISAO a ESAO) a zúčastnili se ho čelní představitelé výzkumu umělého srdce z celého světa.

Kromě spolupráce s evropským výzkumem navázalo brněnské pracoviště v průběhu osmdesátých let 20. století velmi intenzivní spolupráci s japonskými vědci totální umělé srdeční náhrady. To už byl J. Vašků členem České akademie věd a také New York Academy of Sciences i mezinárodně uznávaným zakladatelem české patofyziologické školy (zasloužil se o ustavení patofyziologie jako samostatného medicínského oboru. V roce 1975 předsedal mezinárodnímu kongresu patofyziologie v Praze a byl pověřen založit Mezinárodní společnost patofyziologické fyziologie) a oceněn celkem deseti domácími i zahraničními prestižními cenami za rozvoj biologických věd a za výsledky v bádání o umělém srdci, včetně vyznamenání prezidenta republiky.

S významnými vlastními výsledky a zkušenostmi se od devadesátých let plynule připojil k předním japonským odborníkům, s nimiž se dodnes intenzivně věnuje výzkumu patofyziologických problémů v podmínkách umělého srdce, kterým stále není věnována patřičná pozornost. K jeho nejvýznamnějším spolupracovníkům patří profesor Kou Imachi, PhD. z Waseda University v Tokiu, profesor Shin-ichi Nitta, MD, PhD. z Tohoku University v Sendai a profesor Yusuke Abe, MD, PhD. z University of Tokio.

PROFESOR MUDr.
JAROMÍR VAŠKŮ, DrSc.

Vynikající český vědec Jaromír Vašků, zakladatel československého výzkumu umělého srdce, se dožil

14. prosince 2009 osmdesáti pěti let v plné životní síle, s elánem i rozhodnutím pracovat na výzkumu dál. Pochází z Prostějova, z rodiny bývalého důstojníka císařského námořnictva. Jeho otec se v nové republice stal obchodníkem, průkopníkem automobilismu u nás a také tehdy známým motocyklovým závodníkem. Ten biografický detail neuvádíme nadbytečně, Jaromír totiž získal od svého otce velmi dobrý přehled o mechanice a o technických výkumech. Zhodnotil se mu, i když se rozhodl pro studium medicíny.

V době nástupu na Lékařskou fakultu v Brně ho zastihla německá okupace a následné uzavření vysokých škol. Během války pracoval jako tovární dělník a také jako zdravotník v ilegální partyzánské brigádě Jana Žižky. Univerzitní studia dokončil až po válce, v roce 1950, a přijal nabídnuté místo na teoretickém ústavu brněnské fakulty. V roce 1959 se stal přednostou Ústavu patofyziologické fyziologie a v souladu se svým profesním růstem se věnoval vědecké a experimentální práci. V roce 1964 obhájil na Univerzitě Karlově hodnost doktora věd a následujícího roku se stal profesorem patofyziologické fyziologie.

Je třeba připomenout, že v letech 1961–1962 působil J. Vašků jako rezident v Ústavu experimentální medicíny a chirurgie na univerzitě v Montrealu pod patronací slavného profesora Hanse Selyeho, kde se aktivně spolupodílel na objevení biologického jevu *kalcifylaxe*. Kanadské zkušenosti pozitivně ovlivnily jeho další vědeckou práci a v pozdější době ho přivedly k úspěšnému řešení prevence mineralizace membrán v umělém srdci,

což znamenalo prodloužení doby přežití.

Dosavadním přínosem české výzkumné skupiny bylo kromě výše uvedených prevence kalcifikace biomateriálů, z nichž je umělé srdce vyrobeno (tzv. *anakalcifylaxe*), vyřešení problému trombotizace a redukce hemolýzy. Slibně pokračuje také řešení specifických infekcí biomateriálů, které jsou odpovědí živého organismu na zavedení pružného mechanicky zatěžovaného biomateriálu.

Na konferenci v japonské Niigatě na ostrově Honšu dne 11. listopadu 2009 obdržel J. Vašků za dosavadní výsledky ve výzkumu umělého srdce vysoké japonské vyznamenání *Zlatou plaketu JSRBP* (Japanese Society for Rotary Blood Pumps). V Japonsku to bylo už druhé prestižní ocenění – první, *Akutsovu cenu*, získal v roce 1995.

LITERATURA

1. **Vašků J.** Postavení patofyziologické fyziologie v soudobé lékařské vědě. Čas Lék čes 1973; 112(45): 1377–1383.
 2. **Vašků J.** Rozvoj a současný stav výzkumu mechanické podpory a náhrady srdce v ČSSR. Scripta Medica, Spisy lék. fak. UJEP v Brně. Brno: Tomus 1979; 52(2): 120–121.
 3. **Dostál M.** Jaromír Vašků šedesátiletý. Universitas 1984; 6: 91–93.
 4. **Janoušek V.** Prof. MUDr. Jaromír Vašků, DrSc., 60 let. Čas Lék čes 1984; 123(50): 1551–1552.
 5. **Dostál M.** Pětašedesátiny Jaromíra Vašků. Universitas 1989; 6: 83–84.
- Professor Jaromír Vašků, MD, DSc, 80 Years Laudation. Artif Organs 2006; 30(2): 122–123.

doc. PhDr. Věra Linhartová, CSc.
Katedra dějin medicíny LF MU, Brno



*Dal bych všechno, co vím,
za polovinu toho, co neznám.*

RENÉ CARTESIUS DESCARTES

ZPRÁVY

SLAVNOSTNÍ PŘEDÁVÁNÍ CENY
MINISTRYNĚ ZDRAVOTNICTVÍ
ZA MIMOŘÁDNÉ VÝSLEDKY
V APLIKOVANÉM
ZDRAVOTNICKÉM VÝZKUMU

Podpora výzkumu a vývoje v České republice je rozdělena do několika sfér, přičemž zdravotnický výzkum podporuje z veřejných prostředků rezort zdravotnictví v oblasti aplikovaného výzkumu a vývoje. Jedná se zpravidla o výzkum probíhající ve spolupráci lékařských fakult a fakultních nemocnic, výjimkou ovšem nejsou ani soukromá zdravotnická zařízení, zdravotní ústavy a další organizace, která se na tomto typu výzkumu podílí.

V závěru každého roku vyhodnocuje Interní grantová agentura Ministerstva zdravotnictví České republiky, poradní orgán ministerstva vytvořený za účelem hodnocení projektů, ukončené projekty a nejlepší z nich navrhnou k udělení Ceny ministryně zdravotnictví.

Letošní ocenění za mimořádné výsledky ve zdravotnickém výzkumu a vývoji za projekty podporované ministerstvem zdravotnictví předala 16. prosince 2009 ministryně zdravot-

nictví Dana Jurásková v Martinickém paláci na Hradčanech.

Cenu ministryně zdravotnictví za letošní rok převzalo pět řešitelských týmů: za Endokrinologický ústav převzala cenu RNDr. Běla Bendlová za roli genů v onemocnění cukrovkou 2. typu a těhotenskou cukrovkou; olomoucká lékařská fakulta Univerzity Palackého studující poruchu složení krevních tuků získala toto ocenění díky práci prof. MUDr. Heleny Vavrkové; MUDr. Jan Zuna ze 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy získal ocenění za svou výzkum molekul leukémií; doc. MUDr. Jaromír Astl z Fakultní nemocnice v Motole za studii zaměřenou na úlohu *Helicobacter pylori* na chorobné změny v ústech a hltanu a doc. RNDr. Marie Pospíšilová z Farmaceutické fakulty v Hradci Králové za vývoj nových technik k zajištění kvality a bezpečnosti léčiv.

Dále paní ministryně udělila čestné uznání: doc. MUDr. Robertu Holajovi z pražské Všeobecné fakultní nemocnice srovnávající změny na cévách u nemocných s různými formami vysokého krevního tlaku; prof. Miloši Adamcovi z Institutu klinické a experimentální medicíny ověřující v experi-

mentu transplantaci tenkého střeva; prof. MUDr. Josefu Bednaříkovi z Lékařské fakulty Masarykovy univerzity za výzkum faktorů komprese krční míchy; doc. MUDr. Josefu Zámečnickovi za přínos vyšetření vzorku svalu při těžké svalové slabosti provedené ve Fakultní nemocnici v Motole a z Institutu klinické a experimentální medicíny doc. MUDr. Ondřeji Víklickému za výzkum genů ovlivňující účinek léků na potlačení imunity po transplantaci ledvin.

Na slavnostním předávání ocenění byla nově zahájena anketa, v níž veřejnost mohla hlasovat na internetových stránkách Ministerstva zdravotnictví ČR, a zvolit tak ze všech oceněných týmů jeden, kterému by udělila ocenění za nejlepší výsledky. Hlasování bylo ukončeno 31. prosince 2009 a vítězem se stal řešitelský tým doc. Josefa Zámečnicka, který převzal z rukou ministryně Cenu veřejnosti.

Současně s touto nově udělovanou Cenou veřejnosti bylo poprvé prezentováno logo Ceny ministryně zdravotnictví, které charakterizuje jedinečnost zdravotnického aplikovaného výzkumu a bude tato ocenění provázet v dalších letech.

Návrh nominací na Cenu ministra/yně zdravotnictví pro rok 2008

Reg. č. projektu	Název projektu	Příjemce	Hlavní řešitel	Ocenění
NR/8155-5	Srovnání morfologických a funkčních cévních změn u nemocných s různými formami arteriální hypertenze	Všeobecná fakultní nemocnice v Praze	MUDr. Robert Holaj, CSc. MBA	Čestné uznání
NR/7809-5	Studium kandidátních genů a jejich role v patogenezi diabetes melitus 2. typu a gestačního diabetu	Endokrinologický ústav	RNDr. Běla Bendlová, CSc.	Cena ministryně
NR/9068-3	Klasifikace dyslipidemií založená na koncentraci apolipoproteinu B a triglyceridů. Asociace dyslipidemických fenotypů s ukazateli inzulínové rezistence, zánětu, trombózy, subklinické a klinické aterosklerózy a vybranými DNA markery	Univerzita Palackého v Olomouci – Lékařská fakulta	prof. MUDr. Helena Vavrková, CSc.	Cena ministryně
NR/8896-3	Transplantace tenkého střeva v experimentu	Institut klinické a experimentální medicíny	prof. MUDr. Miloš Adamec, CSc.	Čestné uznání
NR/9108-3	Adaptorové molekuly u leukémií	Univerzita Karlova v Praze – 2. lékařská fakulta	MUDr. Jan Zuna, Ph.D.	Cena ministryně
NR/7993-5	Prognostické faktory premyelopatické spondylogenní komprese krční míchy: 5letá prospektivní observační kohortová studie	Masarykova univerzita – Lékařská fakulta	prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.	Čestné uznání
NR/8924-3	Myasthenia gravis: potenciační přínos svalové biopsie v rámci thymektomie	Fakultní nemocnice v Motole	doc. MUDr. Josef Zámečnick, Ph.D.	Čestné uznání, Cena veřejnosti
NR/9077-3	Úloha <i>Helicobacter pylori</i> při vzniku a vývoji orofaryngeálních patologií	Fakultní nemocnice v Motole	doc. MUDr. Jaromír Astl, CSc.	Cena ministryně
NR/8816-3	Variabilita genů ovlivňující biologickou dostupnost imunosupresiv a její vztah ke krátkodobým dlouhodobým výsledkům transplantace ledviny	Institut klinické a experimentální medicíny	doc. MUDr. Ondřej Víklický, CSc.	Čestné uznání
NR/8964-3	Vývoj a aplikace nových elektroforetických technik k zajištění kvality bezpečnosti léčiv	Univerzita Karlova v Praze – Farmaceutická fakulta Hradec Králové	doc. RNDr. Marie Pospíšilová, CSc.	Cena ministryně

V roce 2009 bylo celkově posuzováno 135 projektů, jenž ukončilo své řešení k 31. prosinci 2008, z toho 82 projektů s nejvyšším hodnocením v kategorii „A“, která značí, že výsledkem byla minimálně jedna publikace s impakt faktorem či jiný aplikovatelný výsledek, což je nezbytnou podmínkou pro nominaci

na udělení Ceny ministryně zdravotnictví.

V roce 2010 je očekáván téměř dvojnásobný počet ukončených projektů, neboť budou končit hned dva rezortní programy výzkumu a vývoje Ministerstva zdravotnictví ČR. V současnosti běží projekty přijaté do Rezortního programu výzkumu a vývoje Ministerstva

zdravotnictví ČR II. a v letošním roce byl zároveň zahájen nový program RPV MZ III., čímž je zajištěno pokračování zdravotnického aplikovaného výzkumu.

