

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 151
2012, č. 2, s. 53–120
CLC EAL 151 (2)
53–120 (2012)

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

ROČNÍK 151/2012, č. 2

VEDOUcí REDAKTOR

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

REDAKČNÍ RADA

Prof. MUDr. 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.
Centrum alergologie a klinické 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

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 a veřejného zdravotnictví LF
MU
Kamenice 5, 625 00 Brno – Bohunice

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

Doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.
I. interní klinika FN
třída SNP 83/11, 040 11 Košice, Slovenská republika

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

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

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

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

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

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

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

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

KONZULTANTI

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

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

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

OBSAH

Přehledové články

<i>Eberlová L, Tonar Z, Křížková V, Kočová J, Korabečná M, Třeška V, Moláček J, Houdek K, Boudová L, Topolčan O, Vrzalová J, Pešta M, Kulda V, Nedorost L, Valenta J.</i> Morfologie a etiopatogeneze aneurysmatu břišní aorty	55
<i>Rovenský J, Sedláčková M.</i> Relabující polychondritida	64
<i>Stárka L.</i> Mužský hypogonadismus a civilizační nemocnění	69

Abstrakta sdělení na Špolku českých lékařů v Praze dne 28. listopadu 2011:

<i>Zamrazil V.</i> Iodový deficit – současný stav a problémy	73
<i>Vondra K.</i> Diabetes mellitus a tyreopatie	73
<i>Hainer V, Zamrazilová H.</i> Abdominální obezita a metabolický syndrom u dospívajících – výsledky studie COPAT (Childhood Obesity Prevalence and Treatment)	75

Původní práce

<i>Kvasnička J, Hájková J, Bobčíková P, Kvasnička T, Dušková D, Poletinová Š, Kieferová V.</i> Prevalence trombofilních mutací FV Leiden, protrombinu G20210A a PAI-1 4G/5G a jejich vzájemných kombinací v souboru 1450 zdravých osob středního věku v regionu Praha a střední Čechy (výsledky real-time PCR analýzy FRET)	76
<i>Zemčíková A.</i> Problematika činnosti etických komisí v České republice	83

Speciální sdělení

<i>Králíková E, Štěpánková L.</i> Projekt spolupráce a kategorizace pracovišť pro léčbu závislosti na tabáku v Evropě	88
---	----

Abstrakta

<i>Fibír A.</i> XI. sjezd České společnosti chirurgie ruky ČLS JEP s mezinárodní účastí (Špindlerův Mlýn 21. až 22. října 2011)	90
<i>Králíková E, Kmeťová A.</i> 12. konference Tabák a zdraví v Lékařském domě (Praha 11. listopadu 2011)	105

Sjezdy

<i>Průcha M.</i> Mezinárodní konference Analytical Cytometry VI (Praha, 8. až 11. října 2011)	109
<i>Janovský V, Šotolová M.</i> XVIII. jihočeské onkologické dny (Český Krumlov, 13. až 15. října 2011)	109
<i>Vokurka J.</i> XXIV. kurz endoskopické endonazální chirurgie (Praha, 1. listopadu 2011)	110
<i>Jurečka M.</i> Beskydské alergologické a imunologické dny 2011 (Malenovice, 18. až 19. listopadu 2011)	112
<i>Ditrichová D.</i> Moravský kazuistický seminář (Olomouc, 24. listopadu 2011)	112
<i>Dršata J, Pellant A.</i> Otologický den k 85. narozeninám prof. MUDr. Lubomíra Faltýnky, DrSc. (Hradec Králové, 1. prosince 2011)	113

Zprávy	63, 68, 87, 108, 114
Osobní zprávy	115
Knihy	116

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých	117
--	-----

Laureáti Nobelovy ceny	119
<i>Cech P.</i> Julius Axelrod	

CONTENTS

(No. 2, 3rd Februar 2012) Journal of Czech Physicians

Review Articles

<i>Eberlová L, Tonar Z, Křížková V, Kočová J, Korabečná M, Třeška V, Moláček J, Houdek K, Boudová L, Topolčan O, Vrzalová J, Pešta M, Kulda V, Nedorost L, Valenta J.</i> Morphology and etiopathogenesis of the abdominal aortic aneurysm	55
<i>Rovenský J, Sedláčková M.</i> Relapsing polychondritis	64
<i>Stárka L.</i> Male hypogonadism and civilization diseases	69

Abstracts of presentations at the Czech Medical Association Meeting held November 28, 2011:

<i>Zamrazil V.</i> Iodine deficiency – present situation and problems	73
<i>Vondra K.</i> Diabetes mellitus and thyreopathy	73
<i>Hainer V, Zamrazilová H.</i> Abdominal obesity and metabolic syndrome in adolescents – results of COPAT study (Childhood Obesity Prevalence and Treatment)	75

Original Article

<i>Kvasnička J, Hájková J, Bobčíková P, Kvasnička T, Dušková D, Poletinová Š, Kieferová V.</i> Prevalence of thrombophilic mutations of FV Leiden, prothrombin G20210A and PAI-1 4G/5G and their combinations in a group of 1,450 healthy middle-aged individuals in the Prague and Central Bohemian regions (results of FRET real-time PCR assay)	76
<i>Zemčíková A.</i> Polarization in activities of ethics committees	83

Special Article

<i>Králíková E, Štěpánková L.</i> Project for collaboration and categorization of stations for the treatment of tobacco dependency I Europe	88
---	----

Abstracts

<i>Fibír A.</i> 11 th Congress of the Czech Society for Surgery of the Hand of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně with International Participation (Špindlerův Mlýn, October 21 to 22, 2011)	90
<i>Králíková E, Kmeťová A.</i> 12 th Conference on Tobacco and Health in the Physicians' House (Prague November 11, 2011)	105

Congresses

<i>Průcha M.</i> International Conference on Analytical Cytometry VI (Prague, October 8 to 11, 2011)	109
<i>Šotolová M.</i> 18 th South Bohemian Oncology Days (Český Krumlov, October 13 to 15, 2011)	109
<i>Vokurka J.</i> 24 th Course on Endoscopic and Endonazal Surgery (Prague, November 1, 2011)	110
<i>Jurečka M.</i> Beskydy allergologic and immunologic days 2011 (Malenovice, November 18 to 19, 2011)	112
<i>Ditrichová D.</i> Moravian casuistic seminary (Olomouc, November 24, 2011)	112
<i>Dršata J, Pellant A.</i> Otologic day commemorating 85 th birthday anniversary of Professor MUDr. Lubomír Faltýnek, DrSc. (Hradec Králové, December 1, 2011)	113

News	63, 68, 87, 108, 114
Personal News	115
Books	116

Instruction to the Authors	118
-----------------------------------	-----

Nobel Prize Laureates	119
<i>Cech P.</i> Julius Axelrod	

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2012

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 Pressegresso, 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: 12x ročně. Předplatné: na rok pro ČR je 1272,00 Kč, SR 59,40 € jednotlivé číslo 106,00 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 16. 2. 2012. Zasláné příspěvky se nevracejí.

Vydavatel získává otiskem 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 formě či jakýmkoliv způsobem,

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

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

Morfologie a etiopatogeneze aneuryzmatu břišní aorty

^{1,2}Lada Eberlová, ¹Zbyněk Tonar, ¹Věra Křížková, ¹Jitka Kočová,
³Marie Korabečná, ⁴Vladislav Třeška, ⁴Jiří Moláček, ⁴Karel Houdek,
⁵Ludmila Boudová, ⁶Ondřej Topolčan, ⁶Jindra Vrzalová, ⁶Martin Pešta,
⁷Vlastimil Kulda, ¹Lukáš Nedorost, ²Jiří Valenta

¹Ústav histologie a embryologie Lékařské fakulty UK, Plzeň

²Ústav anatomie Lékařské fakulty UK, Plzeň

³Ústav biologie Lékařské fakulty UK, Plzeň

⁴Chirurgická klinika FN, Plzeň

⁵Šiklův ústav patologie FN, Plzeň

⁶Centrální laboratoř pro imunoanalýzu, 2. interní klinika FN, Plzeň

⁷Ústav lékařské chemie a biochemie Lékařské fakulty UK, Plzeň

SOUHRN

Príspevek shrnuje současný stav poznání etiopatogeneze aneuryzmatu abdominální aorty. Vychází z morfologie normální aorty a ze změn, které postihují její jednotlivé vrstvy. Sumarizuje známé rizikové faktory a s ohledem na úlohu a postižení významných složek cévní stěny se blíže věnuje vlivům hemodynamickým a genetickým. Zvláštní pozornost věnuje zánětlivým procesům ve stěně aneuryzmatu včetně cytokinů a matrix-degradujících proteáz s prokázaným vztahem k rozvoji aneuryzmatu. Rozebírá i vliv trombu a současné výsledky hledání možných biomarkerů rizika a progresu onemocnění. V závěru shrnuje dosavadní zkušenosti s farmakomodulací aneuryzmatu s využitím antihypertenziv, statinů, antibiotik a nesteroidních antiflogistik.

Klíčová slova: aneuryzma břišní aorty, histologie, etiopatogeneze, biomarkery, farmakomodulace.

SUMMARY

Eberlová L, Tonar Z, Křížková V, Kočová J, Korabečná M, Třeška V, Moláček J, Houdek K, Boudová L, Topolčan O, Vrzalová J, Pešta M, Kulda V, Nedorost L, Valenta J. Morphology and etiopathogenesis of the abdominal aortic aneurysm

The paper summarizes the latest research on the abdominal aorta aneurysm etiopathogenesis and compares normal aorta morphology with changes in the aortic aneurysm wall. The role of risk factors, especially hemodynamic and genetic, is discussed in detail. Special attention is paid to inflammatory processes including cytokines and matrix degrading proteases that contribute to the development of aneurysm. The role of thrombus and the current results of research into biomarkers indicating the risks and progression of the disease are analysed. Finally, a review of pharmacomodulation of the aortic aneurysm using statins, antibiotics, antihypertensive and nonsteroidal antiinflammatory drugs is presented.

Key words: abdominal aortic aneurysm, histology, etiopathogenesis, biomarkers, pharmacomodulation.

Eb.

Čas Lék čes 2012; 151: 55–63

ÚVOD

Aneuryzma abdominální aorty (AAA) je závažné onemocnění, jehož incidence během posledních tří dekád vzrostla (1, 2). Možnými příčinami tohoto trendu jsou stárnutí populace, zdokonalení vyšetřovacích metod i zavedení screeningových programů. Prevalence AAA u mužů nad 65 let je u evropské populace 5–9 % (3), což je asi 8krát více než u stejné skupiny žen (4). V této skupině populace je příčinou 1–3 % úmrtí (5). Nejobávanejší komplikací a často prvním příznakem onemocnění je ruptura, jejíž riziko se zvyšuje s průměrem aneuryzmatického vaku a rychlostí jeho růstu (6). Celková incidence

ruptur AAA se v západních zemích pohybuje mezi 6–18 na 100 000 obyvatel ročně (7–9), mortalita ruptur se pohybuje mezi 80–90 % (8, 10). Asi třetina neléčených AAA končí rupturou (11). Přestože i malá aneuryzmata praskají, je elektivní zákrok běžně indikován u pacientů s AAA \geq 5,5 cm, kdy riziko ruptury obvykle překračuje riziko perioperační mortality (12–14).

Pravé aneuryzma je definované jako permanentní, lokalizovaná dilatace všech vrstev cévní stěny se zvětšením průměru na alespoň 1,5 násobek normy. Obvyklá klasifikace aneuryzmat vychází z jejich etiologie, lokalizace a tvaru. Tepenná aneuryzmata se vyskytují v celém arteriálním stromu, extrakraniální aneuryzmata postihují predominantně infrarenální aortu. Tato část aorty je anatomicky rozdílná, je tenčí a obsahuje relativně méně elastinu (15). Tvarem je většina AAA fuziformních (vřetenovitých), tedy postihujících celý obvod stěny.

Nepravé aneuryzma (pulzující hematom) je v podstatě hematom komunikující s lumenem cévy a opouzdřený adventicií nebo okolními vazivovými tkáněmi. Zvláštním, od ruptury AAA odlišným akutním postižením aorty, je disekce, při níž následkem ruptury intimy proniká krev mezi vnitřní a zevní vrstvu medie s vytvořením nepravého kanálu, falešného lu-

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Lada Eberlová
Ústav anatomie LF UK
Karlovarská 48, 301 00 Plzeň
e-mail: lada.eberlova@lfp.cuni.cz

men. Histologický podklad disekce je nejasný, uvádějí se změny elastických i svalových vláken. Disekce je častější u osob s Marfanovým syndromem, u kterých vzniká ve 20–40 %, může ale vzniknout i u osob bez známek tohoto syndromu. Klasickým podkladem je Erdheimova cystická medionekróza, avšak ani ta se nevyskytuje ve všech případech disekcí. V oblasti břišní aorty vzniká izolovaná disekce vzácně, zpravidla je součástí disekce hrudní aorty DeBakeyho typu I nebo IIIb.

STAVBA NORMÁLNÍ AORTY

Aorta je tepna elastického typu, jejíž vrstvy odpovídají obecné stavbě tepny: tunica intima, tunica media a tunica adventitia.

Tunica intima je u lidské aorty silná 80–140 μm , je tvořena jednou vrstvou endotelových buněk a s věkem narůstající vrstvou subendotelovou. Endotelové buňky jsou kotveny v lamina basalis a jsou mezi sebou spojeny spoji typu zonula occludens nebo nexus (tight a gap junctions). V cytoplazmě endotelu se nacházejí Weibelova-Paladeho tělíčka obsahující von Willebrandův faktor (koagulační faktor VIII). Ten je spolu s transmembránovými proteiny CD 31 a CD 34 používán k imunohistochemické detekci endotelových buněk. Jemné kolagenní fibrily a elastická vlákna subendotelu mají převážně podélnou orientaci, z buněčných komponent zde nacházíme buňky hladké svaloviny (VSMC), případně makrofágy. Membrana elastica interna je tvořena fenestrovanou vrstvou elastinu, která v mikroskopickém obraze splývá s elastickými membránami medie.