Mgr. Šárka Nováková
Ministerstvo zdravotnictví ČR
e-mail: sarka.novakova@mzcr.cz

Vážení čtenáři,

redakce Časopisu lékařů českých uveřejňuje anotace nejlépe hodnocených výzkumných projektů, realizovaných v rámci Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví ČR. Věříme, že vás informace o nejúspěšnějších projektech zaujmou.

prof. MUDr. Jiří Horák
vedoucí redaktor Časopisu lékařů
českých

**PROJEKTY OCENĚNÉ ZA
MIMOŘÁDNÉ VÝSLEDKY CENOU
MINISTRYNĚ ZDRAVOTNICTVÍ
UDĚLENOU V ROCE 2009**

**Studium kandidátních genů
a jejich role v patogenezi
diabetes mellitus 2. typu
a gestačního diabetu**

Hlavní řešitelka:
RNDr. Běla Bendlová, CSc.
Endokrinologický ústav Praha (2004–2008)

Cukrovka – diabetes mellitus dnes patří k nejrozšířenějším civilizačním chorobám. Největší skupinu diabetiků představují pacienti s diabetem 2. typu (DM2). Nezanedbatelnou skupinu nemocných s diabetem tvoří gestační diabetičky, které jsou následně vystaveny vysokému riziku DM2. DM2 je silně geneticky podmíněn. K rozvoji onemocnění dochází v důsledku interakcí řady vnějších faktorů s genetickými – diabetes je typickým komplexním, polygenním, multifaktoriálním onemocněním. Cílem genetických studií je odhalit genetické determinanty, které ovlivňují predispozici jedince ke glukózové intoleranci.

V rámci projektu IGA MZ ČR NR/7809-5:

1. Byly **kompletovány** a velmi **podrobně charakterizovány rozsáhlé soubory diabetiků 2. typu, prvotupňových potomků diabetiků, žen s gestačním diabetem a kontrol.** V letech 2004–2008 bylo celkem vyšetřeno 520 osob. Bylo provedeno více než 400 orálních glukózových tolerančních testů a přes 160 intravenózních inzulínových tolerančních testů. Bylo zjišťováno přibližně 180 klinicko-biochemických a antropometrických para-

metrů. Byla vytvořena a průběžně upravována databáze Access, do které jsou všechna data ukládána.

2. Pro potřeby genetického výzkumu byly v naší laboratoři zavedeny a validovány další molekulárně genetické metody, jako např. TaqMan či high resolution melting analýza, které umožnily zvýšit především kapacitu prováděných stanovení.

3. Bylo **genotypováno více než 30 polymorfismů** aktuálně vybraných kandidátních genů, což představuje řádově desetitisíce analýz, a studován jejich možný vliv na rozvoj diabetu 2. typu, gestačního diabetu a na rozvoj metabolického syndromu a obezity.

4. Byla získána **prioritní data týkající se frekvencí těchto polymorfismů v české populaci.** Byly nalezeny některé **asociace polymorfismů s antropometrickými či klinicko-biochemickými parametry.** Zdá se však, že vliv většiny studovaných polymorfismů je v patogenezi diabetu 2. typu, gestačního diabetu a metabolického syndromu u české populace spíše minoritní. Jejich vliv je však třeba v budoucnu opakovaně vyhodnocovat u rozšířených souborů a v interakcích s dalšími geny či vnějšími faktory.

5. Naše rozsáhlé a podrobně charakterizované kompletované soubory posloužily i k dalším zajímavým studiím. Byl například zhodnocen vliv hormonální antikoncepce na metabolické parametry, výskyt metabolického syndromu u nediabatických jedinců, vliv DHEA(S) na inzulínovou senzitivitu aj.

Za **nejvýznamnější výstupy** považujeme:

a) Studii námi vytipovaného kandidátního genu *LRP5*, který je koreceptorem účastným ve Wnt signalizační kaskádě. Zjistili jsme, že polymorfismus C/T (A1330V, rs3736228) asociuje s hladinami lačného i stimulovaného C-peptidu a inzulínu. Gen pro *LRP5* by tak mohl být dalším kandidátním genem ovlivňujícím funkci pankreatických beta buněk (publikace nominována na cenu 10th Royan International Research Award).

b) Studii, která potvrzuje význam interakce genového polymorfismu Pro12Ala (rs1801282) genu *PPARG2* s hladinami a složením mastných kyselin.

Výstupem projektu je **15 publikací (celkový IF = 16,103), 8 kapitol**

v monografiích, **23 prezentací na mezinárodních a 26 na tuzemských konferencích, 4 vyzvané přednášky, 4 diplomové a 3 dizertační práce.**

**Klasifikace dyslipidemií
založená na koncentraci
apolipoproteinu B
a triglyceridů**

Hlavní řešitel:
prof. MUDr. Helena Vaverková,
CSc.

Univerzita Palackého v Olomouci,
Lékařská fakulta

Spoluřešitel:
ing. Dalibor Novotný, PhD.
Fakultní nemocnice Olomouc

V nedávné době byla publikována řada prací, které poukazují na skutečnost, že apolipoprotein apoB je lepším ukazatelem rizika ischemické choroby srdeční (ICHS) i dalších kardiovaskulárních onemocnění než LDL-cholesterol (LDL-C), a to nejen před zahájením hypolipidemické léčby, ale i v jejím průběhu. V souvislosti s těmito fakty byla navržena též nová klasifikace dyslipidemií, založená na koncentraci apoB (marker počtu aterogenních částic) a triglyceridů (ukazatel přítomnosti inzulínové rezistence). Tato klasifikace dělí dyslipidémie do 4 dyslipidemických fenotypů (DLP) podle apoB < 1,2 nebo ≥ 1,2 g/l a TG < 1,5 nebo ≥ 1,5 mmol/l.

Ve výše uvedeném projektu jsme zhodnotili asociaci jednotlivých DLP s ukazateli inzulínové rezistence (IR), zánětu, hemostázy, subklinické aterosklerózy a s vybranými DNA markery. Na celém souboru jsme se pak snažili prokázat, u kterých subpopulací je apoB lepším ukazatelem rizika než LDL-C.

V rámci tohoto projektu jsme postupně vyšetřili 505 osob s různými typy dyslipidemií, které nebyly dosud léčeny hypolipidemikou nebo měly hypolipidemickou léčbu dlouhodoběji vysazenu.

Hypertriglyceridemické DLP vykazovaly známky zvýšené IR, zánětu, endotelální dysfunkce/hemostázy a nižší adiponektin. Adiponektin koreloval negativně s parametry IR, zánětu a s aktivitou ALT a GGT. Asociace adiponektinu s ALT a GGT byla nezávislá

na parametrech IR a viscerální obezitě, což svědčí pro jeho možnou roli při vzniku nealkoholické steatózy jaterní.

Adiponektin však překvapivě pozitivně koreloval s koncentracemi solubilních adhezivních molekul sVCAM-1, což nasvědčuje tomu, že může mít nejen vlastnosti protizánětlivé (negativní korelace s hsCRP) a z hlediska aterosklerózy protektivní, ale i prozánětlivé, které by se mohly negativně projevit u specifických populací, jako je například srdeční selhání nebo pokročilá ateroskleróza. Tento nálezný je ve světovém písemnictví ojedinělý a v současnosti byl podpořen výsledky experimentálních studií na několika pracovištích.

DLP4 je charakteristický pro familiární kombinovanou hyperlipidémii (FKH). Hyperlipidemičtí členové FKH rodin měli zvýšenou IR, endoteliální hemostatické markery, nižší koncentrace adiponektinu, nižší flow mediated dilatation (FMD) a vyšší intimomediální tloušťku (IMT). Normolipidemičtí jedinci FKH měli ještě normální IMT, ale sníženou FMD, která korelovala s markery IR. Je tedy možné, že u FKH předchází IR plnému vyjádření dyslipidémie.

Přítomnost subklinické aterosklerózy (IMT a pláty v karotickém řečišti) se zvyšovala od DLF1 po DLP4, podobně jako apoB/apo A-1. Přítomnost alely $\epsilon 4$ polymorfismu apoE a metabolického syndromu zvyšovaly prevalenci aterosklerotických plátů v karotickém řečišti.

V celém našem souboru měli jedinci s hladinami apoB vyššími, než predikováno regresní rovnicí apoB vs LDL-C, výraznější známky IR, častější metabolický syndrom a aterosklerotický profil. Zejména u diabetiků, metabolického syndromu, obezity a při přítomnosti KV onemocnění je tedy apoB lepším ukazatelem rizika než LDL-C. S narůstající epidemií obezity se navržená klasifikace dyslipidemií jeví jako racionální, neboť u této populace LDL-C může riziko aterosklerózy významně podhodnocovat.

Seznam nejdůležitějších prezentací výsledků s dedikací projektu NR/9068-3:

Publikace

1. **Vavrková H.** Adiponektin – nový spojující článek mezi zánětem, inzulínovou rezistencí a aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním? *Kardiologické fórum* 2006; 4(3): 1–4.
2. **Karásek D, Vavrková H, Halenka M, Budíková M, Novotný D.** Brachial endothelial function in subjects with familial combined hyperlipidemia and its relationships to carotid artery intima-media thickness. *Int Angiol* 2006; 25(4): 418–426. **IF 0,808**
3. **Vavrková H, Karásek D, Novotný D, Jackuliaková D, Halenka M,**

Lukes J, Frohlich J. Positive association of adiponectin with soluble vascular cell adhesion molecule sVCAM-1 levels in patients with vascular disease or dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2008; 197(2): 725–731. **IF 4.287**

4. **Vavrková H.** Hypertriglyceridemický pas: jednoduchý ukazatel kardiometabolického rizika. *Souč klin praxe (Curr clin practice)* 2007; 6(2): 35–42.
5. **Karásek D, Vavrková H, Halenka M, et al.** Endothelial haemostatic markers in members of families with familial combined hyperlipidemia. *Thrombosis Research* 2009; 123: 466–475 (doi:10.1016/j.thromre.2008.02.011). **IF 2,038**
6. **Jackuliaková D, Vavrková H, Karásek D.** Relationship between familial combined hyperlipidemia and insulin resistance. *Vnitř Lék* 2008; 54(11): 1045–1053.
7. **Novotný D, Vavrková H, Karásek D, Halenka M, Lukeš J, Slavík L, Bartková M, Schneiderka P.** Vztah mezi jednonukleotidovým polymorfismem +276 G>T na genu pro adiponektin a markery inzulinové rezistence u dyslipidemických pacientů. *Klin Biochem Metab* 2008; 16(37): 178–182.
8. **Novotný D, Vavrková H, Karásek D, Halenka M.** Adiponektin – parametr s protizánětlivým a protiaterosklerotickým potenciálem. *Klin Biochem Metab* 2008; 16(37): 171–177.
9. **Vavrková H, Karásek D, Novotný D, Jackuliaková D, Lukeš J, Halenka M, Frohlich J.** Apolipoprotein B versus LDL-cholesterol: Association with other risk factors for atherosclerosis. *Clinical Biochemistry* 2009; 42: 1246–1251. **IF 1.926**

Aplikace výsledků projektu do klinické praxe

Na základě výše uvedených prací byly pro osoby s kardiometabolickým rizikem zakomponovány cílové hodnoty apoB do **Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií CSAT** (Vavrková H, Soška V, Rosolová H, Češka R, et al. *Vnitř Lék* 2007; 53(2): 181–197, další publikace těchto doporučení v *Cor Vasa* 2007; 49: 73–84, *Čas Lék čes* 2007; 146: 1–15 a *DMEV* 2007; 10: 106–118). Tytéž cílové hodnoty apoB byly přijaty o rok později ve společném prohlášení ADA/ACCF, publikovaném v časopise *Diabetes Care* (*Diabetes Care* 2008; 31: 811–822).

Získaná ocenění

1. **Cena České internistické společnosti pro autory do 35 let** za publikaci v odborném časopise v roce 2006: Karásek D, Vavrková H, Halenka M, Budíková M, Novotný D. Brachial endothelial function in subjects with

familial combined hyperlipidemia and its relationships to carotid artery intima-media thickness. *Int Angiol* 2006; 25(4): 418–426. **IF 0,808**

2. **Cena České společnosti pro aterosklerózu** za nejlepší publikovanou původní práci (pro autory do 40 let) za rok 2007/2008: Karásek D, Vavrková H, Halenka M, Novotný D, Slavík L. Endothelial haemostatic markers in members of families with familial combined hyperlipidemia. *Thromb Res* 2009; 123(3): 466–475. Epub 2008 Apr 16. **IF 2,038**

3. **Cena České internistické společnosti pro autory bez rozdílu věku** za publikaci v odborném časopise: Vavrková H, Karásek D, Novotný D, Jackuliaková D, Halenka M, Lukes J, Frohlich J. Positive association of adiponectin with soluble vascular cell adhesion molecule sVCAM-1 levels in patients with vascular disease or dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2008; 197(2): 725–731. **IF 4.287**

Výchova a příprava mladých lékařů pro vědecko-výzkumnou práci

Podpora tohoto projektu umožnila též výchovu nových pracovníků v oboru poruch lipidového metabolismu a aterosklerózy. Na projektu se účastnila 1 studentka postgraduálního doktorandského studia – MUDr. Dagmar Jackuliaková (kombinovaná forma studia). Dvě výše uvedené ocenění prací MUDr. Davida Karáska, PhD. byla v kategorii ve věku do 35–40 let.

Adaptorové molekuly u leukémií

Hlavní řešitel:
MUDr. Jan Zuna
*Univerzita Karlova v Praze,
2. lékařská fakulta*
Spoluřešitel: MUDr. Karel Švojiř

Transmembránové adaptorové proteiny nemají enzymatickou nebo kinázovou funkci, ale jsou zapojeny do přenosu signálu z buněčného povrchu do buněčného jádra. Na zvířecím modelu vede změna exprese adaptorové molekuly PAG k obrazu leukémie. V naší studii byly vyšetřovány adaptorové molekuly PAG, LAT a NTAL ve fyziologických lymfocytárních prekurzorech a na souboru 75 diagnostických vzorků dětské akutní lymfoblastické leukémie (ALL). Byla analyzována exprese těchto molekul na mRNA úrovni (metodou kvantitativní reverzně-transkriptázové polymerázové řetězové reakce) a na úrovni proteinu (pomocí průtokové cytometrie). V průběhu fyziologické lymfocytární maturace se hladina některých adaptorů významně mění mezi jednotlivými stadii. V různých podtypech ALL je možno sledovat

odlišnou dynamiku exprese jednotlivých molekul, zejména TEL/AML1 pozitivní pacienti jsou charakterizováni unikátním profilem exprese. Hladina NTAL při diagnóze T-ALL je prognosticky významným faktorem predikujícím odpověď na iniciační léčbu kortikosteroidy. Tento jev se podařilo potvrdit i v *in vitro* experimentu – při inkubaci s kortikoidy je procento přežívajících buněk vyšší u nativní NTAL neexprimující linie T-buněčné leukémie než u stejné linie s transfekovaným genem NTAL.

Úloha *Helicobacter pylori* při vzniku a vývoji orofaryngeálních patologií

Hlavní řešitel: doc. MUDr. Jaromír Astl, CSc.¹

Spoluřešitelé: prof. MUDr. Jan Betka, DrSc.¹, prim. Pavol Jablonický¹, MUDr. Petr Laštůvka¹, MUDr. Petr Lukeš¹, MUDr. David Veselý, PhD.¹, MUDr. Jaroslav Betka¹, prof. MUDr. Ivan Šterzl, DrSc.², MUDr. Emil Pavlík, CSc.², MUDr. Pavlína Hrdá, CSc.², RNDr. Běla Potužníková²

¹Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku FN Motol

²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav imunologie a mikrobiologie VFN

Cílem projektu bylo zjistit, jakou úlohu sehrává *Helicobacter pylori* v patogenezi onemocnění orofaryngu. Metodika práce byla založena na průkazu infekce *H. pylori* real-time PCR a jejich genotypizaci u tří skupin nemocných. S rekurentní tonzilitidou, OSAS (obstrukčním spánkovým apnoickým syndromem) a karcinomem tonzily. Dále byla vyšetřena krevní séra na protilátky cag A. Tkáně orofaryngu byly analyzovány imunohistochemicky.

1. Byla zjištěna a jednoznačně potvrzena kolonizace tonzil *H. pylori*. Byla provedena genotypizace *H. pylori* z orofaryngu. Tato zjištění lze považovat za prioritní.

2. Bylo prokázáno, že je v oblasti orofaryngu častěji cag A negativní genotyp *H. pylori* při srovnání s nálezem v žaludku.

3. Byla prokázána infekce *H. pylori* nejen u rekurentních tonzilitid, ale i u nemocných s OSAS.

4. Zjištěné výsledky neprokazují příčinný vztah mezi infekcí *H. pylori* a karcinomem orofaryngu.

Na druhé straně nelze infekci *H. pylori* považovat za onemocnění bez vlivu na lokální imunitu. *H. pylori* může modifikovat lokálně stav imunosuprese, a tak nepřímo podporovat vývoj či vznik nádorových onemocnění. *H. py-*

lori může ovlivnit produkci některých cytokinů a typ odpovědi Th1 i Th2.

Výsledky práce, které byly publikovány v průběhu řešení grantového projektu, byly oceněny Společností pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP udělením Ceny profesora Karla Rašky za významné publikace v oborech epidemiologie a mikrobiologie za rok 2007.

Vývoj a aplikace nových elektroforetických technik k zajištění kvality a bezpečnosti léčiv

Hlavní řešitelka: doc. RNDr. Marie Pospíšilová, CSc.

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Cílem projektu bylo vypracování elektroforetických (CE) technik jako validovaných kontrolně-analytických metod pro selektivní analýzu léčiv syntetického původu, jejich nečistot nebo degradačních produktů a aplikace těchto metod na kontrolu jakosti hromadně vyráběných farmaceutických přípravků za účelem zajištění jejich kvality a bezpečnosti. Konkrétně se jednalo o stanovení ibuprofenu a flurbiprofenu v 10 různých přípravcích CE metodou s UV detekcí (1), mannitolu a sorbitolu v infuzních roztocích CE metodou s UV detekcí (2) a stanovení ketoprofenu, methylparabenu a propylparabenu v polotuhých přípravcích micelární elektrokinetickou chromatografií (3). Vypracované elektroforetické metody mohou nahradit méně produktivní, neselektivní nebo málo citlivé lékopisné metody.

Dalším předmětem výzkumu byl vývoj nových analytických postupů pro separaci přírodních antioxidantů (flavonoidy, aromatické hydroxykyseliny, bioflavonoidy a jiné fenolické látky) s využitím on-line kombinace kapilární izotachografie a CE. Navržené metody jsou využitelné pro identifikaci a stanovení vybraných obsahových látek v extraktech z farmaceuticky významných rostlinných drog, které jsou často součástí fytofarmak, parafarmaceutik nebo různých nutraceutik (4–6). Byl vyřešen problém analýzy složitých směsí elektroneutrálních přírodních polyhydroxy sloučenin metodou CE s využitím wolframanového aniontu jako komplexotvorného selektoru, tvořícího s uvedenými analyty aniontové komplexy. Možnost praktického využití CZE metody s nově vyvinutým wolframanovým základním elektrolytem (BGE) byla demonstrována na stanovení obsahu hyperosidu a rutinu v extraktech z listů třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) (7). V rámci řešení projektu zaujímá významné

místo studium problematiky analýzy glukosamin sulfátu, látky tělu vlastní, která je součástí doplňků stravy a léčivých přípravků indikovaných při artróze. Byla vyvinuta a validována nová originální a velmi rychlá CZE metoda pro přímé a dostatečně citlivé stanovení glukosaminu ve čtyřech komerčních přípravcích, doplňcích stravy s využitím bezdotykové vodivostní detekce (8).

Validované elektroforetické metody jsou určeny ke kontrole kvality chemických léčiv a fytofarmak, a tím mohou zásadně přispívat k moderní, efektivní a bezpečné terapii.

Publikace

1. Hamoudová R, Pospíšilová M. J. Pharm Biomed Anal 2006; 41: 1463–1467. IF 1,889
2. Pospíšilová M, Polásek M, Šafra J, Petříška I. J Chromatogr A 2007; 1143: 258–263. IF 3,554
3. Šafra J, Pospíšilová M. J Pharm Biomed Anal 2008; 48: 452–455. IF 2,032
4. Šafra J, Pospíšilová M, Spilková J. Chromatographia 2006; 64: 37–43. IF 1,171
5. Hamoudová, R, Pospíšilová, M, Spilková, J. Electrophoresis 27, 4820–4826. 2006, IF 3,850
6. Šafra J, Pospíšilová M, Honegr J, Spilková J. J Chromatogr A 2007; 1171: 124–132. IF 3,554
7. Jáč P, Polásek M, Batista AIV, Kaderová L. Electrophoresis 2008; 29: 843–851. IF 3,609
8. Jáč P, Los P, Spáčil Z, Pospíšilová M, Polásek M. Electrophoresis 2008; 29: 3511–3518. IF 3,609

**PROJEKTY OCENĚNÉ
ZA MIMORÁDNÉ VÝSLEDKY
ČESTNÝM UZNÁNÍM
MINISTRNĚ ZDRAVOTNICTVÍ
UDĚLENÝM V ROCE 2009**

Srovnání morfologických a funkčních cévních změn u nemocných s různými formami arteriální hypertenze

Hlavní řešitel:
doc. MUDr. Robert Holaj
Univerzita Karlova v Praze, Všeobecná
fakultní nemocnice

Projekt přinesl v průřezové studii důkazy o pokročilejších morfologických cévních změnách a změnách mechanických vlastností cévní stěny u nemocných s primárním hyperaldosteronismem (PA) a oproti původnímu plánu i u nemocných s feochromocytomem oproti nemocným s esenciální hypertenzí (EH). Jeho výsledky pomohly tak vysvětlit možné příčiny

vyššího rizika vzniku kardiovaskulárního onemocnění u nemocných s těmito dvěma různými formami sekundární endokrinně podmíněné hypertenze.

Největší význam tohoto projektu však tkví v intervenční studii. Naše nálezy nasvědčují tomu, že úspěšná adrenalectomie (tedy úplné odstranění příčiny choroby) u nemocných s PA vede nejen k významnějšímu snížení krevního tlaku, ale také k ústupu již vyvinutých cévních změn. Inhibiční léčba spironolaktonem má efekt na snížení krevního tlaku a normalizaci patologických cévních změn prokazatelně nižší. Ke snížení vysokého kardiovaskulárního rizika těchto nemocných by proto měla být u nemocných s unilaterální formou PA jednoznačně doporučována chirurgická léčba před léčbou farmakologickou. Tento poznatek by měl vést lékaře k většímu úsilí o vyhledávání i identifikaci nemocných s PA, a přispět tak ke snížení vysokých nákladů na léčbu pozdních kardiovaskulárních komplikací tohoto onemocnění.

Výstupem projektu je 13 publikací, z toho 8 v časopise s IF (celkový IF 22,4):

1. Biochemical markers of endothelial dysfunction in patients with endocrine and essential hypertension. *Physiol Res* 2006; 55: 597–602. **IF 2,093**
2. Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19: 909–914. **IF 3,116**
3. Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrák O, Štrauch B, Widimský J, Jr. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *J Hypertens* 2007; 25(7): 1451–1457. **IF 4,364**
4. Rosa J, Štrauch B, Petrák O, Pikus T, Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Widimský J, Jr. *Physiol Res* 2008; 57(2): 303–306. **IF 1,505**
5. Holaj R, Widimský J, Jr. Increased intima-media thickness in hypertensive patients with a high aldosterone/plasma renin activity ratio and elevated aldosterone plasma concentration (reply). *J Hypertens* 2008; 26(7): 1500–1501. **IF 4,364**
6. Štrauch B, Petrák O, Zelinka T, Wichterle D, Holaj R, Kasalický M, Šafařík L, Rosa J, Widimský J, Jr. *Am J Hypertens* 2008; 21(10): 1086–1092. **IF 3,102**
7. Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrák O, Strauch B, Vránková A, Majtan B, Spáčil J, Malik J, Widimský J, Jr. *J Hum Hypertens* 2009; 23(5): 350–358. **IF 2,244**
8. Zelinka T, Holaj R, Petrák O, Štrauch B, Kasalický M, Hanuš T, Melenovský V, Vančura V, Bürgelová M,

Widimský J, Jr. *Med Sci Monit* 2009; 15(12): CS174–177. **IF 1,607**

Transplantace tenkého střeva v experimentu

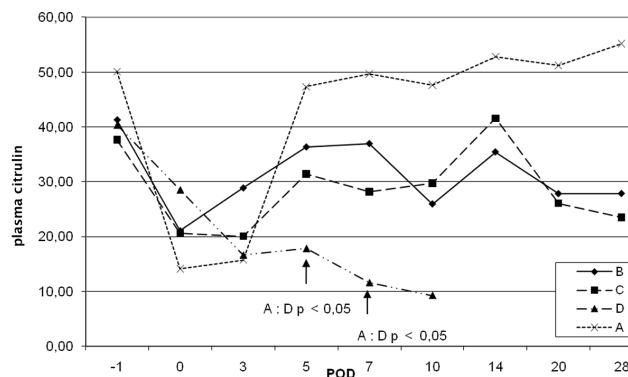
Hlavní řešitel:

prof. MUDr. Miloš Adamec, CSc.
Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha
Spoluřešitelé: MUDr. Martin Oliverius, MUDr. Petr Baláž, MUDr. Michal Kudla, MUDr. Eva Honsová, MUDr. Alena Loederová
Transplantcentrum IKEM, Praha

Úvod. Před zahájením klinického programu transplantace tenkého střeva byl proveden rozsáhlý experiment transplantace tenkého střeva na prase-ti. Cílem projektu bylo dokonalé zvládnutí náročné chirurgické techniky odběru, konzervace a vlastní transplantace tenkého střeva. Další část experimentu byla zaměřena na diagnostiku rejekce štěpu tenkého střeva při podávání odlišných imunosupresivních režimů. Hlavním cílem byla snaha o nalezení vhodných histochemických a sérových parametrů rejekce a stanovení optimálního imunosupresivního režimu po transplantaci.

použita pouze zvířata, která nezemřela z důvodu technického selhání nebo interních příčin (n = 24). Zvířata byla rozdělena do čtyř skupin (A (n = 3) – autotransplantace, bez imunosuprese; B (n = 7) a C (n = 8) – allotransplantace s imunosupresí tacrolimem, resp. v kombinaci se sirolimem; D (n = 6) – allotransplantace bez imunosuprese. Na základě našich předchozích experimentů jsme se zaměřili na posouzení rozsahu ischemicko-reperfučního poškození hodnocením serotoninpozitivních buněk v biopsiích. Diagnostika rejekce byla prováděna histologickým vyšetřením z protokolární biopsie štěpu. Jako neinvazivní humorální ukazatel poškození štěpu jsme vyšetřovali hladinu plazmatického citrulinu. Ve snaze nalézt další neinvazivní markery humorální rejekce jsme dále vyšetřovali hladiny cytokinů (IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-8, IL-10).