Tunica media je nejsilnější částí aortální stěny, u dospělého člověka se její tloušťka pohybuje mezi 500–700 μm . Stavba medie je přizpůsobena velikým mechanickým nárokům a má výrazně lamelární strukturu, hlavními stavebními komponentami jsou rozvětvené a fenestrované elastické membrány a buňky hladké svaloviny. Na příčném řezu se střídají lamely elastinu s interlamelárním prostorem (obr. 1A). Elastická lamela se sousedním interlamelárním prostorem pak tvoří lamelární jednotku. Aorta dospělého člověka obsahuje 40–70 lamelárních jednotek o tloušťce asi 11–15 μm . Do koncentrických, fenestrovaných blanek (membrán) se upínají buňky hladké svaloviny. VSMC jsou obklopeny laminou bohatou na fibronektin, která připomíná laminu basalis, a sítí kolagenních fibril. Kolagenní vlákna jsou tvořena kolagenem typu I, III a V. Interlamelární prostory tvoří asi 50 % tloušťky stěny aorty. Elastin tu tvoří pruhy, které vybíhají ze sousedních elastických lamel a zabíhají do membránových záhybů VSMC. Interlamelární matrix obsahuje mikrofibrily silně se barvící na fibrilin 1 a kolagen IV (16).

VSMC jsou velmi heterogenní buněčnou populací. S ohledem na jejich fenotyp a funkci můžeme vymezit dva základní typy: kontraktilní a syntetický. Kontraktilní typ udržuje napětí cév a mechanické vlastnosti obecně. Buňky syntetického typu VSMC obsahují dobře vyvinuté granulární endoplazmatické retikulum a nacházíme je zejména ve vyvíjejících se regenerujících a zánětlivě změněných tepnách. Jsou schopné proliferace a ovlivňují svůj fenotyp s ohledem na poškození nebo mechanické stimuly (17, 18), čímž přispívají ke změnám mechanických vlastností cévy. Buňky hladké svaloviny produkují komponenty extracelulární matrix a mohou také v reakci na růstové faktory produkovanými endotelii migrovat do intimy. Zevní třetinu medie penetrují adventiciální vasa vasorum (19). Nejzvnějšší elastická lamela, lamina elastica externa, odděluje medii od adventicie.

Tunica adventitia je silná 200–500 μm . Silná vlákna kolagenu typu I a vlákna elastická mají spíše longitudinální uspořádání. Dále obsahuje nervi et vasa vasorum, fibroblasty a makrofágy.

MORFOLOGIE ANEURYZMATICKÉ AORTY

Pravé AAA vzniká nejčastěji jako komplikace dilatační formy aterosklerózy. Aneuryzmatická degenerace zahrnuje několik vzájemně propojených procesů: chronický zánět spojený s neovaskularizací, progresivní destrukci elastinu a úbytek buněk hladké svaloviny z medie.

Mikroskopickému obrazu dominuje ztráta elastických lamel, jejich náhrada kolagenem a setřetí vrstev cévní stěny (obr. 1B). Ta může vykazovat všechny typy aterosklerotické degenerace (20–23).

Typ 1: adaptivní ztluštění proteoglykany prosycené intimy, výskyt ojedinělých pěnových buněk (makrofágů s fagocytovanými kapénkami lipidů).

Typ 2: denzní ložiska pěnových buněk, tukové vakuoly se objevují i v některých VSMC intimy.

Typ 3: extracelulární depozita lipidů (preateromy) vznikající lýzou pěnových buněk.

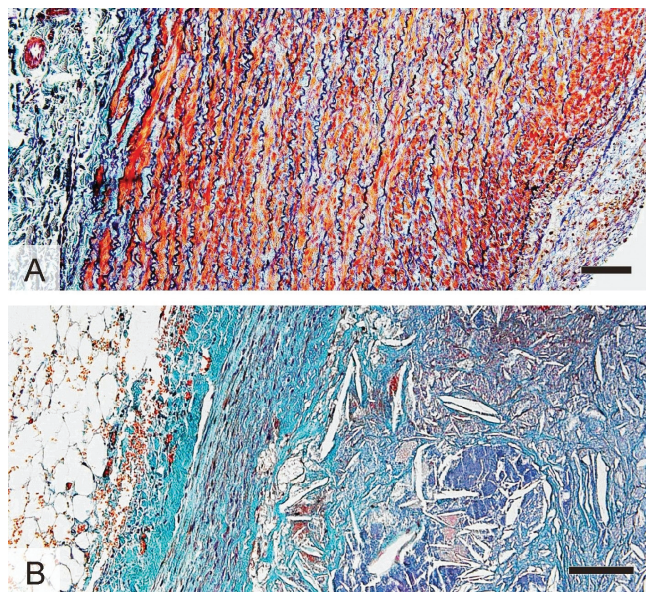
Typ 4: vznik ateromu, tj. denzního ložiska extracelulárních lipidů krytých vrstvou pěnových buněk a intimou. V ateromu mohou být přítomny krystaly cholesterolu, intra- i extracelulární depozita kalcia nebo fibróza. Následující typy lézí jsou alternativami dalšího vývoje tohoto stadia.

Typ 5: reparativní zmožení fibromuskulárního krytu (čepičky), které vede ke zvýšené rigiditě stěny a výraznějšímu uzávěru cévy.

Typ 6: přítomnost eroze, hematomu nebo trombu v lézi typu IV nebo V.

Typ 7: Nodulární kalcifikace stěny, která může přecházet až v osteoidní metaplazii.

Typ 8: převaha fibrotizace uvnitř fibrokalcifikovaného plaku. Zatímco jsou u aterosklerózy zánětlivé buňky lokalizo-



Obr. 1. Srovnání normální abdominální aorty zdravého člověka ve třetím deceniu (A) se vzorkem ruptury aneuryzmatu břišní aorty (B) U normální aorty (A) zleva adventicie s vasa vasorum, dále medie s opakujícími se lamelárními jednotkami, vpravo mírně zesílená intima. U aneuryzmatu (B) je zjevná dezorganizace medie se ztrátou elastinu a setřením hranic mezi vrstvami cévní stěny. Značná část intimy a medie je vyplněna ložisky extracelulárních lipidů a novotvořeného kolagenu. Barveno zeleným trichromem modifikovaným dle Kočové (24) – zeleně kolagen, hnědočerveně hladká svalovina, černě elastin a buněčná jádra, měřítko 100 μm (A), 120 μm (B).

vány primárně v poškozené intimě, zánětlivý infiltrát se u AAA vyskytuje obvykle transmuralně s převahou v medii a adventicii (25). Distribuce infiltrátu je v rozmezí rozptýlených buněk až po denzní fokální agregace, místy až lymfa-

tických folikulů. Ve stěnách ruptur nacházíme výraznější zá-
nětlivý infiltrát než ve stěnách asymptomatických aneuryz-
mat: husté infiltráty medie s B- a T-lymfocyty, buňky plaz-
matické, transmuralní výskyt makrofágů (25, 26).
Proliferující vasa vasorum medie jsou obvykle dilatovaná
a naplněná krví, často jsou přítomny hemoragie. Ve stěně
AAA dochází k úbytku kontraktálních elementů a posunu
k sekrečnímu fenotypu VSMC (27). Tento jev je spojen se
změnami mechanických vlastností a snížením pevnosti cév-
ní stěny, může ale přinášet i pozitivní aspekty – jako stabi-
lizaci ateromového plátu danou zvýšenou fibroprodukcí.

Dalším výrazným rysem aneuryzmatické stěny je neova-
skularizace. Hustota vasa vasorum obvykle pozitivně kore-
luje s densitou přítomných leukocytů, zvláště makrofágů
(27). Holmes et al. (28) prokázal 15násobné zvýšení neo-
vaskularizace stěny AAA ve srovnání s normální a trojná-
sobné v komparaci s aterosklerotickou aortou. Novotvorba
cév je důležitým rysem progresu AAA (29). Je potencová-
na nejen zánětlivou infiltrací, ale také oxidativním stresem
a hypoxií stěny ztluštělé často i nástěnným trombem (29,
30). Cévy prorůstající do medie jsou zdrojem výživy a kys-
líku, ale také cytokinů, růstových faktorů, proteáz a jiných
prozánětlivých působků, jejich stěna je nekompletní, fragil-
ní a má zvýšenou permeabilitu (31).

Přibližně u 75 % AAA je přítomen intraluminální trombus
(32). Je obvykle strukturovaný a podle jeho složení lze rozli-
šit luminální, střední a abluminální vrstvu (33, 34). V trombu
AAA byly v luminální vrstvě popsány okrsky erytrocytů a fib-
rinu s trombocyty, dále polymorfonukleáry, T-lymfocyty a mak-
rofágy (35). Střední vrstva je tvořena zejména fibrinem s mi-
nimem buněčných elementů, vrstva abluminální je acelulární,
vykazující známky fibrinolýzy (34).

ETIOPATOGENEZE AAA

Studium kroků patogeneze AAA vychází ze zkoumání tká-
ní pokročilé aneuryzmatické degenerace vzorků operovaných
pacientů nebo experimentálních animálních modelů. Speci-
fická etiologie zůstává nejasná. Obecně je akceptováno, že
na vznik a růst AAA mají vliv rizikové faktory spolu s geno-
vým polymorfismem imunoregulačních genů, metaloproteináz
a cytokinů. Jako iniciační se předpokládá léze stěny v kombi-
naci s rizikovými faktory. Většina AAA je tzv. nespecifických
a vznikají jako komplikace dilatační formy aterosklerózy. Spe-
cifickými agens mohou být: trauma, akutní infekce (salmone-
lóza, brucelóza), chronický zánět (TBC, lues), neinfekční aor-
titis (Behçetova, Takayasu, revmatoidní arteritis) nebo vrozené
poruchy tvorby pojiv (Marfanův, Ehlersův-Danlosův syndrom
typ IV).

RIZIKOVÉ FAKTORY VZNIKU AAA

Statisticky nejvýznamnějším rizikovým faktorem je pozi-
tivní rodinná anamnéza (36), která zvyšuje riziko výskytu
AAA u příbuzných prvého stupně téměř dvanásobně
(37) a je spojena i s rychlejší progresí onemocnění (38). Dal-
ším velmi významným rizikovým faktorem je kouření. Pre-
valence AAA u dlouhodobých kuřáků je 5krát vyšší než u ne-
kuřáků (39), u kuřáků byl prokázán i rychlejší růst
aneuryzmatu (40). Následují pohlaví a věk. Incidence asym-
ptomatického AAA roste s věkem, maxima dosahuje u mužů
stáří 65 let (3). Jako další rizikové faktory vzniku AAA byly
prokázány zvýšený diastolický tlak, CHOPN a hyperlipidé-
mie (41).

Rizikovými faktory progresu AAA jsou ženské pohlaví, kou-
ření a CHOPN (42). Na druhou stranu byl prokázán překva-
pivě protektivní účinek diabetu (43, 44), také nižší prevalen-
ce AAA u afroamerické rasy (44).

HEMODYNAMICKÉ VLIVY VZNIKU A PROGRESU AAA

Z mechanického hlediska dochází k dilataci nebo ruptuře
cévy poté, co napětí ve stěně překročí mez její pevnosti. Na-
pětí stěny je ovlivněno mnoha faktory, je výstupem dynamic-
kých interakcí mezi prouděním krve a mechanikou stěny. Je-
ho výšku lze základně odhadnout z Laplaceova zákona, který
vyjadřuje jeho závislost na transmuralním krevním tlaku, po-
loměru cévy a tloušťce stěny a pro válcovitý útvar reprezen-
tující cévu má tvar:

$$\sigma = (P \times r)/t,$$

kde σ – napětí stěny, P – transmuralní tlaková diference,
 r – vnitřní poloměr cévy, t – tloušťka stěny.

Z uvedeného lze pro vznik a rozvoj AAA odvodit jak riziko-
vost arteriální hypertenze, tak i protektivní úlohu přítomnosti
intraluminálního trombu. Je také zřejmé, že dilatace a zesla-
bení stěny uzavírají bludný kruh vedoucí k postupné progresi
mechanické zátěže aneuryzmatické stěny.

Hemodynamické síly se generují z kinetické energie při prů-
toku krve cévami. Můžeme je popsat ve třech složkách:

1. WSS (wall shear stress) – smykové napětí – způsobené
tečnou (tangenciální) silou vyvolanou pohybem krve podél
osy cévy;
2. hydrostatický tlak – vyvolaný silou působící kolmo na cév-
ní stěnu a
3. RWS (relative wall stress), napětí stěny vyvolané silami
spojenými s cyklickými tlakovými a objemovými změnami
cévní stěny.

Hemodynamické podmínky se v průběhu aorty významně
mění, od laminárního proudění u kořene aorty k vířivému se
smykovému napětí a vířivému proudění u její bifurkace. Také
poměr elastin/kolagen se ve stěně aorty distálně snižuje (15).
Snižovaná elasticita v kombinaci se zvýšeným tlakem způso-
beným odrazy pulzových vln od aortální bifurkace a násled-
ných tepen mohou zvyšovat napětí stěny a její náchylnost ke
vzniku AAA (45).

Ztráta elastinu vede primárně k elongaci a tortuozitě. V dů-
sledku toho vzniká vířivé proudění, abnormální zátěž stěny
vede k poškození endotelu (46), což predisponuje ke vzniku
trombu. Přítomnost vulnerabilních aterosklerotických lézí ri-
ziko vzniku trombu zvyšuje.

VLIV GENETICKÝCH FAKTORŮ

OMIM databáze (Online Mendelian Inheritance in Man) po-
pisuje AAA jako polygenní, multifaktoriální onemocnění, kte-
ré se může vyskytovat izolovaně nebo familiálně. Lokusy pro
familiální AAA jsou spojeny s polymorfizmy na chromozomech
19q13, 4q31 a 9q21.

I přes nesporné důkazy heritability AAA nebyl dosud nale-
zen žádný konkrétní gen, který by patogenezi AAA osvětlil. Ja-
ko první vyslovil hypotézu dědičnosti AAA Clifton (47) v roce
1977, když popsal výskyt ruptury původně asymptomatické-
ho AAA u tří bratří. Familiální výskyt potvrdily i mnohé další
práce (48, 49). Výstupy studií analyzujících typ dědičnosti se
shodují na autozomálním typu dědičnosti (50, 51), vyloučen
nebyl ani typ polygenní (50, 52).