Výsledky. Při hodnocení techniky transplantace došlo v první skupině k technickým komplikacím u 12 (67 %) zvířat, ve druhé pouze u 3 (12 %). Při hodnocení rejekčních změn bylo nejdříve přežívání dosaženo u autotransplantací, nejmenší u allotransplantací bez imunosuprese. V obou léčených skupinách jsme významný rozdíl v délce přežívání nezaznamenali (p < 0,05). Ve



Graf 1. Dynamika plazmatické hladiny citrulinu v závislosti na pooperačních dnech (POD)

Metodika. K experimentu byla použita prasata domácí *Sus scrofa domestica*. Práce s laboratorními zvířaty probíhala na základě schváleného projektu pokusu s povolením Ministerstva zdravotnictví ČR číslo 1/ 2006 podle § 23 odst. 1 písm. a) zákona č. 246/1992 Sb. ve znění vyhlášky č. 207/2004 Sb., o ochraně, chovu a využití pokusných zvířat. Celkem jsme provedli 43 transplantací. První – chirurgická část experimentu byla zaměřena na zvládnutí dvou základních způsobů cévní anastomózy – napojením štěpu na mezenterální řečiště (skupina n1 = 18) a napojením štěpu na aortu a dolní dutou žílu (skupina n2 = 25). Druhá část experimentu byla zaměřena na hodnocení rejekčních změn při odlišných způsobech imunosuprese. K hodnocení byla

skupině C byl nižší počet celulárních rejekcí oproti skupinám B a D. Oproti našim dosavadním experimentům jsme neprokázali význam vyšetření serotoninpozitivních buněk pro diagnostiku ischemicko-reperfučního poškození. Vzhledem k složitosti a komplexnosti posttransplantační reakce jsme neprokázali korelaci mezi koncentrací cytokinů v plazmě a průběhem posttransplantační reakce u žádné vyšetřované skupiny zvířat. Hladina plazmatického citrulinu se ukázala jako přínosný marker pouze pro diagnostiku středně těžké a závažné akutní celulární rejekce (graf 1).

Závěry. Experiment umožnil zvládnutí techniky odběru a následné transplantace s menším množstvím chirurgických komplikací v případě drenáže

do centrálního řečiště. V rámci imunopresivních režimů jsme nezaznamenali významnější rozdíl při použití monoterapie tacrolimem oproti kombinaci se sirolimem. Histologické hodnocení je zlatým standardem diagnostiky celulární rejeckce. Stanovení hladiny plazmatického citrulinu nemá pro bezprostřední hodnocení rejeckce význam s výjimkou středně těžké a těžké formy.

Prognostické faktory premyelopatické spondylogenní komprese krční míchy: pětiletá prospektivní observační kohortová studie

Hlavní řešitel:
prof. MUDr. Josef Bednařík
Masarykova univerzita v Brně,
Lékařská fakulta

Teoretickým východiskem bylo zjištění existence asymptomatické (presymptomatické) spondylogenní komprese krční míchy (P-SCCC) detekované pomocí magnetické rezonance (MR) a absence poznatků o klinickém průběhu a prognóze této jednotky.

Cílem projektu bylo stanovit faktory predikující nepříznivý průběh (přechod do symptomatického stadia) nemocných s presymptomatickou mírnou míšní kompresí na podkladě spondylózy a poskytnout podklady k rozhodování o léčbě spondylogenní cervikální míšní komprese u nemocných v preklinickém stadiu nemoci.

Metodika. Do studie bylo zařazeno a prospektivně sledováno 110 nemocných s P-SCCC, definovanou radiologicky jako spondylogenní či diskogenní komprese krční míchy detekovaná pomocí zobrazení MR s nebo bez průkazu současné změny intenzity míšního signálu v T1/T2 vážených obrazech, a klinicky příznaky radikulopatie a/nebo bolestmi v oblasti zad v krční/hrudní oblasti, vždy bez klinických známek myelopatie. Dále byl sledován soubor 115 nemocných s P-SCCC, diagnostikovaný a sledovaný před zahájením projektu. Celkem byly analyzovány potenciální prediktory rozvoje klinicky manifestní myelopatie (primární end-point) u souboru 225 nemocných (104 žen, 121 mužů, průměrný věk 51, rozmezí 28–82 let) sledovaného po dobu minimálně 2 let (medián 49, rozptyl 24–156 měsíců).

Výsledek. Klinické příznaky manifestní myelopatie v důsledku spondylogenní komprese, doprovázené poklesem mJOA skóre minimálně o 1 bod jsme ve sledovaném období zaznamenali u 52 nemocných (23,1 %), z toho u 18 pacientů (34,6 % klinicky manifestních pacientů) do 1 roku. 25. percentil času do vzniku manifestní SCM

byl 48,4 měsíců (tj. u 25 % všech jedinců zařazených do studia a splňujících kritéria P-SCCC se za tuto dobu rozvinula klinicky manifestní SCM). Operační řešení vzhledem k tíži myelopatie, eventuálně její další progresi bylo indikováno ve sledovaném období pouze u čtyř nemocných, z toho u dvou z indikace radikulopatie s úpornými radikulárními bolestmi a pouze u dvou pro výrazné a progredující myelopatické symptomy. Model multivariační logistické regrese identifikoval prediktory časného rozvoje klinicky manifestní myelopatie (do 12 měsíců): radikulopatie, abnormalita somatosenzorických (SEP) a motorických evokovaných potenciálů (MEP) a absence míšní hyperintenzity na MR. Tento prediktivní model byl schopen správně predikovat rozvoj myelopatie u 81,7 % případů a pouze 41 z 225 případů bylo podle tohoto modelu chybně klasifikováno. Progrese do stadia klinicky manifestní myelopatie do 12 měsíců od počátku sledování bylo možno správně predikovat u 13 z 18 nemocných, u kterých k tomuto rozvoji skutečně došlo.

Závěry.

1. Riziko progresu klinicky asymptomatické (presymptomatické) spondylogenní komprese krční míchy do stadia klinicky manifestní myelopatie je relativně nízké a nejvyšší 1. rok od zjištění komprese.

2. Mezi významné nezávislé prediktory progresu P-SCCC do klinicky manifestního stadia patří klinicky manifestní krční radikulopatie, elektrofyziologické abnormality svědčící pro míšní dysfunkci detekované pomocí SEP a MEP a přítomnost míšní hyperintenzity v MR obraze. Prediktivní model kalkulovaný pomocí těchto prediktorů je schopen označit pacienty s vysokým rizikem rozvoje klinicky manifestní myelopatie obecně i časného rozvoje do 12 měsíců s přesností přibližně 80 %.

Závěry pro klinickou praxi.

1. Pacienti s presymptomatickou spondylogenní kompresí krční míchy s vyšším rizikem rozvoje klinicky manifestní myelopatie (krční radikulopatie, abnormalita SEP, MEP, míšní MR hyperintenzita) je vhodné informovat o riziku rozvoje myelopatie a jejich možných symptomech a sledovat je v kratších, 3–6 měsíčních intervalech po dobu minimálně 5 let.

2. Preventivní operační dekomprese není vzhledem k benignímu průběhu presymptomatické spondylogenní komprese obecně indikována. Benefit případné operace u pacientů s vysokým rizikem bude nutné prokázat kontrolovanou randomizovanou studií.

3. Elektrofyziologické vyšetření pomocí SEP a MEP je vhodné provést u nemocných s krční radikulopatií a u nemocných se známkami presymptomatické spondylogenní komprese krční míchy v MR obraze.

4. MR C míchy je vhodné provést u nemocných s klinicky manifestní krční radikulopatií, zejména v případech současně detekované elektrofyziologické abnormality pomocí SEP a MEP svědčící pro míšní dysfunkci.

Myasthenia gravis: potenciální přínos svalové biopsie v rámci thymektomie

Řešitel: doc. MUDr. Josef
Zámečník, Ph.D.
Univerzita Karlova v Praze,
2. lékařská fakulta, FN Motol

Cílem projektu bylo zmapování morfologických změn ve svalové tkáni při autoimunitním onemocnění nervosvalové ploténky – myasthenia gravis (MG) – na světově raritní sestavě biopsovaných případů, nastínit patogenezi těchto změn a stanovit jejich prognostický a diferenciálně diagnostický význam. Ačkoli je svalová biopsie prováděná dosud během thymektomie výkonem, který pro pacienta nepředstavuje významnější zátěž, chtěli jsme se kriticky zamyslet i nad tím, zda biopsií získané informace skutečně přinášejí prospěch pro další léčbu konkrétního pacienta.

Naše analýza svalové tkáně pacientů s MG přispěla k pochopení geneze některých již dříve popisovaných změn (lymfocytární infiltráty, selektivní atrofie vláken II. typu) a dala vzniknout novým nástrojům pro biopsické diferenciálně diagnostické odlišení MG od některých jiných primárních myopatií, které mohou MG klinicky věrně napodobovat. Ukázali jsme, že většina popisovaných změn není přímým důsledkem myastenie, nýbrž odrazem jiné poruchy – paraneoplastická kolonizace endomyzia svalů lymfocyty vyplavovanými patologicky změněným tymbem, resp. subklinický rozvoj sterooidní myopatie s atrofií vláken II. typu. Přes jednoznačně pozitivní přínos k pochopení geneze popisovaných změn ve svalové biopsii jsme však ukázali, že informace získané svalovou biopsií při thymektomii mají pro další léčbu a prognózu konkrétního pacienta jen okrajový význam. Zařazení svalové biopsie do rutinního protokolu provádění thymektomie u pacientů s MG je tedy spíše sporné.

Naše výsledky daly vzniku dvěma prioritním primárním publikacím v zahraničních vědeckých časopisech Journal of Cellular and Molecular Medicine (IF 5.114) a Neuromuscular Disorders (IF 2.615) a dvěma primárním publikacím v domácích recenzovaných časopisech. Prezentované výsledky získaly během řešení grantového projektu NR8924-3 dvě ocenění: **Bednářovu cenu** za nejlepší práci publikovanou v roce 2006 v časopisu Čes.-slov.

patologie a cenu **Pio Sodalizio dei Piceni Prize** za nejlepší přednášku 22nd International Meeting, 2007 – Adriatic Society of Pathology v italském Grottamarre.

Variabilita genů ovlivňující biologickou dostupnost imunosupresiv a její vztah ke krátkodobým i dlouhodobým výsledkům transplantace ledviny

Hlavní řešitel:
prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.
*Institut klinické a experimentální medicíny,
Praha*

Kalcineurinové inhibitory (cyklosporin A, takrolimus) a inhibitory proliferace signálu (sirolimus a everolimus) jsou léčiva s úzkým terapeutickým oknem a s vysokou interindividuální variabilitou farmakokinetických parametrů. Léčba těmito preparáty je tedy spojena se značnou potenciální toxicitou a na druhé straně, při nedosažení cílové hladiny léčiva v časném potransplantačním období, také s rizikem vzniku akutní rejekce. V dlouhodobém horizontu je terapie zkoumanými léčivy spojena s rizikem vzniku klinicky významných vedlejších účinků. Určení variant genů ovlivňujících biologickou

dostupnost těchto imunosupresiv by mohlo u nemocných po orgánových transplantacích pomoci při optimalizaci jejich dávkování v časném potransplantačním období, nebo při změně léčby. Cílem projektu bylo ověřit vztah variant genů (jednonukleotidových polymorfismů), respektive haplotypů příslušných genových oblastí k výsledkům transplantací ledvin. Jako kandidátní geny byly vybrány ty, které kódují proteiny podílející se na absorpci a biotransformaci imunosupresiv, tedy cytochrom P450 – izoenzymy 3A4 a 3A5 a P-glykoprotein.

V našich experimentech jsme jednoznačně prokázali, že genové varianty cytochromu P450 (CYP3A4 a CYP3A5) mají vztah k dosažení cílových terapeutických hladin cyklosporinu A, takrolimu, respektive sirolimu a everolimu. Podstatným zjištěním bylo nalezení určitého rizikového uspořádání genu kódujícího P-glykoprotein (MDR1/ABCB1 gen), tedy haplotypu, který ovlivňuje vznik akutní rejekce. Na základě námi navržených statistických modelů lze říci, že příslušný MDR1/ABCB1 haplotyp významně modifikuje riziko vzniku akutní rejekce transplantované ledviny. Tyto závěry není možné získat asociační analýzou jednotlivých jednonukleotidových polymorfismů kandidátních genů. Riziko akutní rejekce je nezávislé na farmakokinetických parametrech a je tak možné soudit, že aktivita P-glykoproteinu v cytoplazmatické mem-

bráně imunokompetentních buněk má větší význam než biologická dostupnost léčiva daná jeho plazmatickými koncentracemi. Dále jsme zjistili, že samotné jednonukleotidové polymorfismy genů kódujících cytochrom P450 nemají vztah k vedlejším účinkům léčby inhibitory proliferace signálu, proteinurii a hyperlipidemií. Byl zde však pozorován významný vliv na variabilitu biologické dostupnosti těchto léčiv. I v tomto případě haplotypové uspořádání CYP3A/CYP3A4 genů ovlivňuje výskyt hlavních vedlejších účinků léčby – proteinurii a hyperlipidemií.

Naše studie v porovnání s dostupnou odbornou literaturou svědčí pro význam vyšetření kandidátních genů systémů metabolisme a transportu imunosupresiv pomocí analýzy celých úseků genů – haplotypů. Pro vyvození správných závěrů, pokud jde míru signifikance i sílu predikce, je nezbytné provádět podobná zkoumání v podmínkách studií s dostatečnou statistickou silou, tedy především s dostatečným rozsahem pozorování.

Publikace

Bandur S, Petrasek J, Hribova P, Novotna E, Brabcova I, Viklicky O. Haplotypic structure of ABCB1/MDR1 gene modifies the risk of the acute allograft rejection in renal transplant recipients. *Transplantation* 2008; 86(9): 1206–1213.

NOVÝ VZDĚLÁVACÍ PROGRAM BUDE CHRÁNIT PACIENTY

Nový program celoživotního vzdělávání zaměřený na klíčové otázky týkající se pacientů a zdravotnických organizací v oblasti bezpečí pacientů v České republice zahájí v dubnu letošního roku pod názvem NIL NOCERE společnost Project HOPE. Na programu se podílí rovněž Všeobecná zdravotní pojišťovna ČR. Program NIL NOCERE vznikl z aktivní spolupráce společnosti Projekt HOPE a Johnson & Johnson.

Vzdělávací program bude otevřený všem zdravotnickým pracovníkům, kteří jsou zodpovědní nebo se zajímají o oblast bezpečí pacientů, risk managementu, zajištění kvality a kontroly infekcí. Je koncipován jako dvouletý s osmi vzdělávacími moduly, přičemž první čtyři proběhnou v roce 2010. Přednášejícími budou jak zahraniční lektoři, tak i odborníci z České republiky. Důraz bude kladen na týmovou

spolupráci jak během vzdělávacích modulů, tak i v období mezi nimi pomocí elektronické komunikace. Prostřednictvím internetu budou mít účastníci vzdělávacího programu snadný přístup ke všem potřebným zdrojům včetně materiálů a video nahrávek z jednotlivých modulů. Budou moci touto cestou rovněž komunikovat s účastníky, koordinátorem, vedoucími týmů a přednášejícími.

V programu bude uplatněn jak týmový, multidisciplinární přístup, tak i přístup projektový. V jeho rámci budou účastníci pracovat v týmech, přičemž každý tým bude vypracovávat projekt pod vedením konzultantů. Výsledky samostatné práce jednotlivých týmů prováděné v mezidobí mezi jednotlivými vzdělávacími moduly bude prezentovat týmy vždy na následujícím modulu formou powerpointové prezentace. Doporučené složení týmu je lékař, zdravotní sestra, administrativní pracovník, případně pracovník vnitřního auditu nebo IT technik.

Pozvánky do programu obdrží všechna zdravotnická zařízení akutní péče a následné péče v České republice. Z nich bude vybráno 15 zařízení, které budou moci vyslat čtyři své zástupce. Program by měl českému zdravotnictví vychovat manažery schopné se postarat o zvýšení kvality péče a bezpečí pacientů v České republice, osnovy pro vzdělávání zdravotnických manažerů v oblasti bezpečí pacientů a nové systémy a procesy hlášení nežádoucích událostí z různých oblastí péče o nemocné.

Způsob vzdělávání je v programu nastaven podle nejnovějších mezinárodních programů tak, aby představoval optimální rovnováhu mezi teorií a praktickými zkušenostmi. Společná práce týmů je motivačním faktorem pro úspěch jednotlivých projektů.

David Vondruška

SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Spolek lékařů českých v Praze pořádá v dubnu a v květnu 2010 pravidelné přednáškové večery s diskuzí. Začátek vždy 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

DNE 12. DUBNA 2010

Přednáškový večer Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN
Přednosta: prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.

Hennerův večer

Koordinátor: prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.

1. E. Růžička: Úvod (5 min)
 2. J. Tichý, J. Bělaček, O. Dlouhá, P. Charvát, J. Krásenský, M. Voleman: Výzkum laterality: Vztah mozečkové dominance k rukosti, lokalizaci řeči a dalším asymetriím (35 min)
 3. O. Dlouhá: Laterality a vývojové poruchy řeči (20 min)
- Diskuze

DNE 19. DUBNA 2010

Přednáškový večer Ústavu pro péči o matku a dítě v Praze
Ředitel: doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.

Traplův večer

Koordinátor: doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.

1. J. Feyereisl: Úvod (5 min)
 2. I. Kučerová: Diagnostika fetálních anomálií v prvním trimestru těhotenství (10 min)
 3. P. Velebil: Indikátory kvality perinatální péče v České republice (10 min)
 4. A. Měchurová: Nové doporučené postupy v perinatologii (10 min)
 5. Z. Straňák: Nové postupy v primárním ošetření novorozence velmi nízké porodní hmotnosti na porodním sále (10 min)
 6. V. Čunát: Současné možnosti péče o novorozence s perinatální asfyxií (10 min)
 7. J. Šemberová: Nanotechnologie v intenzivní péči (10 min)
- Diskuze

DNE 26. DUBNA 2010

Přednáškový večer Ortopedické kliniky dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol
Přednosta: doc. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA

Popelkův večer**Traumatologie skeletu dětského a přechodného věku**

Koordinátor: doc. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA

1. T. Trč: Úvod (5 min)
2. T. Trč, D. Stehlík: Zvláštnosti traumatologie v dětském a přechodném věku (7 min)
3. V. Havlas, V. Mrzena, T. Trč: Suprakondylická zlomenina lokte (7 min)
4. T. Trč, M. Hanus, M. Handl: Poraně-

- ní hlezna u dětí a adolescentů (10 min)
5. P. Chládek, V. Řeháček, J. Kotaška: Zlomeniny krčku femuru u dětí (7 min)
 6. R. Paděra, P. Chládek, T. Trč: Coxa vara – traumatická diagnóza? (7 min)
 7. P. Mašát, A. Schejbalová: Avulzní zlomeniny u dětí a adolescentů (5 min)
 8. V. Havlas, T. Trč, J. Kautzner: Poranění interkondylické eminence u dětí (5 min)
 9. T. Trč: Závěr (5 min)
- Diskuze

DNE 3. KVĚTNA 2010

Přednáškový večer Kliniky urologie 1. LF UK a VFN
Přednosta: prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc. spolu s
Onkologickou klinikou 1. LF UK a VFN

Nádorová onemocnění v urologii

Koordinátor: prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc.

1. T. Hanuš: Úvod (5 min)
 2. O. Čapoun, V. Vachalovský, J. Dvořáček: Klinická závažnost časně diagnostikovaného karcinomu prostaty (10 min)
 3. M. Pešl, M. Szakacsová, V. Soukup: Prognostické faktory karcinomu močového měchýře (10 min)
 4. R. Sobotka, T. Hanuš, M. Zemanová: Zásadní význam chirurgické léčby u karcinomu ledvin, možnosti biologické léčby (10 min)
 5. K. Fógel, I. Pavlík, M. Zemanová: Nádory varlete – úloha urologa a onkologa (10 min)
 6. K. Novák, P. Macek: Laparoskopická léčba urologických nádorů (10 min)
 7. M. Drlík, R. Kočvara: Nádory varlete u dětí – možnosti zachovné operace (10 min)
- Diskuze

DNE 10. KVĚTNA 2010

Přednáškový večer Ústavu normální, patologické a klinické fyziologie 3. LF UK
Přednosta: doc. MUDr. Jan Mareš, CSc.

Purkyňův večer**Bolest, addikce, epilepsie a hypoxie**

Koordinátor: doc. MUDr. Jan Mareš, CSc.

1. J. Mareš: Úvod (5 min)
 2. R. Rokyta: Současný výzkum bolesti a jeho klinická aplikace (15 min)
 3. R. Šlamberová: Vliv perinatální expozice metamfetaminu na vznik závislosti u dospělých (15 min)
 4. A. Yamamoto: Příčiny sebeпоškození a jejich biologické mechanismy (15 min)
 5. J. Mareš: Možnost ovlivnění lehkých důsledků epileptického záchvatu (15 min)
- Diskuze

DNE 17. KVĚTNA 2010

Přednáškový večer Chirurgické kliniky 3. LF UK a FN Královské Vinohrady
Přednosta: prof. MUDr. Robert Gürlich, CSc.

Polákův večer**Onkochirurgie – součást mezioborové spolupráce**

Koordinátor: prof. MUDr. Robert Gürlich, CSc.

1. R. Gürlich: Úvod (5 min)
 2. Z. Dienstbier: Liga proti rakovině (10 min)
 3. J. Štukavec, Z. Zádorová, V. Janík: Předoperační diagnostika (10 min)
 4. Z. Pelák, J. Šturma, P. Těšínský, F. Vyhnánek: Perioperační zajištění pacienta (10 min)
 5. L. Denemark, M. Kubecová: Onkologická léčba (10 min)
 6. R. Gürlich, F. Vyhnánek, I. Vaněk: Moderní chirurgické postupy (10 min)
- Diskuze

DNE 24. KVĚTNA 2010

Přednáškový večer IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN
Přednosta: prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

Prusíkův večer**Vybrané příznaky ve vnitřním lékařství**

Koordinátor: prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

1. A. Žák: Úvod (5 min)
 2. T. Vařeka, O. Louthan: Kašel (10 min)
 3. J. Šmalcová, M. Kocík: Dušnost (10 min)
 4. J. Mengerová, P. Bartůnek: Otoky (10 min)
 5. B. Mohelníková-Duchoňová, K. Lukáš: Průjem (10 min)
 6. J. Macásek, A. Žák: Pruritus (10 min)
- Diskuze

DNE 31. KVĚTNA 2010

Přednáškový večer Spolku slovenských lékařů Bratislava
Předseda: prof. MUDr. I. Riečanský, CSc.

12. večer slovenských lékařů Bratislava**Aktuality v hematologii**

Koordinátor: doc. MUDr. Martin Mistrík, Ph.D.

1. M. Mistrík: Úvod (5 min)
 2. E. Demečková: Liečba chronickej myelocytovnej leukémie v 21. storočí (15 min)
 3. F. A. Keria: Súčasné trendy v liečbe akútnej leukémie (15 min)
 4. M. Mistrík: Transplanácia kmeňových krvotvorných buniek na Slovensku (15 min)
 5. A. Bátorová: Národný hemofilický program a komplexná starostlivosť o vrodenej koagulopatie (15 min)
- Diskuze

*prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.
vědecký sekretář*

*prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
předseda*

KNIHA

Mařatka Z.:
ZAMYŠLENÍ NAD MEDICÍNOU,
ŽIVOTEM A SVĚTEM

Praha: Galén 2009. ISBN
978-807-262638-0.

Pana profesora Mařatku jsem poprvé blíže osobně poznal při setkání na 8. gastroenterologickém a 1. evropském endoskopickém evropském kongresu v Praze, který se konal v červenci 1968 a na kterém se pan profesor významně angažoval odborně i organizačně. Ve své knize popisuje atmosféru, v níž se kongres konal v době přechodného politického tání. Od té doby jsme se občas setkali při různých příležitostech, ať v Praze při různých odborných či osobních akcích, při koncertech, pořádaných jeho synem, dnes již renomovaným hudebním skladatelem Kryštofem, nebo při zájezdu do Francie v rámci lékařského kongresu Československo-francouzského a příležitostně i jinde. Proto jsem si s mimořádným zájmem přečetl jeho poslední vynikající knihu, kterou by asi literární vědci s obtížemi řadili do určitého žánrového stylu. Nejde totiž jen o memoár věhlasného lékaře – internisty a gastroenterologa, nýbrž i o stručnou rodinou kroniku rodu Mařatků, počínaje otcem, slavným sochařem, a konče zatím přes celý klan Kryštofem, zahrnující intelektuální vědecko-uměleckou elitu. Nejde ani o pouhé vzpomínky čistě odborné, které uchvátí každého vzdělaného lékaře, nýbrž i o názory filozofujícího intelektuála, který dovede skvěle stručně a srozumitelně vyjádřit svůj názor na život obecně, život individua i společnosti v evoluci až do přítomné doby. Pro nás starší jsou obsah i dikce přitažlivé zejména tím, že nám podává přehled medicínských problematik tak, jak je autor prožíval a vidí ze všech postžitelných aspektů.