Cílem hledání genetických vlivů u nefamiliálních AAA je
identifikace polymorfizmů v genech, jejichž exprese přispívá
ke vzniku nebo progresi AAA. U pacientů s AAA byly proká-
zány polymorfizmy řady genů. Ty, které ovlivňují zánětlivou re-
akci, budou zmíněny v odstavci věnovaném roli zánětu. Dal-
šími sledovanými byly geny modulující krevní tlak – ACE (53),
AGTR-1 (54), metabolismus homocysteinu – MTHFR (55), oxi-
dativní stres – eNOS (56) nebo imunitní reakci – HLA 2. třídy
(57).

Genotyp predisponující ke vzniku nefamiliálního typu AAA není dosud znám. Ačkoliv byly nalezeny mnohé spojitosti mezi polymorfismem konkrétních genů a AAA, lze předpokládat, že polymorfismus v jednotlivých genech má na vývoj AAA jen omezený vliv a že k jeho vzniku predisponují až kombinace těchto polymorfizmů s environmentálními faktory (58).

ROLE ZÁNĚTU

Jak již bylo popsáno, význačným histologickým rysem stěny AAA je extenzivní transmuralní infiltrace lymfocyty a makrofágy. Příčina chronického zánětu není známa, zvažována je autoimunitní reakce (59) i vliv *Chlamydia pneumoniae* (60). Komponenty vzniklé degradací extracelulární matrix jako elastin, laminin a fibronektin pak mohou působit chemotakticky (61). Zánětlivé buňky jsou zdrojem cytokinů, které indukují expresi a zvyšují aktivitu proteáz a jejich tkáňových inhibitorů. Z řady sledovaných cytokinových polymorfizmů byl u pacien-

tů s AAA prokázán signifikantní polymorfismus pouze u genu pro IL-10 (62).

Přehled cytokinů zvýšených u pacientů s AAA ukazuje tabulka 1.

PROTEÁZY A JEJICH INHIBITORY V AAA

Ačkoliv není etiopatogeneze AAA objasněna, je zřejmé, že matrix metaloproteinázy (MMP) hrají v remodelaci stěny zásadní význam. Jejich zdrojem mohou být jak rezidentní buňky tkáně, tak i zánětlivého infiltrátu. MMP patří do skupiny endopeptidáz, v současnosti je jich známo více než 20 a štěpí různorodé substráty. Nejvýznamnějšími elastázami byly v cévní stěně prokázány MMP-2, -7, -9, -12, MMP-1, -8 a -13 mají zejména kolagenázový účinek (72). Aktivita MMP je regulována v několika stupních:

1. transkripční a translacní neaktivních prekurzorů,
2. následnou aktivační proteolýzou,
3. interakcí s jejich inhibitory (TIMP).

Kromě zvýšené exprese některých MMP (tab. 2a, b) byly

Tab. 1. Přehled cytokinů s prokázáním vztahem k AAA

Cytokin	Publikované nálezy (citace)
IL-1 β	signifikantně vyšší sérové hladiny (63)
IL-6	zvýšené hladiny IL-6 byly prokázány v AAA stěně a korelovaly s hladinami v plazmě (64); sérové hladiny korelovaly s průměrem AAA (65), signifikantně vyšší sérové hladiny (63)
IL-8	IL-8 byl prokázán v luminální vrstvě trombu – chemotaxe neutrofilů (66), i ve stěně AAA (67); Třeška et al. (68) prokázal statisticky signifikantní korelaci plazmatických hladin IL-8 s velikostí AAA
IL-10	zvýšená hladina IL-10 ve stěně AAA ve srovnání s AOD (69); prokázána signifikantní korelace mezi plazmatickými hladinami IL-10 a CRP u pacientů s AAA (70)
IL-12	hladina IL-12 mRNA nebyla ve tkáni pacientů s AAA vyšší ve srovnání s vzorky AOD (69)
TNF- α	signifikantně vyšší sérové hladiny (63), plazmatické hladiny (68) u pacientů s AAA
INF- γ	signifikantně vyšší sérové hladiny u žen s AAA (63)
MIF	sérové hladiny MIF korelovaly s tkáňovou expresí ve vzorcích AAA i rychlostí expanze (71)

Tab. 2a. Matrix-degradující enzymy exprimované v aneurymatické tkáni

	Publikované nálezy (citace)
MMP-1	zvýšená hladina pro-MMP1, MMP-1 a mRNA ve srovnání se zdravou Ao (75); zvýšená MMP-1 a -3 imunoreaktivita u pacientů s AOD a AAA (76)
MMP-2	zvýšená hladina MMP-2 a mRNA u AAA ve srovnání s normální Ao a AOD (77); zvýšená produkce MMP-2 ve VSMC tkáňových kultur pacientů s AAA (78); zvýšená MMP-2 imunoreaktivita u pacientů s AOD a AAA (76); MMP-2 a -9 zvýšena u hypoxických VSMC z AAA (79)
MMP-7	exprese MMP-7 nebyla prokázána v žádném z aortálních vzorků včetně aneurymat (80); MMP-7 prokázána pouze ve stěně AAA, ne trombu (81)
MMP-9	hladiny MMP-9 ve stěně AAA významně vyšší než u AOD nebo normální aorty (82); zvýšená exprese MMP-9 (mRNA a proteinu) ve stěně AOD a AAA, mezi sebou bez statistické signifikance (77)
MMP-13	zvýšené množství MMP-13 ve stěně AAA, imunopozitivita a MMP-13 mRNA ve VSMC u AAA (83)
TIMP	zvýšený poměr (MMP-1 a -9) a inhibitorů (TIMP-1 a -2) mRNA v AAA vs. norm. Ao (MMP/TIMP ratio) (84); statisticky signifikantní zvýšení pouze TIMP-2 v AAA tkáni (85); nižší hladiny TIMP-2 a PAI-1 mRNA v AAA než AOD aortách (86); TIMP-2 mRNA vyšší v tkáni AAA (85)

Tab. 2b. Matrix-degradující enzymy měřené v plazmě

	Publikované nálezy (citace)
MMP-1,2,3,9 TIMP-1,2 plazma	nebyla nalezena žádná korelace mezi hladinami MMP a TIMP v plazmě a adekvátní tkáni; nesignifikantní byla také korelace plazmatických a tkáňových hladin s velikostí AAA; jen negativní korelace mezi tkáňovým MMP-9 a průměrem AAA (87)
MMP-9 plazma	plazmatické hladiny MMP-9 vyšší u 50 % pacientů s AAA (jen u 10 % AOD) (88)
MMP-2 a 9 sérum	MMP-2 a -9 se neosvědčily jako sérové markery dilatace AAA (89)
MMP-9 plazma a sérum	plazmatické hladiny MMP-9 pozitivně korelovaly s velikostí a expanzí AAA, sérové hladiny byly nesignifikantní (90)

u pacientů s AAA prokázány polymorfizmy v promotorech genů pro některé MMP, např. MMP-9 (73), -2, -3 a -12 (74). Jejich kauzalita v patogenezi AAA nebyla ale prokázána.

Další skupinou enzymů zapojených v procesu remodelace jsou serinové proteázy, katepsiny. Ve stěně AAA byly prokázány zvýšené hladiny katepsinů K, L, S (91, 92). Endogenním inhibítorem katepsinů je cystatin C, u kterého byla prokázána slabě negativní korelace plazmatických hladin s velikostí i rychlostí růstu AAA (93, 94).

Plazmin je aktivátorem jak cysteinových, tak i serinových a MMP proteáz. Je tvořen štěpením plazminogenu, tento proces je regulován aktivátory a inhibitory plazminogenu. Tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA) zajišťuje proteolýzu v krvi, typ urokinázový (uPA) pak ve tkáni. Hlavním inhibítorem aktivátorů plazminogenu je inhibitor typu 1 (PAI-1). Poté, co se plazmin dostane do cirkulace, je okamžitě inaktivován antiplazminem za vzniku plazmin-antiplazminových (PAP) komplexů. Plazmatické hladiny PAP a tPA byly prokázány jako statisticky signifikantní markery expanze AAA (95–97). Křížková et al. prokázala korelaci mezi plošným podílem PAI-1 pozitivních elementů stěny AAA a jeho klinickou klasifikací (98).

V souvislosti s elastolýzou byla intenzivně zkoumána i elastáza. Lindholt et al. (99) zkoumal plazmatické hladiny elastázy (elastáza- α 1-antitrypsinových komplexů) – P-elastázy, kotininu a FEV1 u kuřáků s AAA velikosti 3–5 cm. Výstupy ukázaly negativní korelaci mezi FEV1 a hladinami P-elastázy, dále pozitivní korelaci mezi hladinami P-elastázy a expanzí AAA. Nebyla ale prokázána žádná korelace mezi FEV1 a růstem AAA, což by mohlo poukazovat na významnou účast dalších proteáz ve stěně AAA.

Intraluminální infuze prasečí elastázy je používána pro indukci aneurymatické dilatace u zvířecích modelů (100).

ROLE TROMBU

Význam trombu pro vznik a rozvoj aneuryzmatu je také intenzivně zkoumán. Z hemodynamického hlediska trombus snižuje napětí v cévní stěně, na druhé straně zvětšení tloušťky cévní stěny vede k hypoxii, která indukuje zvýšenou neovaskularizaci a zánět. Studie ukazují, že stěna pod trombem je tenčí a vykazuje zvýšené množství makrofágů, Tc a Th lymfocytů a zvýšenou apoptózu VSMC (101). Trombus je také důležitým zdrojem proteáz – MMP-2, -9, plazminogenu a jeho aktivátoru (u-PA) (102, 103), biologicky neaktivnější se jeví jeho luminální vrstva (66). Rychlost růstu AAA koreluje s rychlostí růstu trombu (104), velikost trombu pozitivně koreluje s rizikem ruptury (105). Objem trombu byl větší u pacientů s rupturou, avšak poměr průměr AAA/objem trombu byl stejný bez ohledu na to, zda došlo či nedošlo k ruptuře (106).

CHLAMYDIA PNEUMONIAE

Význam chlamydiové infekce byl zkoumán i v souvislosti s aterosklerózou (107). Jednoznačný vliv tohoto agens na vznik nebo progresi aneuryzmatu břišní aorty nebyl dosud prokázán (108). V anglické i dánské kohortě byl sice titr IgA proti *Chlamidia pneumoniae* ≥ 20 ověřen jako nezávislý prediktor zvýšené expanze AAA (109, 110). Na druhou stranu Falkensammer et al. (111) neprokázal rozdíl titerů protilátek IgA a Ig G proti *Chlamidia pneumoniae* u pacientů s AAA a věkem odpovídající kontrolní skupiny, i když u některých pacientů s vyšším titrem IgA byl sledován rychlejší růst AAA. Navíc v žádném ze vzorků stěny AAA operovaných pacientů nebyla prokázána přítomnost DNA specifické pro chlamydie. V neposlední řadě i výstupy studií sledujících vliv antibiotik na vývoj AAA nevykazují jednoznačné výsledky.

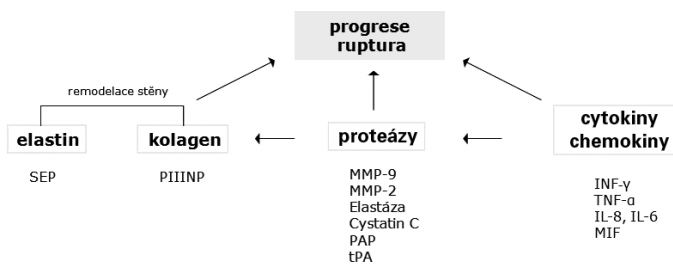
BIOMARKERY AAA

Biomarker je definován jako měřitelná struktura (buňka, protein, sekvence DNA, metabolický produkt), která reprezentuje biologický proces v organismu (112). Jeden nebo více biomarkerů může být indikátorem onemocnění jako takového, nebo například zvýšeného rizika jeho progresu. Za zástupný biomarker progresu je považována rychlost růstu aneuryzmatu, která odráží závažnost degenerativního procesu ve stěně, a může tudíž ukazovat i na zvýšené riziko ruptury. Nalezení senzitivních a specifických biomarkerů by mohlo pomoci indikovat optimální intervaly kontrolních vyšetření pacientů, také ale rozkrýt mechanismy patogeneze, jejichž znalost by pak mohla být využita pro účinnou farmakologickou inhibici růstu AAA. Obecnou slabinou dosavadních výstupů výzkumu je malokohortovost studií a nespecifičnost zatím známých biomarkerů.

Statisticky nejvýznamnějšími markery progresu AAA jsou zvýšené hladiny peptidů elastinu (SEP), plazmin-antiplazminových komplexů (PAP), matrix metaloproteinázy-9 (MMP-9) a INF- γ (113).

Vývoj AAA je jednoznačně spojen s alterací pojivové tkáně. Jedním ze základních znaků AAA je degradace a fragmentace elastinu. Novotvorba elastinu je u dospělého člověka minimální a poškozený elastin je nahrazován kolagenem. Elastin degradační produkty působí leukotakticky, stimulují také produkci cytokinů (61). Sérová hladina peptidů elastinu v několika studiích korelovala s rychlostí růstu AAA (114, 115). Jednalo se ale o studie malokohortové, širší aplikace detekce SEP by navíc vyžadovala standardizaci metody ELISA (115).

Úbytek kolagenu ve stěně AAA může predisponovat k ruptuře. Metabolický obrat kolagenu lze sledovat měřením prokolagenových propeptidů. Satta et al. (116) prokázal zvýšenou hladinu prokolagen III N-terminálního propeptidu (PIIINP) v séru pacientů s AAA, jeho hladina se s růstem aneuryzmatu zvyšovala. Obdobného výsledku dosáhl i Třeška et al. (117)



Obr. 2. Potencionální biomarkery progresu AAA
SEP – sérové peptidy prokolagenu, PIIINP – prokolagen III N-terminální propeptid, tPA – tkáňový aktivátor plazminogenu, PAP – plazmin-antiplazminové komplexy, MIF – faktor inhibující migraci makrofágů

při vyšetřování vzorků plazmy, nebyla ale nalezena žádná korelace mezi tkáňovou a plazmatickou hladinou PIIINP, což omezuje jeho využití jako cirkulujícího biomarkeru.