Ve státech a v úvahách o **medicině** zaujmou čtenáře Mařatkovy názory na stále diskutované otázky, které si kladou zdravotníci i laici. Proti medicíně založené na důkazech nebude mít jisté rozumný lékař námitky, avšak neměla by zatlačit do pozadí to, co se označuje jako zkušenost a lékařský um, spočívající mimo jiné v komunikačních schopnostech lékaře či sestry, tj. v získání důvěry pacienta, v empatii. Podrobná anamnéza nesmí být zaměněna za pouhé hodnocení měřitelných hodnot. Pacient žádá hlubší kontakt a porozumění lékaře. Nedo- stává-li se mu, může se uchýlit k alternativní medicíně. Autor rozeznává medicínu „akademickou“ a medicínu „alternativní“. Ta představuje širokou škálu nejrůznějších diagnostik a léčebných metod od fytotherapie a akupunktury až po homeopatii, v níž se uplatňuje placebový účinek. Všichni známe, bohužel, i případy zanedbání skutečně účinné léčby například u maligních nádorů, ale i určitý účinek zejména u funkčních poruch. Profesor Mařatka se jednoznačně a opakovaně vyjadřuje k formulaci toho, v čem nemá jasno: „Snažil jsem se nalézt takovou formulaci, která by se co nejvíce přiblížila tomu, co ještě obsáhne svým rozumem, a naznačila to, co leží mimo jeho dosah.“

Autor poukazuje na rozvoj globalizace medicíny, ale současně varuje před přehlí-

žením domácí vědy a domácí odborné literatury. „Hodnocení impakt faktorem je nezbytné, avšak je impakt faktor jediným kritériem hodnoty doktora? V každém oboru, tedy v medicíně, lze najít módní změny, které mohou vést k nekritickému zaujímání shodných názorů a postojů.“

Čtenáře určitě zaujmou některé originální názory pana profesora. Tak například etymologicky rozlišuje „nemoc“, tj. stav, kdy člověk „nemůže“, a v němž je zdůrazněno hledisko subjektivní od „choroby“ jako morfologické nebo funkční odchylky od normy, i když se neprojevuje subjektivně. „Chorobný“ totiž znamená patologický, podobně jako „zdravý“ znamená „normální“. V úvaze o hranici mezi mládím a stářím považuje za významné kritérium vzrůšivost. „Pokud se člověk dovede vzrušit – pracovním zájmem, tvořivou činností, četbou, divadlem, uměleckým zájmem, vírou, zájmem o druhé pohlaví – potud není starý. Ztráta vzrůšivosti, nezáměr o okolí, nechuť k aktivitám slibujícím požitky, je varovným znamením stáří a mementem pro účtování se životem.“

Prof. Zdeněk Mařatka se zabývá i klinickými zkouškami versus observačními studiemi, které jsou založené na pozorování, úsudku, zkušenosti.

Uvažuje dále o významu lékařských organizací a jako bývalý redaktor časopisu ČLS JEP Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie vnímá oprávněnost národního odborného časopisu v češtině, zaměřeného na otázky, jež zajímají místní čtenáře, a na aktuální otázky místního zdravotnictví, aktivit odborných společností, osobní zprávy, jubilea, zásluhy atd. tak, jak to „vyžaduje vědomí vlastní tradice a národní hrdosti“. V době globalizace („anglikanizace“) medicíny by bylo vhodné, aby některé články vycházely i v angličtině. Na lékařských sjezdech by měly zaznít i tzv. „magistrální přednášky“, jež by měly být jakousi „vědeckou vizitkou přednášejícího, tak jak to bývalo například na některých dřívějších schůzích Spolku lékařů českých za 1. republiky, jichž se autor účastnil. Vzpomíná, jak také některé publikace v Časopisu lékařů českých z přelomu 19. a 20. století z pera Thomayera, Pelnáře, Mareše, Kukuly aj. vynikaly nejen obsahem, nýbrž i individuálním stylem blízkým krásné literatuře ... „s osobitými výrazy a obraty, jež svědčí o tom, že autor nepasuje své myšlenky do šablon, nýbrž vyjadřuje je originálním způsobem přiměřeným námětu a situaci.“

Ve stati o léčbě popisuje svoji zkušenost, podle níž jedním z faktorů, působících v oblasti psychoterapie je „prostá změna – změna životní situace, životosprávy, stravovací zvyklostí, pobytu, klimatu apod.“ Příznivý vliv mají změny v běžném životě, změna pobytu koncem týdne, o dovolené, fyzická práce, tělesná námaha a po ní klid, ale i balneoterapie a fyzioterapie, popudová léčba aj. Často se na nespecifickou léčbu a preventivní opatření zapomíná, zejména v dnešní uspěchané době.

Stejně zajímavá a poutavě psaná stať se týká defekčních rituálů a tureckých záchodů. Čtenář ocení odborné hledisko gastroenterologa, ale i pohled kulturně, etnicky, evoluční, obecně zdravotnický (hygienický) i technický. I když „záchod není čítárna, mnoho lidí nalézá v pobytu na záchodě

potěšení, které jim v domácím prostředí poskytuje privátnost, pohodlí, duševní uvolnění a pohodu v očekávání zbavení se nevídaného střevního obsahu, což patří k detumescenčním pocitům jako vyprázdnění moči či semene.“

V kapitole o zdravotnictví obecně se vrací k problematice zdravotnického pojištění. „Zajistit potřebnou péči je třeba u chorob závažných, u léčby nákladné – na taková nenadálá neštěstí by se mělo vztahovat pojištění. Lidé často říkají: Celý život jsem si na nemocenskou platil a teď bych měl platit znovu? Zřejmě si pletou pojištění se spořením. Z toho vyplývá zásada, že nic nemá být zadarmo. Zadarmo je jen charita a ta je poslední rezervou osob skutečně nemajetných.“ O „opomíjeném aspektu bezplatné lékařské péče“ napsal autor chytrý článek v časopisu ČLS JEP – Revue 2004; 1(4): 118.

V závěru zdravotnické tematiky zdůrazňuje autor význam komunikace lékaře s pacientem, jejíž nedostatečná forma bývá nejčastější příčinou sporů.

Druhá část knihy je důkazem **mimořádného rozsahu zájmů** profesora Zdeňka Mařatky, snahy ujasnit si podstatu věcí i schopnosti lidsky podat své názory čtenáři. Daří se mu to skvěle, protože jeho dikce je jasná, přesná a text je psán čtivou krásnou češtinou. Tematika je značně rozličná. Počíná vesmírem a vznikem života, vyjadřuje svůj názor na evoluci v biologii, na názory Darwina i odpůrců jeho učení. Mařatka je přesvědčen, že otázky, jimiž se v této části díla zabývá, mohou být příznivě přijaty i lékařem, který se spolu s ním zamyslí o životě i o minulém a aktuálním prostředí, v němž žije a pracuje. Čtenář by jistě mohl k mnohým otázkám přispět svými zkušenostmi, přesvědčením, mohl by nesouhlasit nebo přidat svůj názor. Každopádně i tato část je užitečná zejména pro mladé lékaře jako návod jak získat široký rozhled, který je nutný k nadhledu, toleranci, vyrovnaným mezilidským vztahům, a správné volbě životních priorit i jak je možné se vyrovnat s tím, co je mimo možnosti našeho poznání. Vzdělaný člověk se zabývá otázkami vývoje, evoluce. Byly vznik vesmíru a života a jejich řízení náhodné či iniciované a vedené něčím, co nejsme schopni identifikovat. Mařatka mluví o „inteligentnímu plánu“, pro který svědčí nepřímé důkazy. Aristoteles toto označil jako entelechie.

„Na rozdíl od Boha dává inteligentní plán vznik životu a nasměřuje jeho vývoj, avšak neřídí se lidskou etikou a morálkou, nezasa- huje do života jednotlivců a je hluchý k obětem, obřadům, modlitbám.“ Je zřejmé, že musí existovat nějaký princip, nějaká síla, která řídí veškeré dění v přírodě a v kosmu. Není nevědecké ani nadpřirozené tento fakt neuznat, i když ho nedovedeme identifikovat. Předpokládat takovou sílu není nic metafyzického. „Nepřímé důkazy pro ni svědčící jsou dostatečné.“ Mařatka soudí, že síly zajišťující činnost nebeských těles jsou gravitace, elektromagnetismu a síly nukleární.

„Úkolem lidského života je, aby byl prožit slušně a řádně, aby byly využity schopnosti, které člověk dostal do vlnku, zanechal po sobě stopu v příspěvku ke světovému řádu, aby zplodil potomky, které dobře vychoval

a které nasměroval k stejně slušnému a řádnému životu ... Vědomí naplněného života a čisté svědomí je nejlepším předpokladem pro prožití poslední životní fáze – fáze umírání.“

Sympatické jsou rovněž názory „filozofické“, které předkládá způsobem ve filozofii neobvykle srozumitelným. (Připomnělo mi to Einsteinovo rčení, že když čte filozofické spisy, má někdy dojem, že polyká něco co nemá v ústech.) V rámci „filozofických“ úvah se vrací i k otázce diverzity jako protikladu globalizace (jež se týká i medicíny) a uzavírá, že podporovat globalizaci je nutné všude tam, kde je to účelné a užitečné, avšak zachovat diverzitu je nutné tam, kde ji příroda a život nabízejí pro naši radost, potěšení a užitek. Antagonismus diverzity a globalizace je důkazem hegelovské dialektiky. Primitivní antagonismus se může projevit agresivitou a ve formě zušlechtěné civilizací v debatách, diskuzích, názorových a vědeckých sporech. „Agresivita primitivních civilizací ústí do totalitních režimů a válek, antagonismus parlamentních demokracií způsobuje politické krize, pády vlád, neschopnost zavádět potřebné a smysluplné reformy.“ V otázkách humanismu jako „etického směru, usilujícího o blaho lidstva a ušlechtilost mezilidských vztahů“ budou mít čtenáři asi rozporné názory. Sám autor si klade otázku, jak se orientovat v humanitně biologickém konfliktu, který vyplývá z toho, že „ochrana slabých je v rozporu s biologickým zájmem přírody i lidstva, humanismus vede ve svých důsledcích k degeneraci a zániku.“ Dotýká se v této souvislosti i lidských práv, eugeniky a trestu smrti. „Nebyl by trest smrti přiměřeným za úmyslnou vraždu nebo pokus o podobný promyšlený hrůzný čin, jako je účast a podpora skupinového zločinu a terorismu?“

Ve stati o historii ukazuje, jak může být pravda relativní v případě, že historická fakta jsou buď nedostatečně doložená, nebo zkreslená. Tato část zahrnuje úvahy o smyslu českých dějin (Masaryk versus Pekař ve sporu o významu husitství), o nás jako národu (nejsme bigotní ani bojovní), o odsunu Němců po 2. světové válce i o sporu o Rukopisy a o omylech geniů (F. L. Rieger neuznával Smetanu, J. E. Purkyně svého syna malíře Karla).

Následuje stat o právu a jeho postavení v přítomné době terorismu, kolektivní vině, rasismu, korupci. „V zásadě by mělo platit, že zločinci na lidská práva právo nemají.“ Boj proti terorismu se neobejde bez jistého omezení osobní svobody. Je třeba skoncovat s názorem, že každý má právo mluvit a jednat, jak chce, bez ohledu na ostatní. To není svoboda, to je zvlůle. Bylo by třeba

začít u počátečních projevů terorismu, jakým je chování extremistů, kteří násilně protestují proti mezinárodní spolupráci, globalizaci, politické a vojenské spolupráci, chovají se agresivně ...“

Prof. Mařatka se zabývá i otázkou homosexuality jako poruchy sexuální orientace. Tzv. registrované partnerství, mající práva a povinnosti podobné manželství, by mělo být nahrazeno uzavřením legálního vztahu, aniž by byla řeč o intimních vztazích a sexuální orientaci.

V sociologických otázkách se prof. Mařatka zabývá mnoha tématy – od struktury a funkce státu přes problematiku sjednocené Evropy a emigrace. Několik statí je věnováno politice obecně a demokracii zvlášť. Největší její výhodou vidí ve svobodě i v možnosti „změny“, od níž lidé očekávají slnění svých tužeb a požadavků. Demokracie ji umožňuje ve volbách ...“ Když jsem jednou diskutoval s panem profesorem, vyjádřil jsem své přesvědčení, že demokracie nemůže být bezedná. (Připomínám toto slavné rčení Horatiovo: Est modus in rebus, sunt certi denique fines – Každá věc má svou míru, jsou přece určité hranice.) Těmi hranicemi jsou především zodpovědnost, ohleduplnost, tolerance a určitá kázeň daná dodržováním zákonů, vzděláním a morálkou. Pan profesor tyto hranice vkládá do označení „řízené“ demokracie na rozdíl od „demokracie liberální“. „Lidé mají sklon řešit problémy z hlediska okamžitého prospěchu a ne z hlediska dlouhodobé perspektivy. Proto jsou nepopulární a ve volbách propadají návrhy zákonů omezující finance, výhody a pohodlí občanů. I za první republiky vznikaly situace neřešitelné parlamentním systémem a v tom případě jmenoval prezident republiky úřednickou vládu, která situaci vyřešila a pak opět moc předala vládě politických stran. Úřednická vláda, nezávislá na politických stranách a přízní voličů, je jediná schopná provést v rámci demokratického zřízení reformy – které jsou mimo možnosti a schopnosti politických stran, a byla by i v našem neblahém stavu řešením přínášejícím křivený výsledek.“ Při naší diskuzi jsme byli zajedno v přesvědčení, že platí ono Kennedyho rčení, že „vládnout mohou pouze vzdělaní lidé“ (toto přesvědčení jsem vyjádřil i ve své knize „S poselstvím medicíny v labyrintu světa“). Ve statích o našich současných významných osobnostech rozebírá postavení tzv. osmašedesátníků, dále pragmatismus Václava Klause a filozofický a humanistický postoj Václava Havla. Ve stati o nostalgii po komunismu píše: „Skutečných důvodů (mimo těžko představitelný idealismus) je celá řada. Jedním z nich je ten, že komunistický režim

lidem nabízel materiální výhody, snadné výděly, výhodná zaměstnání ve státních institucích, v policii, armádě, lidových milicích bez potřebného vzdělání a kvalifikace. Poskytoval možnost kariéry pro ambiciózní jedince ve všech institucích, neboť politická legitimace platila více než odborná kvalifikace. ... Mnohým, kteří mají ambice, ale nemají nadání ani chuť tvrdě pracovat, se takový systém líbil. Konečně existuje i nemalá skupina lidí s vrozenými povahovými vadami – zlobou, touhou škodit, ničit, krást, zabíjet, zneužívat moci k ovládnutí a pokořování druhých ...“

Kapitulu o kultuře začíná tím, co kultura zahrnuje. Jsou to tvůrčí aktivity, na rozdíl od činností, které slouží výhradně zábavě. Její nejvyšší formou je umění. „Pod pojmem kultura se skrývají dvě odlišné věci: civilizace jako úroveň lidské společnosti z hlediska organizace společnosti a hmotného blahobytu a kultura v užším smyslu jako soubor hodnot duchovních, tj. vědy a umění, etiky a morálky.“ A dále: „Za kulturu považují soubor duševních činností, poskytujících klade tvůrčí hodnoty.“ Stať o kultuře pak obsahuje mimo jiné myšlenky o moderním umění, hudbě umělecké a populární, o aktuálnosti, nadčasovosti a originalitě a o česko-německo-židovské kultuře v Praze.