Přehled potencionálních biomarkerů progresu AAA ukazuje obrázek 2.

FARMAKOLOGICKÉ OVLIVNĚNÍ RŮSTU AAA

Většina aneuryzmat zachycených screeningem jsou aneuryzmata malá (průměr < 5 cm) a nevyžadují okamžitý chirurgický zákrok. Roční incidence ruptury aneuryzmatu velikosti do 5,5 cm je menší než 1 % (118), mortalita elektivních výkonů se pohybuje kolem 7 % (119), tedy převyšuje riziko ruptury u malých AAA. Průměrný růst malých AAA je 0,3 cm za rok (120). Pokud by se podařilo růst aneuryzmatu snížit například o 50 %, trval by nárůst AAA ze 4 na 5,5 cm 11 let namísto 5 roků. Právě v ovlivnění růstu malých aneuryzmat se otevírá prostor pro farmakologickou intervenci. Zatím se zdá per-

spektivních jen několik léčiv: ACE inhibitory, doxycyklin, NSA (121). Jejich podávání by spolu s antiagregační terapií a statiny včetně úpravy životosprávy a kuřácké abstinence, mohlo být součástí léčby malých AAA. Zatím chybí ale dostatečně rozsáhlé, zaslepené prospektivní studie, které by pomohly lékovou strategii standardizovat. V současnosti zahrnuje konzervativní postup léčbu antihypertenzivy (zejména ACE inhibitory a betablokátory) a hypolipidemiky (statiny) (122).

Antihypertenziva

Klinicky nejoblíbenější lékovou skupinou jsou v této souvislosti β -blokátory. Ačkoliv studie animálních modelů prokázala statisticky významný vliv propranololu (123) i ACE inhibitorů (124) na expanzi AAA, výstupy klinických studií se liší a jen některé ukazují na statisticky významné snížení růstu AAA při léčbě β -blokátory (125) nebo ACE inhibitory (126). Hackam et al. sledoval v rozsáhlé studii 15 326 pacientů s AAA po dobu 10 let. Pacienti, kteří užívali ACE inhibitory, měli signifikantně nižší riziko ruptury. Žádný statisticky významný efekt nebyl ale prokázán u β -blokátorů, blokátorů receptoru pro angiotenzin, blokátorů kalciových kanálů nebo thiazidových diuretik. Výsledky naznačují, že příčinou účinku nejspíš není ovlivnění hemodynamických faktorů. Účinnost ACE inhibitorů lze zčásti vysvětlit tím, že váží zinek, který je kofaktorem zinek-dependentních metaloproteináz.

Statiny

Statiny jsou skupinou léků s pleiotropním účinkem. Kromě toho, že snižují hladinu LDL-cholesterolu v plazmě, působí protizánětlivě inhibicí MMP (127). Účinek statinů na zpomalení růstu AAA byl prokázán na animálních modelech (128). Rozsáhlejší prospektivní studie, které by porovnály vývoj AAA bez použití statinů, jsou obtížně realizovatelné, jelikož značná část pacientů s diagnostikovaným aneurysmatem je statiny léčena pro přidružená kardiovaskulární onemocnění. K dispozici jsou tedy výstupy retrospektivních studií, z nichž některé ukazují na zpomalení růstu AAA při současném podávání statinů (129) nebo snížení potřeby elektivních výkonů i výskytu ruptur (130).

Tetracykliny a makrolidy

Vliv doxycyklinu na vývoj AAA byl zkoumán na animálních modelech (131). Také malokohortová, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie následně prokázala statisticky signifikantní, inhibiční účinek tříměsíčního podávání doxycyklinu u pacientů s malým AAA. Avšak vyšší titry protilátek proti *Chlamydia pneumoniae* zůstaly u části pacientů léčbou neovlivněny.

Jiná malokohortová studie sledovala účinek Roxitromycinu podávaného po dobu 4 týdnů (132). V následujících dvanácti měsících došlo, v porovnání s placebem léčenou skupinou, ke 40% redukci expanze AAA, avšak do dvou let byl prokazatelný rozdíl jen u 5 % pacientů.

Nesteroidní antiflogistika

Franklin et al. (133) prokázal snížení růstu AAA a exprese PGE₂, IL-1 a -6 u pacientů léčených indometacinem.

ZÁVĚR

Lze předpokládat, že se se zdokonalováním zobrazovacích metod i zaváděním screeningových programů bude incidence AAA i nadále zvyšovat. Etiopatiogeneze tohoto onemocnění není zatím známa. Zpomalení progresu růstu AAA a oddálení elektivního výkonu skýtá značný potenciál jak pro snížení mortality, tak i pro úspory léčebných výdajů (134–136). Vedle farmakologického ovlivnění progresu tohoto onemoc-

nění se nabízí cesta prevence a časného zachytu. Cílem genetického výzkumu je jednak lokalizovat a charakterizovat geny participující v patogenezi AAA, ještě efektivnějším se jeví vývoj testu pro dispenzarizaci pacientů s rizikem vzniku AAA. Velikou výzvou je také nalezení biomarkerů růstu a progresu AAA, které by umožnily časnou a cílenou léčbu potenciálně rizikových pacientů. Znalost morfologie a etiopatiogeneze je na této cestě určující a limitující zároveň.

Zkratky

AAA	– aneurysma abdominální aorty
ACE	– angiotenzin konvertující enzym
AGTR-1	– angiotenzin II typ1 receptor
Ao	– aorta
AOD	– aorto-okluzivní choroba
ECM	– extracelulární matrix
eNOS	– endoteliální syntáza oxidu dusnatého
FEV1	– jednovteřinová vitální kapacita
CHOBPN	– chronická obstrukční plicní nemoc
MIF	– faktor inhibující migraci makrofágů
MMP	– metaloproteináza
MTHFR	– methylenetetrahydrofolátreduktáza
NSA	– nesteroidní antiflogistika
PAI-1	– inhibitor plazminogenu typu 1
PAP	– plazmin-antiplazminové komplexy
PIIINP	– prokolagen III N-terminální propeptid
SEP	– sérové peptidy prokolagenu
TIMP	– tkáňový inhibitor metaloproteináz
tPA	– tkáňový aktivátor plazminogenu
uPA	– urokinázový aktivátor plazminogenu
VSMC	– buňka hladké svaloviny

LITERATURA

1. **Gillum RF.** Epidemiology of aortic aneurysm in the United States. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1289–1298.
2. **Eickhoff JH.** Incidence of diagnosis, operation and death from abdominal aortic aneurysms in Danish hospitals: results from a nation-wide survey, 1977–1990. *Eur J Surg* 1993; 159: 619–623.
3. **Vardulaki KA, et al.** Incidence among men of asymptomatic abdominal aortic aneurysms: estimates from 500 screen detected cases. *J Med Screen* 1999; 6: 50–54.
4. **Powell JT, Brady AR.** Detection, management, and prospects for the medical treatment of small abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 241–245.
5. **Cowan JA Jr, et al.** Epidemiology of aortic aneurysm repair in the United States from 1993 to 2003. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1085: 1–10.
6. **Lederle FA, et al.** Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. *JAMA* 2002; 287: 2968–2972.
7. **Bengtsson H, Bergqvist D.** Ruptured abdominal aortic aneurysm: a population-based study. *J Vasc Surg* 1993; 18: 74–80.
8. **Heikkinen M, et al.** Ruptured abdominal aortic aneurysm in a well-defined geographic area. *J Vasc Surg* 2002; 36: 291–296.
9. **Mealy K, Salman A.** The true incidence of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Surg* 1988; 2: 405–408.
10. **Kantonen I, et al.** Mortality in ruptured abdominal aortic aneurysms. The Finnvasc Study Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17: 208–212.
11. **Darling RC, et al.** Autopsy study of unoperated abdominal aortic aneurysms. The case for early resection. *Circulation* 1977; 56: 1161–1164.
12. **Kent KC, et al.** Screening for abdominal aortic aneurysm: a consensus statement. *J Vasc Surg* 2004; 39: 267–269.
13. **Šebesta P.** Břišní aorta a pánevní tepny. In: Krajíček M, et al. Chirurgická a intervenční léčba cévních onemocnění. Praha: Grada Publishing 2007; 192.
14. **Třeška V, et al.** Aneurysma břišní aorty. Praha: Grada Publishing 1999.
15. **Wolinsky H, Glagov S.** Structural Basis for the Static Mechanical Properties of the Aortic Media. *Circ Res* 1964; 14: 400–413.

16. **Dingemans KP, et al.** Extracellular Matrix of the Human Aortic media: An Ultrastructural Histochemical and Immunohistochemical Study of the Adult Aortic Media. *Anat Rec* 2000; 258: 1–14.
17. **Stintzing S, et al.** Differentiation patterning of vascular smooth muscle cells (VSMC) in atherosclerosis. *Virchows Arch* 2009; 455: 171–185.
18. **Shanahan CM, Weissberg PL.** Smooth muscle cell phenotypes in atherosclerotic lesions. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 507–513.
19. **Grabewöger M, et al.** Endothelialization of biosynthetic vascular prostheses after laser perforation. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 110–114.
20. **Stary HC.** Natural History and Histological Classification of Atherosclerotic Lesions. An Update. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2000; 20: 1177–1178.
21. **Stary HC.** Slide atlas of atherosclerosis: Progression and regression. CD-ROM. New York: Parthenon Publishing 2002.
22. **Virmani R, et al.** Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262–1275.
23. **Tonar Z, et al.** Kvantitativní popis aterosklerotických lézí na úrovni optické mikroskopie. *Cor Vasa* 2007; 49: 95–101.
24. **Kočová J.** Overall staining of connective tissue and the muscular layer of vessels. *Folia Morphologica* 1970; 18: 293–295.
25. **Koch AE, et al.** Human Abdominal Aortic Aneurysms Immunophenotypic Analysis Suggesting an Immune-mediated Response. *American Journal of Pathology* 1990; 137: 1199–1213.
26. **Třeška V, et al.** Inflammation in the wall of abdominal aortic aneurysm and its role in the symptomatology of aneurysm. *Cytokines, Cellular & Molecular Therapy* 2002; 7: 91–97.
27. **Tonar Z, et al.** Stereological tools for quantitative microscopy of the aortic wall with focus on the abdominal aortic aneurysm (2010). In: Méndez-Vilas A, Díaz J (Eds.). *Microscopy: Science, Technology, Applications and Education. Applications in Biology and Medicine. Vol. 2.* Formatex Research Centre, Badajoz, 926–935.
28. **Holmes DR, et al.** Medial neovascularization in abdominal aortic aneurysms: a histopathologic marker of aneurysmal degeneration with pathophysiologic implications. *J Vasc Surg* 1995; 21: 761–771.
29. **Choke E, et al.** A review of biological factors implicated in abdominal aortic aneurysm rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 227–244.
30. **Dalman RL.** Oxidative stress and abdominal aneurysms: how aortic hemodynamic conditions may influence AAA disease. *Cardiovasc Surg* 2003; 11: 417–419.
31. **Buschmann I, Schaper W.** Arteriogenesis versus angiogenesis: two mechanisms of vessel growth. *News in Physiological Sciences* 1999; 14: 121–125.
32. **Harter LP, et al.** Ultrasonic evaluation of abdominal aortic thrombus. *J Ultrasound Med* 1982; 1: 315–318.
33. **Falk E.** Dynamics in thrombus formation. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 667: 205–223.
34. **Touat Z, et al.** Renewal of mural thrombus releases plasma markers and is involved in aortic abdominal aneurysm evolution. *Am J Pathol* 2006; 168: 1022–1030.
35. **Adolph R, et al.** Cellular content and permeability of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 1997; 25: 916–926.
36. **Tilson MD, Seashore MR.** Human genetics of the abdominal aortic aneurysm. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 129–132.
37. **Johansen K, Koepsell T.** Familial tendency for abdominal aortic aneurysms. *JAMA* 1986; 256: 1934–1936.
38. **Baird PA, et al.** Sibling risks of abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 1995; 346: 601–604.
39. **Vardulaki KA, et al.** Quantifying the risk of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2000; 87: 195–200.
40. **Brady AR, et al.** Abdominal Aortic Aneurysm Expansion: Risk Factors and Time Intervals for Surveillance. *Circulation* 2004; 110: 16–21.
41. **Blanchard JF, et al.** Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: The Tromsø Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 236–244.
42. **Choke E, et al.** Review of Biological Factors Implicated in Abdominal Aortic Aneurysm Rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 227–244.
43. **Thompson A, et al.** An analysis of drug modulation of abdominal aortic aneurysm growth through 25 years of surveillance. *J Vasc Surg* 2010; 52: 55–61.
44. **LaMorte WW, et al.** Racial differences in the incidence of femoral bypass and abdominal aortic aneurysmectomy in Massachusetts: relationship to cardiovascular risk factors. *J Vasc Surg* 1995; 21: 422–431.
45. **Humphrey JD, Taylor CA.** Intracranial and abdominal aortic aneurysms: similarities, differences, and need for a new class of computational models. *Annu Rev Biomed Eng* 2008; 10: 221–246.
46. **Nichols KB, Rodriguez AA.** Comparison of and investigation into the size effects on the rotational dynamics of two spherical molecules: CCl₄ and C₆₀. *J Phys Chem A* 2005; 109: 3009–3014.
47. **Clifton MA.** Familial abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 1977; 64: 765–766.
48. **Salo JA, et al.** Familial occurrence of abdominal aortic aneurysm. *Ann Intern Med* 1999; 130: 637–642.
49. **Baird PA, et al.** Sibling risks of abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 1995; 346: 601–604.
50. **Tilson MD, Seashore MR.** Fifty families with abdominal aortic aneurysms in two or more first-order relatives. *Am J Surg* 1984; 147: 551–553.
51. **Majumder PP, et al.** On the inheritance of abdominal aortic aneurysm. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 164–170.
52. **Kuivaniemi H, et al.** Familial abdominal aortic aneurysms: collection of 233 multiplex families. *J Vasc Surg* 2003; 37: 340–345.
53. **Pola R, et al.** Abdominal aortic aneurysm in normotensive patients: association with angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21: 445–449.
54. **Jones K, et al.** The influence of 4G/5G polymorphism in the plasminogen activator inhibitor-1 gene promoter on the incidence, growth and operative risk of abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 421–425.
55. **Strauss E, et al.** Increased risk of the abdominal aortic aneurysm in carriers of the MTHFR 677T allele. *J Appl Genet* 2003; 44: 85–93.
56. **Fatini C, et al.** eNOS G894T polymorphism as a mild predisposing factor for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2005; 42: 415–419.
57. **Rasmussen TE, et al.** Human leukocyte antigen class II immune response genes, female gender, and cigarette smoking as risk and modulating factors in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2002; 35: 988–993.
58. **Sandford RM, et al.** The genetic basis of abdominal aortic aneurysms: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 381–390.
59. **Gregory AK, et al.** Features of autoimmunity in the abdominal aortic aneurysm. *Arch Surg* 1996; 131: 85–88.
60. **Tambiah J, et al.** Provocation of experimental aortic inflammation and dilatation by inflammatory mediators and Chlamydia pneumoniae. *Br J Surg* 2001; 88: 935–940.
61. **Hance KA, et al.** Monocyte chemotactic activity in human abdominal aortic aneurysms: role of elastin degradation peptides and the 67-kD cell surface elastin receptor. *J Vasc Surg* 2002; 35: 254–261.
62. **Bown MJ, et al.** The role of cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms: a case-control study. *J Vasc Surg* 2003; 37: 999–1005.
63. **Juononen J, et al.** Elevated circulating levels of inflammatory cytokines in patients with abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1997; 17: 2843–2847.
64. **Dawson J, et al.** Circulating cytokines in patients with abdominal aortic aneurysms. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1085: 324–326.
65. **Rohde LE, et al.** Plasma concentrations of interleukin-6 and abdominal aortic diameter among subjects without aortic dilatation. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1999; 19: 1695–1699.
66. **Houard X, et al.** Mediators of neutrophil recruitment in human abdominal aortic aneurysms. *Cardiovasc Res* 2009; 82: 532–541.
67. **Middleton RK, et al.** Characterisation of Interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 expression within the abdominal aortic aneurysm and their association with mural inflammation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 46–55.
68. **Třeška V, et al.** Cytokines as plasma markers of abdominal aortic aneurysm. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 1161–1164.