Profesor Mařatka věnuje formálnímu vyjadřování mimořádnou pozornost. Kniha je psaná krásnou češtinou, které také věnuje několik chytrých poznámek, uvádí i příklady nejčastějších gramatických chyb, které se objevují v médiích i v projevech jednotlivců i státních představitelů. Z řádků vyplývá láska k mateřštině i odpor k jazykovým pokleskům.

Závěrečná stať sestává z „postřehů a aforismů“ (o kladení otázek, o komentování, o „nové nemoci – silentiofobii“ či o nadměrném hluku, kdy vřeštění hudba typu technoparty ohlušuje hosty v restauraci, pacienty v nemocnici nebo účastníky zahajovacích či společenských akcí, odborných sjezdů apod.). Z dalších faktorů poukazuje například na stesy při autoprovozu, zabývá se významem „malých nehod a neštěstí“, krátce pojednává o společenském chování.

Knihu jsem přečetl (či lépe prostudoval) se zájmem nejen jako zdravotník, nýbrž i jako člověk, žijící v tomto čase a prostoru s problémy, které na něho doléhají a k nimž zaujímá určitý postoj. Kniha pana profesora pomáhá získat nadhled nad děním odborným i obecným. Knihu ocení tedy nejen zdravotník, nýbrž i přemýšlivý vzdělaný laik.

Jaroslav Blahoš
předseda ČLS JEP

Smuteční doslov

V době, kdy jsem knihu pana profesora Mařatky studoval, setkal jsem se s ním a byl jsem šťasten, že jsem mohl s tímto velikánem medicíny a humanismu opět diskutovat, poslouchat jeho názory a poznávat blíže jeho obdivuhodnou životní filozofii.

Pan profesor skonal v klidu ve svém domě ve Střešovicích dne 24. března 2010. Česká lékařská společnost J. E. Purkyně ztrácí v panu profesorovi svého významného člena, kterému dvakrát udělila své nejvyšší vyznamenání Cenu Jana Evangelisty Purkyně.

Pan profesor nám zanechal neocenitelný odkaz odborný i lidský. Bude nám chybět.

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.

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 černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč, barevné strany 2000 Kč včetně DPH a potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

Pokud si autor článku přeje uveřejnit dedikaci grantu, výzkumnému záměru apod. zašle na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko CLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, k rukám Marcely Havlíkové (tel./fax: 224 266 226, e-mail: havlikova@cls.cz) písemnou objednávku k publikaci práce, kterou je možné stáhnout z www.cls.cz – adresa: http://www.cls.cz/dokumenty/objednavka_publicace.doc. Částka bude fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku. Rukopisy s dedikací bez objednávky budou sice redakcí posuzovány, ale autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávky publikace. Pokud ani pak NTS objednávkou neobdrží, bude dedikace v korektuře vyškrtuta.

Na stejné [www stránce](http://www.cls.cz) (adresa [adresa http://www.cls.cz/dokumenty/prohlášení_autoru.doc](http://www.cls.cz/dokumenty/prohlášení_autoru.doc)) naleznou autoři i **prohlášení autorů**, které podepsané všemi zúčastněnými autory zašlou na výše uvedenou adresu NTS. Prohlášení autorů je třeba poslat ke každému odbornému příspěvku do časopisu.

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, abstrakta, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy, kazuistiky, články o pre- i postgraduálním vzdělávání lékařů, odpovědi na odborné dotazy čtenářů aj.

Tyto Pokyny pro autory jsou v souladu s „Jednotnými požadavky na úpravu rukopisů určených k publikaci v lékařských a biologických časopisech“ (3. revize, 1988, Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – publikovanými v plném překladu v Čas Lék čes 2000; 139(1): 31.

OBECNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

K publikaci v Časopisu lékařů českých může být přijat pouze **příspěvek, který nebyl a nebude publikován v jiném časopisu**. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí. Rukopisy zasílejte pouze v elektronické formě. Soubory větší než 5 Mb posílejte na adresu vedoucího redaktora (viz níže) na elektronickém nosiči. Text v elektronické podobě graficky neupravujte! Kromě emailové adresy korespondujícího autora uvádějte také telefonní číslo.

Při autorské korektuře není dovoleno měnit ani doplňovat text. **Korektury vracejte obratem, nejpozději 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 d'Unités). Hodnoty pulzu, teploty a krevního tlaku je možné uvádět v konvenčních jednotkách.

NÁZVY LÉČIV

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

ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. **V nadpisu a souhrnu zkratky nepoužívejte**. Na závěr příspěvku uveďte seznam zkratek s jejich vysvětlivkami v abecedním pořadí.

TABULKY

Rozsáhlé tabulky přeplněné daty nebudou přijaty. Každá tabulka musí být opatřena popisem, vysvětlivkami a symboly statistického hodnocení. **Odkaz na 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**. Pokud jsou obrázky ve formátu jpg, je třeba užít velkého rozlišení (nejlépe kompresní poměr 10–12) z důvodů kvality. Názvy obrázkových souborů musí vycházet ze jména autora a čísla obrázku (např. MACEK1.tif). **Autor je povinen zbavit dokumentaci osobních iniciál pacienta. Odkaz na číslo obrázku (grafu) musí být uvedeno na příslušném místě v textu**.

V průvodním dopisu při zasílání rukopisu vedoucímu redaktorovi je nutné přesně uvést, **kteřé obrázky mají být barevné**, a na výše uvedenou adresu NTS zaslat **písemný souhlas s platbou. Barevné strany bez ohledu na to, kolik obsahují barevných obrázků, autoři hradí z vlastních zdrojů** (2000 Kč za jednu tiskovou stranu). Je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnícké nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. **Obrazová dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle**.

KLÍČOVÁ SLOVA

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

LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. **Citace uvádějte v pořadí, v jakém se vyskytují v textu**. V textu citace vyznačte číslem v závorce, např. (1). Vyhybejte 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), na internetu (5):

1. **Dominik J, Záček P.** Chirurgie srdečních chlopní (... nejen pro kardiochirurgy) ve 200 vyobrazeních. Praha: Grada Publishing 2008.
2. **Jiskra J.** Autoimunitní polyorgánové syndromy. In: Límanová Z, et al. Trendy souborné endokrinologie, štítná 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.** Hrozí zneužití – diskreditace lékařské genetiky. Čas Lék čes 2008;147: 159–161.
5. **Horák J.** Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. <http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=43>

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 ©). Vyzádejte si svolení i od autorů prací v tisku, nepublikovaných dat, příp. osobního sdělení. Písemné potvrzení zašlete NTS spolu s prohlášením autorů (viz výše).

ETICKÉ ASPEKTY

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

KONFLIKT ZÁJMŮ

Autor má povinnost oznámit redakci podporu firmy, jejíž produkt v práci použil. Předpokládá se, že autoři přehledových farmakoterapeutických článků nejsou finančně zainteresováni (nebo konkurenti) ve společnosti/firmě, o jejímž výrobku v článku referují. Všechny informace tohoto druhu, které budou redakci svěřeny, budou drženy v tajnosti.

ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

AKTUÁLNÍ TÉMA, PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK, FARMAKOTERAPIE, KAZUISTIKA, SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Titulní strana: krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

Souhrn: česky a anglicky, max. rozsah 200 slov bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

Vlastní text – seznam použitých zkratek – literatura.

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

PŮVODNÍ PRÁCE, VYŠETŘOVACÍ METODY

Titulní strana: krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

Strukturovaný abstrakt: česky a 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 redakcí přijímány pouze s anglickým překladem, který dodá autor**. Článek v angličtině podléhá stejným požadavkům recenzentů jako článek v češtině a po proběhnutí recenzním řízením a případných úpravách bude uveřejněn v anglické mutaci časopisu na internetu. **Redakce překlady nezajišťuje, vyhrazuje si však právo nekvalitní překlad vrátit autorovi k přepracování.**

ZPRÁVY ZE SJEZDŮ, DĚJINY LÉKAŘSTVÍ, DOPISY REDAKCI, DISKUZE

Titulní strana: krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

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 vyzádání 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 vyšetřovacích metod není přiložen anglický překlad.

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu vedoucího redaktora:

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

V roce 1962 se o Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu podělili tři neurofyziologové – Australan John Carew Eccles a Britové Alan Lloyd Hodgkin a Andrew Fielding Huxley.

JOHN CAREW ECCLES

(1903–1997)

John Carew Eccles se narodil 27. ledna 1903 v Northcote na okraji Melbourne v australském státě Victoria. Otec William i matka Mary rozená Carewová, oba učitelé, byli dětmi z anglicko-irských manželství. John studoval čtyři roky na Warnambool High School a rok na Melbourne High School, kde získal stipendium na Melbourneuniverzitu a tam v roce 1920 zvolil medicínu. V Newman College mu Darwinův „Původ druhů“ otevřel cestu k literatuře o myšlení, vědomí a mozku a k rozhodnutí věnovat se neurovědě. Nad knihou oxfordského profesora Charlese Scotta Sherringtona „The Integrative Action of the Nervous System“ si umínil stát se žákem zakladatele buněčné neurofyziologie.

V únoru 1925 dosáhl bakalářského stupně lékařství a chirurgie s vyznamenáním, po půlroční praxi v nemocnici sv. Vincenta vyplul koncem srpna 1925 z Melbourne a počátkem října dorazil do Oxfordu, aby v Magdalen College, zajištěn Rhodesovým stipendiem, s vyznamenáním vystudoval fyziologii a biochemii a získal Welchovo stipendium. Na podzim 1927 nastoupil v Exeter College jako „junior research fellow“ a zahájil doktorské studium u Sherringtona. V roce 1928 se oženil s Irene Frances Millerovou, budoucí matkou jejich pěti dcer a čtyř synů. S Creedem zkoumal útlum ve hřbetní míše, s Granitem zkřížené extenzorové reflexy, s Denny-Brownem a Liddellem účinky elektrického dráždění kůry mozečku na míšní reflexy u kočky. S profesorem **objevil dvojí druh motorických vláken v periferních nervech** (Numbers and Contraction Values of Individual Motor Units Examined in Some Muscles of the Limb. Proc R Soc Lond B 1930; 106: 326–357, se Sherringtonem) a zkoumal časový průběh centrálního vybuzení a útlumu u flexorových reflexů (Studies on the Flexor Reflex. I.–V. Proc R Soc Lond B 1931; 107: 511–605, VI. ibid. 1931; 109: 91–113, se Sherringtonem). Pak **prokázal, že obrovská nervová vlákna dešťovky vedou akční potenciály v obou směrech** (Impulses in the Giant Nerve Fibres of Earthworms. J Physiol 1932; 77: 23P, s Granitem a Youngem), přispěl do monografie z oxfordských prací posledních let

(Reflex Activity of the Spinal Cord. London 1932, s Creedem, Denny-Brownem, Liddellem a Sherringtonem) a radoval se z Sherringtonova podílu na Nobelově ceně. Sledoval Loewiho a Daleovy pokusy podporující hypotézu chemického přenosu vzruchů v synapsích, jemu se však na chemickou difuzi zdál příliš rychlý. Sám ke studiu zvolil horní krční sympatické ganglion. Razil pojem rychlé „detonátorové“ odpovědi gangliových buněk přímým působením presynaptických vzruchů (Synaptic and Neuro-Muscular Transmission. Ergeb Physiol 1936; 38: 339–444). V roce 1934 v Oxfordu zakotvil jako „tutorial fellow“ na Magdalen College, po Sherringtonově odchodu v roce 1935 ho však nové poměry v ústavu i Evropě přiměly ucházet se o místo ředitele Kanematsu Memorial Institute of Pathology v Sydneyjské nemocnici. Uspěl a v srpnu 1937 přibyl s rodinou do australské metropole.

Zabýval se tu elektrofyziologickou analýzou kočičí a žabí nervosvalové ploténky. V roce 1938 **zaznamenal ploténkové potenciály z povrchu proužků kosterního svalu**. Acetylcholin jako nervosvalový mediátor odmítal, trval na detonátorové teorii (Responses Which Nerve Impulses Evoke in Mammalian Striated Muscle. J Physiol 1939; 97: 44–102, s O'Connorem). On a posily z Evropy Bernard Katz a Stephen Kuffler pak zkoumali chemické vlivy na nervosvalový přenos (Nature of the „Endplate Potential“ in Curarized Muscle. J Neurophysiol 1941; 4: 362–387, s Katzem a Kufflerem). Výzkum přenosu v ganglion stellatum kočky svědčil pro jeho představu dvojí rychlosti excitace v gangliích s acetylcholinem prostředkujícím jen tu pomalou (Synaptic Potentials and Transmission in Sympathetic Ganglion. J Physiol 1943; 101: 465–483). Ve válečných letech 1941–1943 plnil armádní objednávky výzkumu problémů letců (Experimental Photoretinitis. Med J Aust 1943; 1: 339–342, s Flynnem). V roce 1943 se nemocniční rada chystala zvýšit budovu ústavu o dvě patra pro jiný účel, opomenutý Eccles v říjnu rezignoval a přijal profesuru fyziologie na Otažské univerzitě v Dunedinu na novozélandském Jižním Ostrově.

Dorazil tam s rodinou v lednu 1944. Na jediné lékařské fakultě Nového Zélandu odpovídal jako profesor fyziologie i za výuku biochemie. Laboratoř budoval při plné výukové zátěži téměř rok, než mohl zahájit výzkum. V květnu 1945 se setkal s filozofem Karlem Raimundem Popperem, Vídeňákem působícím od roku 1937 v Canterbury University College ve městě Christchurch, a pozval ho do Dunedinu k týdennímu

přednášením o filozofii vědy. Naslouchal Popperovým slovům, že vědecká hypotéza má mít nejen jasnou formulaci, ale i experimentální ověřitelnost, a že lépe než důkazy na její podporu potvrdí hypotézu nezdar úsilí o její vyvrácení (falzifikaci). Dosud v indukci věřící Eccles se pro metodu vyvrácení nadchl: Když formuloval hypotézu elektrického přenosu v centrálních a gangliových synapsích i v nervosvalovém spojení, navrhl hned fyziologické a farmakologické testy (An Electrical Hypothesis of Synaptic and Neuromuscular Transmission. Nature 1945; 156: 680–682) a na kočičích míšních motoneuronech je také sám prováděl (Electrical Investigation of the Monosynaptic Pathway through the Spinal Cord. J Neurophysiol 1947; 10: 251–274, s Brooksem). Formuloval elektrickou hypotézu centrálního útlumu míšních reflexů vzruchy z antagonistických svalů (An Electrical Hypothesis of Central Inhibition. Nature 1947; 159, 760–764, s Brooksem), podle níž útlumová dráha zahrnuje krátkoaxonový interneuron, tzv. Golgiho buňku (Synaptic Potentials of Inhibited Motoneurons. J Neurophysiol 1948; 11, 417–430, s Brooksem a Malcolmem). Přezkoumal a opravil svou elektrickou hypotézu synaptického vybuzení a útlumu v páteřní míše (A Review and Restatement of the Electrical Hypothesis of Synaptic Excitatory and Inhibitory Action. Archs Sci Physiol 1949; 3: 567–584). Účinky inhibitorů acetylcholinesterázy na ploténkové potenciál žabího svalu (Action of Anti-Cholinesterases on Endplate Potential of Frog Muscle. J Neurophysiol 1949; 12: 59–80, s Macfarlanem) ho přesvědčily, že nervosvalový přenos je chemický pochod prostředkovaný acetylcholinem. **Platnost elektrické hypotézy omezil na monosynaptické vybuzení a přímý útlum v míše** a nad použitelností u přenosu v gangliích váhal. V červnu 1951 **zavedl do míšních motoneuronů kočky in vivo skleněné mikroelektrody** naplněné roztokem soli a **intracelulárně měřil akční potenciály** (Action Potentials of Motoneurons with Intracellular Electrodes. Proc Univ Otago Med School 1951; 29: 14–15, s Brockem a Coombsem). V srpnu 1951 tak zachytil membránové hyperpolarizace s průběhem podobným přímému útlumu a opačnou polaritou vůči hypotéze Golgiho buňky (The Recording of Potentials from Motoneurons with an Intracellular Electrode. J Physiol 1952; 117: 431–460, s Brockem a Coombsem). V lednu a únoru 1952 měl v Magdalen College osm přednášek, vyšly jako monografie (The Neurophysiological

Basis of Mind: The Principles of Neurophysiology. Oxford 1953). Na konci února 1952 navštívil v eastbournském sanatoriu Sherringtona a po jeho smrti 4. března se vrátil do Dunedinu, kde se však cítil tak spoután výukou, že přijal nabídku místa přednosty ústavu fyziologie v John Curtin School of Medical Research Australské národní univerzity v hlavním městě Canberra a v září 1952 se tam s rodinou přestěhoval.

S dcerou Rosamond Ecclesovou, Coombsem (který ho následoval z Dunedinu), Fattem a dalšími zahájil výzkum v rozestavěné budově fyziologického ústavu. **Prokázal, že zvrtná míšňí útlumová dráha je disynaptická a zahrnuje interneurony zvané Renshawovy buňky** (Cholinergic and Inhibitory Synapses in a Pathway from Motor-Axon Collaterals to Motoneurons. *J Physiol* 1954; 126: 524–562, spoluautoři Fatt a Koketsu). **Prokázal, že acetylcholin je centrální mediátor** (Pharmacological Investigations on a Central Synapse Operated by Acetylcholine. *J Physiol* 1956; 131: 154–169, s Ecclesovou a Fattem). V letech 1957–1961 byl předsedou Australské akademie věd, v roce 1958 byl pasován na rytíře, 10. prosince 1963 získal Nobelovu cenu za fyziologii nebo lékařství rovným dílem s Brity Hodgkinem a Huxleyem „za své objevy iontových mechanismů navozujících vybuzení a útlum v periferní a centrální části buněčné membrány neuronů“. Laureáty představil Ragnar Granit. Den poté měl Eccles nobelovskou přednášku (The Ionic Mechanism of Postsynaptic Inhibition. Nobel Lectures: Physiology or Medicine 1963–1970. Amsterdam 1972; 261–283).

V následujících letech se soustředil na zkoumání mozečku. V plné tvůrčí síle se blížil věku 65 let, kdy musel jako přednosta v Canbeře skončit. Rád proto přijal nabídku místa ředitele Ústavu biomedicínského výzkumu v Chicagu. Manželka Irene ho tam už nenásledovala. Vybudoval laboratoř a pokračoval ve studiu mozečku (The Cerebellum as a Neuronal Machine. New York 1967, s Itoem a Szentágothaiem). Mezi spoluautory jeho publikací přibýlo jméno české neurofyzioložky Heleny Tábořkové (Patterns of Climbing Fibre Input to the Cerebellar Anterior Lobe. *Brain Res* 1967; 5: 425–430, s Provinim, Stratou a Tábořkovou), kterou poznal v roce 1963 na sympoziu v její vlasti. Po rozvodu s Irene se hned v dubnu 1968 s českou kolegyní oženil.

Chicagská etapa vědecké kariéry pro něho zůstala nejkratší, nejneúspěšnější a nejnešťastnější: Nevalné vyhlídky na podporu výzkumu a vztahy mezi kolegy ho přiměly využít v roce 1968 pozvání, aby jako „distinguished

professor“ fyziologie a biofyziky zřídil na Státní newyorské univerzitě v Buffalu výzkumnou jednotku v odlehleém provizoriu, ale s nejlepším vybavením, jaké kdy měl. S 20 kolegy z 11 zemí včetně své ženy tu **významně posunul poznání činnosti mozečku** a přidružených struktur; 25. srpna 1968 vystoupil na Mezinárodním fyziologickém kongresu ve Washingtonu s rozhořčeným protestem proti vpádu sovětských vojsk do Československa. Žádal přijetí odsuzující deklarace, jeho požadavek však američtí kolegové z ohledů na 46 přítomných Rusů a bez ohledu na 49 přítomných Čechoslováků nepodpořili. Obohatil program sympozia ke stému výročí Purkyňovy smrti (The Cell: Its Physiological Properties and Performance. In: Kruta V. (ed.) Jan Evangelista Purkyně, 1787–1869. Centenary Symposium, Prague 1969. Brno 1971; 151–165). Zkoumal hippocampový útlum a **prokázal, že barbituráty prodlužují útlumové postsynaptické potenciály** (Prolongation of Hippocampal Inhibitory Postsynaptic Potentials by Barbiturates. *Nature* 1975; 258: 625–627, s Nicollem a kol.), studoval vliv prostupnosti pro anionty na hippocampové útlumové postsynaptické potenciály (The Anionic Permeability of the Inhibitory Postsynaptic Membrane of Hippocampal Pyramidal Cells. *Proc R Soc Lond B* 1977; 198: 345–361, s Allenem a kol.). V sedmdesátých letech 20. století řešil s Popperem problém vztahu mysli a těla. V září 1974 byli hosty Rockefellerovy nadace ve Villa Serbelloni na břehu Lago di Como a záznam svých rozhovorů publikovali (The Self and Its Brain. An Argument for Interactionism. Berlin, New York 1977, s Popperem): Popper řadí k velkým pokrokům lidstva sebeuvědomění a vědomí o smrti a rozlišuje „svět 1“ fyzikálních zákonů, „svět 2“ subjektivních zkušeností a reálný nehmotný „svět 3“, načež se Eccles zabývá účastí neuronálního aparátu v projevech sebeuvědomělé mysli, která interpretuje a kontroluje nervové děje skrze interakci „světa 1“ a „světa 2“.

Jako „distinguished professor emeritus“ opustil v roce 1975 Buffalo i laboratorní výzkum a uchýlil se na odpočinek do vsi Contra u švýcarského Locarna, aby tu ve společnosti své ženy (nyní Lady Heleny) přemýšlel a psal. **Rozlišil dva druhy postsynaptického působení přenašečů: přímé „ionotropní“** ovládním iontových propustí v membráně a nepřímé „metabotropní“ prostřednictvím nitrobuňkových metabolických reakcí (Ionotropic and Metabotropic Synaptic Transmission. *Trends Neurosci* 1979; 2: 39–40, s McGeerem). Shluky dend-

ritů kortikálních pyramidových buněk (**dendrony**) **určil za místo interakce mozku a sebeuvědomělé mysli, působící spojením příslušného dendronu s jednotkou duševní zkušenosti (psychonem,** zvyšujícím pravděpodobnost uvolnění mediátoru v excitačních dendritických synapsích) v interakci odpovídající zákonům kvantové fyziky (Quantum Aspects of Brain Activity and the Role of Consciousness. *Proc Natn Acad Sci USA* 1992; 89: 11357–11361, s Beckem). V roce 1993 byl vyznamenán Zlatou medailí Univerzity Karlovy v Praze a při přednášce na 3. lékařské fakultě vyložil představu střetu ducha s biologickými pochody v neuronech jako probabilistický proces rozhodování o uvolnění určitého množství molekul mediátoru ze synaptických váček. V průvodním dopisu ke své poslední knize (How the Self Controls Its Brain. Berlin, New York 1994) napsal, že jejím nejdůležitějším programem je vrátit duchovnímu já dohled nad mozkem. Neúnavnou ruku zastavilo zhoršení zdravotního stavu v roce 1994. John Eccles zemřel 2. května 1997 v locarnské nemocnici La Carità a 3. května byl pochován na hřbitově v Contře.

POUŽITÁ LITERATURA

1. **Curtis DR, Andersen P.** Sir John Carew Eccles, A.C. 27 January 1903 – 2 May 1997. *Biogr Mems Fell R Soc* 2001; 47: 159–187.
2. **Eccles H, Rodriguez M, Rokyta R (eds.)** Sir John Eccles, Memorial Booklet at the Occasion of Sir John Eccles Memorial Symposium. Praha: Tigis 2003.
3. **Eccles JC.** My Scientific Odyssey. *Annu Rev Physiol* 1977; 39: 1–20.
4. **Höschl C.** My Personal Memories to Sir John Eccles. In: Eccles H, Rokyta R (eds.) Sir John Eccles. Prague: Tigis 2003; 34–35.
5. **Magill FN. (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 2: 871–877.
6. **McMurray EJ. (ed.)** Notable Twentieth-Century Scientists. New York: Gale Research Inc. 1995; 1: 542–544.
7. **Rokyta R.** John Carew Eccles. *Vesmír* 1997; 75(7): 386.
8. **Scott J.** Sir John Carew Eccles, 27 January 1903 – 2 May 1997. *Proc Am Phil Soc* 2006; 150(4): 673–678.
9. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004: 317–318.
10. **Wasson T. (ed.)** Nobel Prize Winners. New York: The H. W. Wilson Company 1987: 277–280.

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