69. **Davis VA, et al.** Cytokine pattern in patients with abdominal aortic aneurysm. *Vasc Endovascular Surg* 2011; 45: 63–68.
70. **Muehling BM, et al.** In vivo study on the expression pattern of resistin in patients with abdominal aortic aneurysm. *Vasc Endovascular Surg* 2011; 45: 63–68.
71. **Pan JH, et al.** Macrophage migration inhibitory factor is associated with aneurysmal expansion. *J Vasc Surg* 2003; 37: 628–635.
72. **Loftus IM, Thompson MM.** The role of matrix metalloproteinases in vascular disease. *Vasc Med* 2002; 7: 117–133.
73. **Jones GT, et al.** Functional matrix metalloproteinase-9 polymorphism (C-1562T) associated with abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2003; 38: 1363–1367.
74. **Eriksson P, et al.** Genotype-phenotype relationships in an investigation of the role of proteases in abdominal aortic aneurysm expansion. *Br J Surg* 2005; 92: 1372–1376.
75. **Irizarry E, et al.** Demonstration of interstitial collagenase in abdominal aortic aneurysm disease. *J Surg Res* 1993; 54: 571–574.
76. **Knox JB, et al.** Evidence for altered balance between matrix metalloproteinases and their inhibitors in human aortic diseases. *Circulation* 1997; 95: 205–212.
77. **Davis V, et al.** Matrix metalloproteinase-2 production and its binding to the matrix are increased in abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1625–1633.
78. **Crowther M, et al.** Increased matrix metalloproteinase 2 expression in vascular smooth muscle cells cultured from abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2000; 32: 575–583.
79. **Erdozain OJ, et al.** Hypoxia in abdominal aortic aneurysm supports a role for HIF-1 α and Ets-1 as drivers of matrix metalloproteinase upregulation in human aortic smooth muscle cells. *J Vasc Res* 2011; 48: 163–170.
80. **Elmore JR, et al.** Expression of matrix metalloproteinases and TIMPs in human abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1998; 12: 221–228.
81. **Fontaine V, et al.** Involvement of the mural thrombus as a site of protease release and activation in human aortic aneurysms. *Am J Pathol* 2002; 161: 1701–1710.
82. **Thompson RW, et al.** Production and localization of 92-kilodalton gelatinase in abdominal aortic aneurysms. An elastolytic metalloproteinase expressed by aneurysm-infiltrating macrophages. *J Clin Invest* 1995; 96: 318–326.
83. **Mao D, et al.** Expression of collagenase-3 (MMP-13) in human abdominal aortic aneurysms and vascular smooth muscle cells in culture. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 261: 904–910.
84. **Tamarina NA, et al.** Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in aneurysms and normal aorta. *Surgery* 1997; 122: 264–271.
85. **Elmore JR, et al.** Expression of matrix metalloproteinases and TIMPs in human abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1998; 12: 221–228.
86. **Defawe OD, et al.** TIMP-2 and PAI-1 mRNA levels are lower in aneurysmal as compared to athero-occlusive abdominal aortas. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 205–213.
87. **Wilson WR, et al.** Plasma matrix metalloproteinase levels do not predict tissue levels in abdominal aortic aneurysms suitable for elective repair. *Vascular* 2008; 16: 248–252.
88. **Hovsepian DM, et al.** Elevated plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in patients with abdominal aortic aneurysms: a circulating marker of degenerative aneurysm disease. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11: 1345–1352.
89. **Eugster T, et al.** Aminoterminal propeptide of type III procollagen and matrix metalloproteinases-2 and -9 failed to serve as serum markers for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 378–382.
90. **Lindholt JS, et al.** The plasma level of matrix metalloproteinase 9 may predict the natural history of small abdominal aortic aneurysms. A preliminary study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20: 281–285.
91. **Abdul-Hussien H, et al.** Collagen degradation in the abdominal aneurysm: a conspiracy of matrix metalloproteinase and cysteine collagenases. *Am J Pathol* 2007; 170: 809–817.
92. **Abdul-Hussien H, et al.** The pathophysiology of abdominal aortic aneurysm growth: corresponding and discordant inflammatory and proteolytic processes in abdominal aortic and popliteal artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2010; 51: 1479–1487.
93. **Shi GP, et al.** Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms. *J Clin Invest* 1999; 104: 1191–1197.
94. **Lindholt JS, et al.** Cystatin C deficiency is associated with the progression of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2001; 88: 1472–1475.
95. **Lindholt JS, et al.** Plasma levels of plasmin-antiplasmin-complexes are predictive for small abdominal aortic aneurysms expanding to operation-recommendable sizes. *J Vasc Surg* 2001; 34: 611–615.
96. **Lindholt JS, et al.** Relationships between activators and inhibitors of plasminogen, and the progression of small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 546–551.
97. **Lindholt JS.** Activators of plasminogen and the progression of small abdominal aortic aneurysms. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1085: 139–150.
98. **Kříková V, et al.** Quantification of plasminogen activator inhibitor type 1 in the aortic wall. *Int Angiol* 2009; 28: 44–49.
99. **Lindholt JS, et al.** Systemic levels of cotinine and elastase, but not pulmonary function, are associated with the progression of small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26: 418–422.
100. **Molacek J, et al.** Optimization of the model of abdominal aortic aneurysm-experiment in an animal model. *J Vasc Res* 2009; 46: 1–5.
101. **Kazi M, et al.** Influence of intraluminal thrombus on structural and cellular composition of abdominal aortic aneurysm wall. *J Vasc Surg* 2003; 38: 1283–1292.
102. **Sakalihan N, et al.** Activated forms of MMP2 and MMP9 in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1996; 24: 127–133.
103. **Fontaine V, et al.** Involvement of the mural thrombus as a site of protease release and activation in human aortic aneurysms. *Am J Pathol* 2002; 161: 1701–1710.
104. **Wolf YG, et al.** Computed tomography scanning findings associated with rapid expansion of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1994; 20: 529–535.
105. **Stenbaek J, et al.** Growth of Thrombus may be a Better Predictor of Rupture than Diameter in Patients with Abdominal Aortic Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20: 466–469.
106. **Hans SS, et al.** Size and location of thrombus in intact and ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2005; 41: 584–588.
107. **Lindholt JS, et al.** A review of Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17: 283–289.
108. **Lindholt JS, Shi GP.** Chronic inflammation, immune response, and infection in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 453–463.
109. **Lindholt JS, et al.** Indicators of infection with Chlamydia pneumoniae are associated with expansion of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2001; 34: 212–215.
110. **Lindholt JS, et al.** Vascular surgical society of great Britain and Ireland: immunoglobulin A antibodies against chlamydia pneumoniae are associated with expansion of small abdominal aortic aneurysms and declining ankle blood pressure. *Br J Surg* 1999; 86: 698.
111. **Falkensammer B, et al.** Lack of microbial DNA in tissue specimens of patients with abdominal aortic aneurysms and positive Chlamydiales serology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 141–145.
112. **Becker RC.** Emerging paradigms, platforms, and unifying themes in biomarker science. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1777–1780.
113. **Urbonavicius S, et al.** Potential circulating biomarkers for abdominal aortic aneurysm expansion and rupture—a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36: 273–280.
114. **Lindholt JS, et al.** Serum-elastin-peptides as a predictor of expansion of small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 12–16.
115. **Lindholt JS, et al.** Serum elastin peptides in the preoperative evaluation of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22: 546–550.
116. **Satta J, et al.** Aminoterminal propeptide of type III procollagen in the follow-up of patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1997; 25: 909–915.
117. **Treska V, Topolcan O.** Plasma and tissue levels of collagen types I and III markers in patients with abdominal aortic aneurysms. *Int Angiol* 2000; 19: 64–68.

118. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. The UK Small Aneurysm Trial Participants Lancet 1998; 352: 1649–1655.
119. Filipovic M, et al. Elective surgery for aortic abdominal aneurysm: comparison of English outcomes with those elsewhere. J Epidemiol Community Health 2007; 61: 226–231.
120. McCarthy RJ, et al. Recommendations for screening intervals for small aortic aneurysms. Br J Surg 2003; 90: 821–826.
121. Cooper DG, et al. Role of medical intervention in slowing the growth of small abdominal aortic aneurysms. Postgrad Med J 2009; 85: 688–692.
122. Linhart A, et al. Angiologie. In: Češka R. et al. Interna. Praha: Triton 2010; 189–190.
123. Ricci MA, et al. Effects of hypertension and propranolol upon aneurysm expansion in the Anidjar/Dobrin aneurysm model. Ann N Y Acad Sci 1996; 800: 89–96.
124. Liao S, et al. Suppression of experimental abdominal aortic aneurysms in the rat by treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Vasc Surg 2001; 33: 1057–1064.
125. Biancari F, et al. Ten-year outcome of patients with very small abdominal aortic aneurysm. Am J Surg 2002; 183: 53–55.
126. Hackam DG, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and aortic rupture: a population-based case-control study. Lancet 2006; 368: 659–665.
127. Wilson WR, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) decrease MMP-3 and MMP-9 concentrations in abdominal aortic aneurysms. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005; 30: 259–262.
128. Steinmetz EF, et al. Treatment with simvastatin suppresses the development of experimental abdominal aortic aneurysms in normal and hypercholesterolemic mice. Ann Surg 2005; 241: 92–101.
129. Schouten O, et al. Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm growth. Eur J Vasc Endovasc Surg 2006; 32: 21–26.
130. Mosorin M, et al. The use of statins and fate of small abdominal aortic aneurysms. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2008; 7: 578–581.
131. Petrinc D, et al. Doxycycline inhibition of aneurysmal degeneration in an elastase-induced rat model of abdominal aortic aneurysm: preservation of aortic elastin associated with suppressed production of 92 kD gelatinase. J Vasc Surg 1996; 23: 336–346.
132. Vammen S, et al. Randomized double-blind controlled trial of roxithromycin for prevention of abdominal aortic aneurysm expansion. Br J Surg 2001; 88: 1066–1072.
133. Franklin IJ, et al. Vascular surgical society of great britain and ireland: non-steroidal anti-inflammatory drugs to treat abdominal aortic aneurysm. Br J Surg 1999; 86: 707.
134. Thompson SG, et al. Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Screening men for abdominal aortic aneurysm: 10 year mortality and cost effectiveness results from the randomised Multicentre Aneurysm Screening Study. BMJ 2009; 338: b2307.
135. Schmidt T, et al. Benefit, risks and cost-effectiveness of screening for abdominal aortic aneurysm. Rofo 2010; 182: 573–580.
136. Lindholt JS, et al. Screening for abdominal aortic aneurysms: single centre randomised controlled trial. BMJ 2005; 330: 750.

Tato práce vznikla v průběhu řešení projektu FAD č. 200647, TIP č. T11/328 MPO a VZ MSM 0021620819.

ZPRÁVY Plánované akce odborných složek ČLS JEP

Kazuistiky z oborů alergologie, neurologie, infekce, nefrologie, pneumologie, gastroenterologie, neonatologie
11. února 2012

Místo: Liberec, hotel Babylon
Pořadatel: Česká pediatrická společnost ČLS JEP, dětské oddělení Krajské nemocnice Liberec

**Charvátův večer
Přednáškový večer III. interní kliniky 1. LF UK a VFN
Nové trendy ve farmakoterapii metabolických onemocnění (osteoporóza, diabetes, obezita, hyponatremie)**
13. února 2012

Místo: Praha, Lékařský dům
Pořadatel: III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Spolek českých lékařů v Praze

Postgraduální lékařské dny – Plzeň 2012

Nové diagnostické a terapeutické postupy v lékařství
14. února, 15. února, 16. února 2012
Místo: Plzeň, Šafránkův pavilon
Pořadatel: LF UK a FN Plzeň, Spolek lékařů ČLS JEP Plzeň, Okresní sdružení České lékařské komory Plzeň-město

**Diagnostika a monitorování dyslipidemií
Věkové, pohlavní, rasové, dietní a další faktory ovlivňující lipidový metabolismus, poruchy**

metabolismu lipidů a ateroskleróza, vztah lipidů a faktorů zánětu, externí hodnocení kvality stanovení lipidů a lipoproteinů, nové metody analýzy lipidů
15. února 2012

Místo: Olomouc
Pořadatel: Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP, oddělení klinické biochemie a imunogenetiky FN Olomouc

**12. Kaprasův den
Klinická genetika (genetické poradenství, syndromologie, cytogenetika, molekulární genetika, etika, legislativa)**

15. února 2012
Místo: Praha, Anatomický ústav 1. LF UK
Pořadatel: Sekce ambulancí genetiky Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP

Regionální setkání dermatovenerologů
15. února 2012

Místo: Hradec Králové
Pořadatel: Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK a FN Hradec Králové

Vzdělávací seminář SVL ČLS JEP Prediabetes
11. února 2012

Místo: Plzeň, Šafránkův pavilon

15. února 2012

Místo: Jihlava, Presbytář hotelu Gustav Mahler

16. února 2012

Místo: Hradec Králové, Nové Adalbertinum; Praha, Lékařský dům

18. února 2012

Místo: Brno, Kancelář veřejného ochránce práv; Olomouc, Právnická fakulta
Pořadatel: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

22. února 2012

Místo: Praha, Lékařský dům; České Budějovice, hotel Malý Pivovar
Pořadatel: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

**Léčba symptomů pokročilého onemocnění
Patofyziologie, klinický obraz a paliativní léčba dušnosti – nevolnosti a zvracení – průjmu a zácpy – nechutenství, poruch výživy a kachexie – kašle a škytavky, hodnocení a léčba deprese – úzkosti – deliria – poruch spánku, péče o chronické rány, péče o stomie a drény...**
15.–17. února 2012

Místo: Rajhrad, Dům léčby bolesti s hospicem sv. Josefa
Pořadatel: Česká společnost paliativní medicíny ČLS JEP, Dům léčby bolesti s hospicem sv. Josefa Rajhrad

Přehledový článek

Relabující polychondritída

¹Jozef Rovenský, ²Marie Sedláčková¹Národní ústav reumatických chorób, Piešťany²Rvematologické a rehabilitační oddělení Fakultní Thomayerová nemocnice, Praha

SÚHRN

Relabující polychondritída (RP) je nezvyčajne zriedkavá choroba, ktorá poškodzuje viaceré orgány. Jej priebeh je epizodický, zavše progredujúci. Pre chorobu je typické, že zápalový proces postihuje štruktúry chrupky a tkanivá, ktoré sú bohaté na obsah glykózaminoglykánov. Klinické príznaky sa sústreďujú na ušnice, nos, hrtan, horné dýchacie cesty, kĺby, srdce, krvné cievy, vnútorné ucho, rohovku a skléru. Býva prítomná: 1. chondritída ušných, nosových, laryngotracheálnych, rebrových a kĺbových chrupiek, 2. zápalové postihnutie oka a vnútorného ucha, 3. kolaps laryngotracheálnych štruktúr, štruktúra subglotickej oblasti, v dôsledku čoho sa zvyšuje vnímavosť na vznik infekcií horných dýchacích ciest, 4. rozmanitosť klinických prejavov, priebehu ochorenia i odpovede na liečbu. Na zvýšenej morbidite a predčasnej mortalite sa môže spolupodieľať súčasný výskyt systémovej vaskulitídy alebo glomerulonefritídy. Približne v 30 % prípadov môže ísť o sekundárnu RP, ktorá býva spojená s inými systémovými chorobami spojivového tkaniva, ako je RA, SLE, Sjögrenov syndróm, tyreoiditída, ulcerózna kolitída, psoriáza a Behčetoov syndróm. Diagnóza choroby sa určí na základe diagnostických kritérií z roku 1986 z Minnesoty a na RP je potrebné myslieť, ak zápalové ataky postihnú najmenej dve z predilekčných oblastí – ušná, nosová, laryngotracheálna oblasť alebo jednu z nich a dve ďalšie – očná, statoakustické poruchy (strata sluchu, či vertigo) a artritída. V terapii sa okrem glukokortikoidov a nesteroidových antireumatik používajú glukokortikoidy kombinované s imunosupresívnou liečbou (cyklofosfamid, azatioprín, chlorambucil, cyklosporín). V poslednom čase sa začína používať pri RP aj biologická liečba (infiximab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab). Je potrebné však upozorniť, že biologická terapia RP je zatiaľ v polohe bádateľskej sondy u veľmi ťažkých rezistentných foriem RP. Výsledky však naznačili, že biologická terapia bude mať miesto pri ťažkých rezistentných a relabujúcich formách RP.

Kľúčové slová: relabujúca polychondritída, zápalové poškodenie chrupky, primárna a sekundárna forma RP, liečba RP klasickými imunosupresívami a glukokortikoidami, biologická liečba.

SUMMARY

Rovenský J, Sedláčková M. Relapsing polychondritis

Relapsing polychondritis (RP) is an unusually rare disease involving multiple organs. It has an episodic course, occasionally also progressing. Typically, inflammation of cartilaginous tissues and tissues rich in glycosaminoglycans is present. Clinical symptoms are concentrated in auricula, nose, larynx, upper respiratory tract, joints, heart, blood vessels, inner ear, cornea and sclera. Manifestations include: 1. chondritis of auricular, nasal, laryngotracheal, costal and joint cartilages, 2. inflammation of the eyes and inner ear, 3. collapse of laryngotracheal structures and structures in the subglottic area resulting in increased susceptibility to upper respiratory tract infections, 4. diversity of clinical manifestations, of the disease course and also of the treatment response. Concurrent systemic vasculitis or glomerulonephritis may contribute to higher morbidity and premature mortality. In about 30% of cases the RP is secondary, accompanied by other systemic connective tissue disorders as RA, SLE, Sjögren's syndrome, thyroiditis, ulcerative colitis, psoriasis and Behçet's syndrome. Diagnosis is based on 1986 diagnostic criteria from Minnesota and RP has to be suspected when the inflammatory bouts involve at least two of the typical sites – auricular, nasal, laryngotracheal or one of the typical sites and two other – ocular, statoacoustic disturbances (hearing loss and/or vertigo) and arthritis. In the treatment are, apart from corticoids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, also corticoids combined with immunosuppressive therapy (cyclophosphamide, azathioprine, chlorambucil, cyclosporine) used. More recently, also biologic therapy is used in RP (infiximab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab). It is necessary to underscore that biologic therapy for RP is only a research modality used in very severe refractory forms of RP. Preliminary results suggest that biologic therapy will have its place in severe refractory relapsing forms of RP.

Key words: relapsing polychondritis, inflammatory damage of cartilage, primary and secondary form of RP, treatment of RP with classical immunosuppressive corticoids, biologic therapy. Ro.

Čas Lék čes 2012; 151: 64–68

HISTÓRIA

Chorobu prvý raz opísal Jaksch-Wartenhorst na pražskej Nemeckej lekárskej fakulte roku 1923 (1). Najvýstižnejší ná-

zov pre ňu zaviedol Pearson roku 1960, ktorý ju nazval relabujúca polychondritída. Jaksch-Wartenhorst totiž chorobu nazval polychondropatia, neskôr sa uvádzala pod názvami systémová chondromalácia, panchondritída, chronická atrofizujúca polychondritída a reumatická chondritída.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP
Národní ústav reumatických chorób
Nábřeží I. Krasku 4, 921 01 Piešťany, Slovenská republika
fax: +421 337 721 192, e-mail: rovenský.jozef@nurch.sk

EPIDEMIOLOGIA

Celkove sa vo svetovej literatúre opísalo viac ako 550 prípadov tejto zriedkavej choroby, ktorá sa vyskytuje najčastejšie medzi 40.–60. rokom, ale výnimočne i krátko po narode-

ní, a až do pokročilého veku. Familiárna agregácia choroby nie je známa, nezistila sa ani súvislosť medzi zvýšeným výskytom RP a HLA-antigénmi I. triedy.

Ročná incidencia RP je 3,5 prípadu na 1 milión. Do 5 rokov prežíva 74 % pacientov, pričom v podskupine so systémovou vaskulitídou je prežitie podobné ako pri polyarteritíde (45 % pacientov asi do 5 rokov). Na redukcii prežívania má veľký podiel infekcia a postihnutie respiračného systému.

ETIOLÓGIA A PATOGENÉZA

Najvýraznejším prejavom RP je zápalové poškodenie chrupky. Zápal má za následok jej deštrukciu a fibrózu. Poškodenie sa prejavuje hutným zápalovým infiltrátom, ktorý sa skladá z neutrofilných leukocytov, lymfocytov, makrofágov a plazmatických buniek. Na začiatku ochorenia je postihnutá iba perichondrálna oblasť, postupne v priebehu zápalového procesu vzniká strata proteoglykanov, deštrukcia kolagénového matrixu a napokon odumretie chondrocytov. Deštruovanú chrupku nahradzuje granulované a fibrózne tkanivo.

Príčina choroby nie je známa, ale na základe podrobných štúdií sa ukázalo, že v patogenéze majú dôležitú úlohu imunologické procesy. Chrupka sa skladá z kolagénu, proteoglykanov a elastínu, ktoré majú veľa antigénových determinantov normálne sekvestrovaných bunkami imunitného systému. Narušenie integrity chrupkovej štruktúry by mohlo byť dôležitým stimulom imunologickej odpovede na tieto zložky, ktoré sa nachádzajú v chrupke respiračného systému, v štruktúrach oka, ako aj v kardiovaskulárnom systéme. Špecifické protilátky proti kolagénu typu II, predovšetkým IgG, sa zistili v sére u 50 % pacientov s RP. Ebringer et al. (2) zistili vysoké titry protilátok proti kolagénu typu II vo včasnej fáze choroby, ktoré by mohli súvisieť s aktivitou choroby. Treba však pripomenúť, že tieto protilátky nie sú pre RP špecifické a zistili sa i pri RA; sú namierené proti rôznym epitopom kolagénovej molekuly. Nevylučuje sa ani možnosť účasti humorálnej imunity na vývine RP. Svedčí o tom poznatok Arundella a Hasericka (3), ktorí opísali prípad vývinu RP u novorodenca matky chorej na RP. Dieťa sa neskôr vyliečilo. V chondrofibrálnom spojení postihnutých ušnic sa zistili depozity imunoglobulínov a komplementu, čo môže svedčiť o účasti imunokomplexov v patogenéze choroby. V tekutine získanej zo stredného ucha sa zistila znížená koncentrácia komplementu. Z týchto výsledkov vyplýva, že humorálna imunita sa môže zúčastniť na vývine RP. Nevylučuje sa však ani možnosť účasti imunity sprostredkovanej bunkami, pretože bunková imunita má podiel na imunitných reakciách s proteoglykanmi a kolagénom.

KLINICKÝ OBRAZ

K subjektívnym príznakom patrí bolesť a napätie v ušnici alebo na nose, prípadne bolesti očí a artralgie. Epizódy zápalového postihnutia chrupkovej časti jednej alebo oboch ušnic a nosa veľa ráz vznikajú náhle a trvajú niekoľko dní. Opakované proťahované zápaly postupne spôsobujú deštrukciu chrupky, pričom sa tvoria rozličné deformácie, napr. sedlovitý nos a výrazne zčerveňané a zhrubnuté ušnice bolestivé na tlak (obr. 1). Správu o priebehu RP u nás publikovali Tomík et al. roku 1977 (4).

ARTROPATIA PRI RELABUJÚCEJ POLYCHONDRIITÍDE

Pri RP bývajú veľmi často postihnuté kĺby, pričom postihnutie zvyčajne nezávisí od iných prejavov. V klinickom obraze sa zisťuje epizodické asymetrické poškodenie zá-

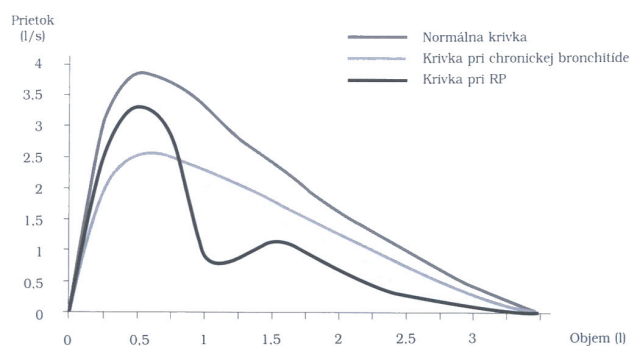


Obr. 1. Výrazne sčerveňané a zhrubnuté ušnice bolestivé na tlak pri relabujúcej polychondritíde

palového charakteru veľkých i malých kĺbov vrátane parasternálnych spojení a sakroiliakálnych kĺbov, ktoré trvá niekoľko dní až týždňov. Celkove ide o nedeformujúcu, nerozvíjajúcu a séronegatívnu (RF neg.) polyartritídu. Röntgenologické vyšetrenie kĺbov zvyčajne ukáže zúženie kĺbovej štrbiny bez erózií, čo vyplýva aj z toho, že patologický proces zapríčiňuje len stratu hyalínovej chrupky. Typickým histopatologickým nálezom sú jasné priestory s množstvom telieskami okolo chondrocytov a nešpecifickou proliferáciou výstelkových buniek v stredných a hlbokých vrstvách synoviálnej membrány. Na základe klinického priebehu, ako aj RTG a histopatologického nálezu možno odlišiť čistú polyartritídu pri RP od polyartritídy reumatoidného typu.

ORGÁNOVÉ PREJAVY RELABUJÚCEJ POLYCHONDRIITÍDY

U polovice pacientov s RP je postihnutý **respiračný systém**. V dôsledku toho sa môže zrútiť architektúra priedušnice a priedušiek a vzniknúť vzduchový kolaps počas re-



Obr. 2. Krivka expiračného prietoku znázorňujúca vrcholové prietokové rýchlosti pri rôznych pľúcnych objemoch. Pri distálnej obštrukcii (astma, chronická bronchitída) je najviac ovplyvnený prietok pri nízkych objemoch, pri proximálnej obštrukcii (trachea) je ovplyvnený prietok pri vysokých objemoch

spiračného cyklu. Ako prvé sú často postihnuté larynx a horná časť priedušnice spolu so subglotickou štrbinou. Proces sa môže šíriť aj na dolnú časť priedušnice a na hlavné bronchy. Klinickými príznakmi tohto postihnutia sú dysfónia, kašeľ, stridor a dyspnoe, ktoré dominujú v klinickom obraze. Počas aktívnej fázy choroby sa môže vyskytnúť zvýšená citlivosť tyreoidovej chrupky a trachey. Neilly et al. (5) zistili, že mladí pacienti, u ktorých vznikne poškodenie horných častí respiračného systému už na začiatku vývinu choroby, sú veľa ráz rezistentní na liečbu a mávajú zlú prognózu. Postihnutie respiračného systému môže byť jediným dominantným príznakom choroby a môže sa pokladať za banálnu chronickú bronchitídu. V takom prípade je diagnosticky cenné vyšetrenie krivky prietok-objem (flow-volume), ktorá ukáže akútnu, náhle nastupujúcu obštrukciu v proximálnej časti dýchacích ciest. Naopak, bronchitída ukazuje na krivke chronickú obštrukčnú poruchu s maximom v periférii (obr. 2).

Postihnutie **kardiovaskulárneho systému** sa vyskytuje približne u 10 % pacientov, a to najmä vo forme aneuriziem torakálnej a abdominálnej časti aorty. Ďalej sa zisťuje aortitída, ktorá spôsobuje stenčenie médiu a dilatáciu koreňa aorty s trhlinami aortálnej chlopne. Vývin systémovvej polyarteritis nodosa sa zistil v 9 % prípadov. Spektrum poškodenia ciev zápalovým procesom je veľmi široké. Ak zápal postihuje malé cievy, prezentuje sa ako kožná leukocytoklastická vaskulitída, pri postihnutí veľkých ciev ako Takayasuova arteritída. Zápalovým procesom môžu byť poškodené i aortálna a mitrálna chlopňa, čo spôsobuje ich funkčnú insuficienciu, pretože vzniká rozšírenie koreňa aorty, valvulitída alebo papilárna muskulárna dysfunkcia. Okrem týchto príznakov a nálezov sa môže vyskytovať viacero abnormalít, ako je arytmia, srdcová blokáda a supraventrikulárna tachykardia, ktorú spôsobuje myokarditída prevodového systému.

Postihnutie **obličiek** sa zistilo u 20 % pacientov s RP. Prejavuje sa prevažne segmentálnou proliferatívnou glomerulonefritídou nekrotizujúceho typu. Imunofluorescenčné a elektrónovomikroskopické vyšetrenia ukázali malé množstvá depozitov imunoglobulínov IgG a IgM a C3-zložky komplexu zrnitého typu uložené subendoteliálne a v mezangiu. Choroba u pacientov s obličkovým postihnutím má zvyčajne závažný priebeh, býva spojená s prejavmi extrarenálnej vaskulitídy a má nepriaznivú prognózu.

Očné postihnutia. Závažným postihnutím pri RP je zápalový proces **očného bulbu**, najčastejšie episkleritída, skleritída, stenčenie rohovky. V obidvoch prípadoch sa môžu vyvinúť perforácie s ďalšími komplikáciami, ktoré v konečnom dôsledku majú za následok oslepnutie. Z očných príznakov sa okrem toho pri RP vyskytuje uveitída, retinálna vaskulitída, optická neuritída. Aj tieto poškodenia môžu napokon spôsobiť slepotu. Navyše sa pri tejto chorobe vyskytujú paralýzy očných svalov, zápal očnice a edém papily.

Z kožných príznakov sa pri RP zaznamenali purpura, urtikária a angioedém, zriedkavejšie livedo reticularis, migrujúca superficiálna tromboflebitída, erythema nodosum, erythema multiforme a panikulitída.

Pri RP sa môžu vyskytnúť aj **neurologické komplikácie**: kraniálna neuropatia, bolesti hlavy, encefalopatia, hemiplegia a ataxia. Nie je výnimočná ani transverzná myelitída, mononeuritis multiplex a temporálna nongranulomatózna vaskulitída.

K prejavom RP patrí aj **teplota**, a to až u 22 % pacientov, ktorá môže byť aj veľmi vysoká.

Bellamy a Dewar (6) opísali prípad tehotnosti u 25-ročnej ženy, u ktorej sa chondritída zjavila v 4. týždni tehotnosti. Pri liečbe vysokými dávkami glukokortikoidov tehotnosť a pôrod prebehli fyziologicky, dieťa sa po pôrode normálne vyvíjalo a choroba nereaktivovala ani v popôrodnom období. Pacientka neskôr porodila ďalšie zdravé dieťa bez problémov. Ani v tomto prípade reaktivácia choroby nenastala.

RELABUJÚCA POLYCHONDRITÍDA VO VYŠŠOM VEKU

Sallam et al. (7) popísali neobvyklý prípad manifestácie relabujúcej polychondritídy u 75-ročného muža, u ktorého sa vyskytlo v ľavom oku podráždenie a fotofóbia. Zo začiatku sa myslelo, že sa jedná o infekčnú keratitídu. Oftalmologickým vyšetrením sa zistila rohovková intraštrómálna infiltrácia hypopyon. Intenzívna liečba antimikrobiálnymi kvapkami zlyhala. Neskoršie sa u pacienta vyvinula bilaterálna ušná chondritída, ktorá svedčila pre relabujúcu polychondritídu. Liečba lokálna a perorálna glukokortikoidmi podstatne zlepšila nález na rohovke a tiež ustúpil ušný zápal. Autori upozornili, že výskyt stromálnej keratitídy, ktorý je rezistentný na antimikrobiálnu liečbu môže svedčiť pre počínajúcu relabujúcu polychondritídu, alebo iné zápalové ochorenie spojivového tkaniva.

V roku 2010 Starr et al. (8) popísali prípad relabujúcej polychondritídy u 70-ročného dôchodcu, u ktorého sa vyskytla neobvyklá klinická manifestácia v podobe alopecia areata.

Erten-Lyons et al. (9) zistili u 50-ročného právnikovi s dg. Relabujúcej polychondritídy prítomnosť subakútnej demencie pri tomto ochorení. Ďalšieho pacienta 68-ročného, u ktorého sa vyskytli myalgie, bolesti hlavy, teploty a obojstranný opuch ušnic bola diagnostikovaná relabujúca polychondritída. V priebehu 8 mesiacov sa stav postupne zhoršoval, prejavoval sa chudnutím, postihnutím spojiviek a stratou kognitívnych funkcií. Pacient nebol schopný vykonať denné aktivity bez pomoci, mal jazykové problémy v komunikácii, ktoré trvali niekoľko hodín. Psychologickým vyšetrením sa ukázalo poškodenie slovnnej a vizuálnej pamäti, ktoré sa dajú zaradiť medzi počínajúcu demenciu.

VÝSKYT RELABUJÚCEJ POLYCHONDRITÍDY S INÝMI CHOROBAMI

Relabujúca polychondritída sa môže vyskytnúť spoločne s ulceróznou kolitídou, s Behçetovým syndrómom, Wegenerovou granulomatózou, Sweetovým syndrómom, systémovým lupus erythematosus a ďalšími zápalovými ochoreniami spojiva (reumatoidná artritída, Sjögrenov syndróm, systémová sklerodermia, psoriatická artritída, polyarteritis nodosa). Magic syndróm-ulcerá v ústach a v genitálnej oblasti so zápalom chrupiek – jedná sa o kombináciu Behçetovej choroby a relabujúcej polychondritídy (10), ale tiež aj pri nádorových chorobách, ako je chronická lymfocytárna leukémia (11).

Duda a Botka (12) popísali vzácnu asociáciu u 64-ročnej pacientky RP so Sjögrenovým syndrómom, tubulointersticiálnou nefritídou, autoimunitnej thyreopatie. V priebehu roku dochádza k zhoršeniu tubulosticiálnej nefritídy v podobe renálneho zlyhania, s hypokaliemiou a hyperurikémiou. Neskoršie dochádza k vývoju mozgovej cievnej príhody, nastupuje pancypénia aj po vynechaní cyklofosfamidu z liečby. Po roku a 7 mesiacoch pacientka exituje na katetrálnu sepsu s bronchopneumóniou.

Uvedené súhrny kazuistických zdelení poukazujú na to, že RP sa môže vyskytnúť aj vo vyššom veku s ťažkým priebehom.

LABORATÓRNE VÝSLEDKY

Spoločnou črtou laboratórnych parametrov pri RP je zvýšenie reaktantov akútnej zápalovej fázy, výskyt anémie a trombocytózy. Zistila sa i mierna leukocytóza. Sérologické testy ukázali, že v sére chorých sa u 50 % pacientov nachádzajú protilátky proti kolagénu II. Vo väčšine prípadov sa zisťujú cirkulujúce imunokomplexy a protilátky proti intracelulárnym antigénom (približne v 20 % prípadov). Je známy dokonca aj ná-

lez cirkulujúcich antikoagulantov, čím sa zdôvodňuje klinický nález závažných trombóz.

DIAGNOSTIKA

Na RP treba myslieť vtedy, ak sa zistia tieto klinické kritériá, ktoré pomôžu správne určiť diagnózu:

1. opakovaný výskyt chondritídy na obidvoch ušniciach,
2. neerozívna polyartritída,
- 3 chondritída nosovej chrupky,
4. zápalové postihnutie očného bulbu (vrátane konjunktivítidy, keratitídy, skleritídy, episkleritídy a uveitídy),
5. postihnutie laryngálnej alebo tracheálnej chrupky,
6. kochleárne alebo vestibulárne postihnutie.

Spomenuté kritériá publikoval McAdam et al. (13), neskôr ich mierne modifikovali Damiani a Levine (14). Zahrňujú tri alebo viac z týchto kritérií, na diagnózu je však potrebné najmenej jedno klinické kritérium a histologický nález chondritídy na nezávisle lokalizovaných chrupkách s odpoveďou na liečbu. Rozborom 112 prípadov choroby boli v roku 1986 v Minnesote diagnostické kritériá modifikované takto:

- o RP ide, ak zápalové ataky postihujú najmenej dve z predĺkčných oblastí – ušná, nosová, laryngotracheálna alebo
- jednu z nich a dve ďalšie – očná, statoakustické poruchy (strata sluchu či vertigo), artritída.

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA

Hoci je klinický priebeh RP pomerne typický a charakteristický, určité okolnosti môžu spôsobiť problémy pri určovaní diagnózy. Treba vedieť, že ušnica je veľmi citlivá na traumy, chemické činitele, omrznutie. Podobne trachea je veľmi citlivá na protrahovanú endotracheálnu intubáciu. Ako perichondritída sa môže prejavovať akútna streptokoková infekcia, hubová infekcia, syfilis a lepra, čo môže zapríčiniť chybnú diagnózu RP. V úsilí dopátrať sa správnej diagnózy, je potrebné vykonať biopsiu. Nosovú chrupku môžu postihnúť aj granulomatózne procesy (Wegenerova granulomatóza, lymfomatózna granulomatóza, smrteľný midline granulóm). Postihnutie očí sa môže prejavovať ako nekrotizujúca skleritída alebo keratitída aj pri zápalových reumatických chorobách, ako je napríklad RA, Wegenerova granulomatóza, polyarteritis nodosa, Behçetova choroba alebo Coganov syndróm. Diferenciálnodiagnosticky je potrebné vylúčiť plúcnu či obličkovú vaskulitídu postihujúcu CNS alebo iné orgány. Koreň aorty môže byť postihnutý pri Ehlersovom-Danlovom syndróme, Marfanovom syndróme, idiopatickej mediálnej cystickej nekroze spojenej s ankylozujúcou spondylitídou.

TERAPIA A PROGNOZA

Terapia RP závisí od foriem RP. Ak ide o ľahšie formy postihujúce ušnicu alebo artritídu, liečba spočíva v podávaní nesteroidových antiflogistik a nízkych dávok prednizónu. Pri závažných prejavoch choroby, ako je laryngotracheálne alebo očné postihnutie, prípadne ťažké poškodenie ušných a nosových chrupiek, systémová vaskulitída, aortitída alebo glomerulonefritída, je potrebné podať prednizón v dávke 1 mg/kg hmotnosti na deň. Niekedy možno úspešne znížiť dávku prednizónu a udržať spoľahlivú remisiu, vyskytujú sa však aj situácie, keď pri pokuse znížiť dávku glukokortikoidov nastane exacerbácia choroby (6). V takýchto prípadoch sa treba pokúsiť zaviesť kombinovanú imunosupresívnu liečbu (cyklofosfamid, azatioprin, chlorambucil, cyklosporín). Van der Lube et al. (15) použili v terapii monoklonovú protilátku anti-CD4. V ostatnom čase sa pri liečbe RP používa aj autolónna transplantácia kmeňových buniek.

V rámci bazálnej liečby RP Handler (16) u 68-ročnej ženy s istou diagnózou RP (s postihnutím ušnic), bol použitý v terapii Leflunomide 100 mg denne počas 3 dní, pokračovalo sa 20 mg denne. V priebehu 2 týždňov zápal ušnic sa podarilo potlačiť, liečba spoľahlivo udržala remisiu počas 3 rokov (16, 17) u rezistentnej formy bol zápalový proces neovplyviteľný na glukokortikoidy, metotrexát, azathioprin, antimalariká. Zápal ušných a nosných chrupiek sa podarilo ovplyvniť leflunomidom 20 mg a potom 30 mg denne, avšak sa vyskytla nežiaduca febrilná hematologická reakcia a liečba musela byť prerušená.

V poslednom období pri rezistentných formách RP sa začína používať v terapii RP biologická liečba TNF inhibítormi (infliximab, adalimumab, etanercept), inhibítorm anti-IL-6 receptoru – tocilizumabom, inhibítorm IL-1 receptoru – anakinra a napokon rituximabom (protilátka proti B lymfocytom).

Infliximab bol použitý v liečbe RP Ehresmannom v roku 2002 (18), jednalo sa u 35-ročného muža s 10 ročným trvaním RP. Pre rezistenciu vysokými dávkami glukokortikoidov v kombinácii MTX sa pacientovi v dávke 5 mg/kg podal infliximab. Infúzia infliximabom sa podala 0., 2., 6. týždeň a pokračovalo sa potom každých 8 týždňov. Počas liečby postupne sa vysadila bazálna liečba MTX a glukokortikoidmi. Liečba sa javila ako bezpečná a dobre tolerovateľná. De Barros et al. (19) popísali v roku 2010 prípad, u 42 ročnej ženy RP, u ktorej sa vyvinula rezistencia na liečbu glukokortikoidov v kombinácii s MTX a neskoršie v kombinácii s azathiopriénom. Autori pridali do liečby infliximab v dávke 3 mg/kg (dávkovanie 0, 14, 42), zlepšenie nastalo už po druhej infúzii, po tretej ustúpila artritída a postupne sa mohla radikálne znížiť bazálna liečba na 10 mg prednizónu a 7,5 mg/týždeň MTX.

Carter (19) u 46 ročnej pacientky s rezistentnou formou RP podal etanercept, pacientke bol aplikovaný etanercept v dávke 2krát 25 mg týždenne spolu s glukokortikoidmi a MTX (20 mg/den). Pri tejto terapii sa postupne mohol vysadiť z liečby prednizón (od dávky 30 mg denne) a MTX zostal na dávke 15 mg denne. Klinický obraz pri kombinácii MTX a etanerceptu zostal v remisii. Napokon Seymour et al. (21) úspešne aplikovali Adalimumab v dávke 40 mg každé 2 týždne po predchádzajúcej liečbe infliximabom 10 mesiacov, pretože sa vyvinul relaps choroby, z tohoto dôvodu bol do liečby zavedený adalimumab, remisia sa udržala 4 roky od zavedeného prechodu liečby z infliximabu na adalimumab. Kazuistika s RP, u ktorej bola aj aortitída, bola prvá, kde sa použil úspešne adalimumab.

Podobnou problematikou vyvinutej rezistencie na infliximab pri RP sa riešil podaním anakinry, ktorej efekt sa ukázal ako okamžitý. Ukázalo sa, že anakinra môže byť alternatívnym liekom u pacientov s rezistentnou formou RP, u ktorej k udržiavaniu potlačenia choroby sú potrebné vysoké dávky glukokortikoidov (22). Kawai et al. (23) poukázali aj na možnosť použitia tocilizumabu pri vývoji rezistentnej formy RP, alebo v prípade, kde exacerbácia vzniká pri pokuse o retrakciu dávky prednizónu.

V priebehu RP sa však vyskytnú aj akútne stavy, ako je akútna vzduchová obštrukcia. V týchto situáciách je potrebné použiť agresívnu liečbu pulznými dávkami (1 g metylprednizolónu) (24). Pacienta musí okrem reumatológa sledovať aj otolaryngológ (nepriama laryngoskopia, počítačová tomografia trachey, urgentná tracheotómia pri liečení symptomatickej subglotickej stenózy). Choroba môže mať fatálny priebeh pri vzduchovom kolapse bronchiálneho stromu. V terapii sa použili aj náhrady srdcových chlopní, ako i aortálne štepy.

Napriek spomenutým terapeutickým možnostiam prognóza RP zostáva naďalej veľmi závažná, a to najmä pri formách s poškodením chrupiek laryngu a orgánovými prejavmi (srdce, respiračný systém, oko). Preto reumatológ musí tejto zriedkavej chorobe venovať zvýšenú pozornosť.

LITERATÚRA

1. **Jaksch-Wartenhorst R.** Polychondropathia. Wiener Archiv für Inn Med 1923; 6: 93–94.
2. **Ebringer R, et al.** Autoantibodies to cartilage and type II collagen in relapsing polychondritis and other rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 1981; 40: 473–479.
3. **Arundell FW, Haserick JR.** Familial chronic atrophic polychondritis. Arch Dermatol 1960; 82: 353–365.
4. **Tomík F, et al.** Recidivující polychondritida. Čsl Patologie 1977; 13: 91–94.
5. **Neilly JB, et al.** Progressive tracheobronchial polychondritis: need of early diagnosis. Thorax 1985; 40: 78–79.
6. **Bellamy N, Dewar CL.** Relapsing polychondritis in pregnancy. J Rheumatol 1990; 17: 1525–1526.
7. **Sallam A, et al.** Keratouveitis as a first presentation of relapsing polychondritis. Hindawi Publishing Corporations 2010. Case report In Medicine, Article ID 176514, 2 pages, doi: 10.1155/2010/176514
8. **Starr JC, et al.** Relapsing polychondritis following alopecia areata. Hindawi Publishing Corporations 2010. Case report In Medicine, Article ID 623158, 3 pages, doi: 10.1155/2010/623158
9. **Erten-Lyons D, et al.** Relapsing polychondritis: an uncommon cause of dementia. BMJ Publishing Group 2009. Case report bcr08.2008.0740, Published online doi: 10.1136/bcr.08.2008.0740
10. **Bochtler T, et al.** Chronic lymphocytic leukaemia and concomitant relapsing polychondritis: a report on one treatment for the combined manifestation of two diseases. Rheumatology 2005; 44: 1199.
11. **Kim MK, et al.** A case of polychondritis in a patient with Behçet's disease. Korean J Intern Med 2005; 20: 339–342.
12. **Duda J, Botka M.** Neobvyklý případ relabující polychondritidy. Rheumatologia 2001; 15: 136.
13. **McAdam L, et al.** Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1976; 55: 193–215.
14. **Damiani JM, Levine HL.** Relapsing polychondritis. Laryngoscope 1979; 89: 929–946.
15. **Van der Lubbe PA, et al.** Anti-CD4 monoclonal antibody for relapsing polychondritis. Lancet 1991; 337: 1349.
16. **Handler RP.** Leflunomide for relapsing polychondritis: successful longterm treatment. J Rheumatol 2006; 33: 1916.
17. **Koenig AS, Abruzzo JL.** Leflunomide induced fevers, thrombocytosis, and leukocytosis in a patient with relapsing polychondritis. J Rheumatol 2002; 29: 192–194.
18. **Ehresmann GR.** Infliximab in the treatment of polychondritis. ACR Poster Session A. Pathogenesis and treatment of rare rheumatic diseases II. 2002.
19. **de Baros AP, et al.** Infliximab in relapsing polychondritis. Rev Bras Reumatol 2010; 50: 211–216.
20. **Carter JD.** Treatment of relapsing polychondritis with a TNF antagonist. J Rheumatol 2005; 32: 1413.
21. **Seymour MW, et al.** Prolonged response to anti-tumour necrosis factor treatment with adalimumab (Humira) in relapsing polychondritis complicated by aortitis. Rheumatology 2007; 46: 1738–1739.
22. **Vounotrypdis P, et al.** Refractory relapsing polychondritis: rapid and sustained response in the treatment with an IL-1 receptor antagonist (anakinra). Rheumatology 2006; 45: 491–492.
23. **Kawai M, et al.** Sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in two patients with refractory relapsing polychondritis. Rheumatology 2009; 48: 318–319.
24. **Lipnick RL, Fink ChW.** Acute airway obstruction in relapsing polychondritis: Treatment with pulse methylprednisolone. J Rheumatol 1991; 18: 98–99.

ZPRÁVY

Plánované akce odborných složek ČLS JEP

**HPV – Právo – Alergie a astma
16. února 2012**

Místo: Ústí nad Labem, hotel Clarion Congress
Pořadatel: Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP, Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost ČR

**Maydlova přednáška
Slavnostní přednáškový večer
Spolku českých lékařů v Praze.
Téma: Vývoj radikální chirurgické
léčby v onkogynekologii
20. února 2012**

Místo: Praha, Lékařský dům
Pořadatel: Spolek českých lékařů v Praze

**Kazuistický seminář
23. února 2012**

Místo: Praha, Nemocnice Na Homolce
Pořadatel: Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP

**3. setkání pražských
elektromyografistů 23. února 2012**

Místo: Praha, Oční klinika 1. LF UK a ÚVN

Pořadatel: Ústřední vojenská nemocnice Praha

**Zobrazení malé pánve u ženy
23. února 2012**

Místo: Olomouc, Dětská klinika LF UP a FN
Pořadatel: Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc

**24. bohnické sexuologické dny
Soudní sexuologie
23.–24. února 2012**

Místo: Praha, Psychiatrická léčebna Bohnice
Pořadatel: Sexuologická společnost ČLS JEP, Psychiatrická léčebna Bohnice

**6. kongres primární péče
Možnosti dnešní oftalmologie,
aktuální problémy v endokrinologii,
infekce na počátku 21. století,
vybrané kapitoly z hematologie,
orgánové transplantace – naděje do
budoucnosti? Uropoetický systém
24.–25. února 2012**

Místo: Praha, Top hotel
Pořadatel: Sdružení praktických lékařů

ČR, Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost ČR, Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP

**Snowderm 2012
Setkání členů Sekce mladých
dermatovenerologů ČDS ČLS JEP
25.–26. února 2012**

Místo: Počátky
Pořadatel: Sekce mladých dermatovenerologů České dermatovenerologické společnosti ČLS JEP

**Jonášův večer
Přednáškový večer 1. interní kliniky
3. LF UK a FN Královské Vinohrady
Téma: Kazuistiky – akutní renální
selhání u pacienta s ehrlíchiózou,
těhotenství při imunopresivní
léčbě autoimunitní hepatitidy,
dramatický průběh akutní
tubulointersticiální nefritidy...
27. února 2012**

Místo: Praha, Lékařský dům
Pořadatel: 3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Spolek českých lékařů v Praze

Přehledový článek

Mužský hypogonadismus a civilizační nemocnění*

Lubomír Stárka

Endokrinologický ústav, Praha

*Předneseno na Spolku lékařů Praha dne 28. listopadu 2011. Abstrakta některých dalších sdělení jsou uvedena za tímto přehledovým článkem.

SOUHRN

Věkově závislý pokles hladin testosteronu vede u mnoha mužů k hypogonadismu označovanému jako hypogonadismus s pozdním nástupem. Morbidita i mortalita mužů se subnormálním testosteronem je vyšší, než je tomu u mužů dostatečně zásobených androgeny. Kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus a obezita se výrazně podílejí na tomto jevu a nízký testosteron je rizikovým faktorem pro tato onemocnění. Není však jasné, zda hypotestosteronémie je příčinou nebo následkem těchto stavů. Řadu příznaků hypogonadismu i metabolických odchylek, které jej provázejí, lze zlepšit podáváním testosteronu. Nevíme však dosud, zda je náhradní testosteronovou terapií snížena i mortalita.

Klíčová slova: testosteron, kardiovaskulární onemocnění, obezita, metabolický syndrom, diabetes mellitus.

SUMMARY

Stárka L. Male hypogonadism and civilization diseases

Age dependant decrease of testosterone levels leads in many men to hypogonadism called as late-onset hypogonadism. Morbidity and mortality of men with subnormal testosterone levels is higher than that of men sufficiently supplied with androgens. Cardiovascular diseases, obesity or diabetes take often part in these events. Low testosterone level is risk factor for these diseases. However, it is until now not clear whether testosterone deficiency is a cause or consequence of atherosclerosis or metabolic syndrome. A handful of symptoms and metabolic parameters present in hypogonadal men can be ameliorated by testosterone supplementation. Testosterone has a beneficial effect on cardiovascular risk factors, but it is not clear whether it can reduce mortality.

Key words: testosterone, cardiovascular diseases, obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus.

St.

Čas Lék čes 2012; 151: 69–72

ÚVOD

Typickým rysem současné endokrinologie je průnik této specializace do dalších oborů (1). Jednou z oblastí, o nichž víme, že se v ní stále důrazněji uplatňují hormonální regulace, jsou civilizační onemocnění, jako jsou hypertenze, kardiovaskulární choroby, diabetes mellitus, metabolický syndrom nebo obezita.

Pozornost poutají sexuální hormony, už proto, že stárnutí je spojeno nejen s vyšší morbiditou na civilizační onemocnění, ale také současně s nápadným poklesem pohlavních hormonů. V menopauze je u žen utlumena sekrece estrogenů a široký výzkum byl věnován jejich farmakologické náhradě. U mužů se podobně s věkem objevuje pokles hladin testosteronu (obr.1), i když nepostihuje všechny muže a pokles je na rozdíl od žen postupný a začíná již na počátku 4. dekády života. Prokazuje se, že pokles hladin testosteronu má i obecný sekulární trend (2).

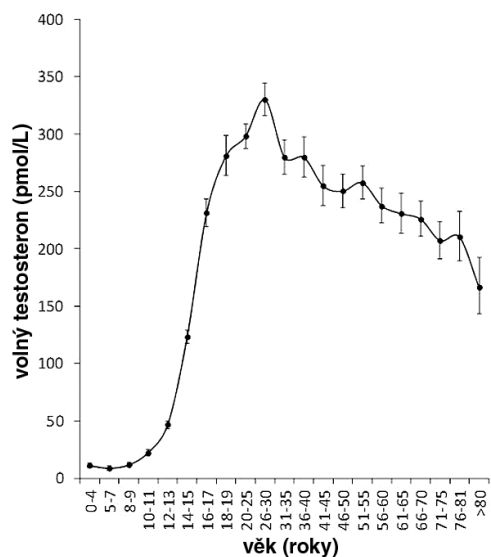
TYPY HYPOGONADISMU A PŘÍZNAKY HYPOTESTOSTERONÉMIE

Klasické dělení mužského hypogonadismu rozeznává primární a sekundární hypogonadismus. Oba tyto typy hypogonadismu jsou v mládí a ve věku optimálních reprodukčních schopností muže nepříliš časté (prevalence nízkých hodnot celkového testosteronu se v 3. dekádě pohybuje mezi 2–5 % a zvyšuje se s věkem). Co do prevalence je však závažný hypogonadismus s pozdním nástupem (LOH – late onset hypogonadism), který je vlastně smíšeným typem (3) primárního a sekundárního hypogonadismu s funkčním poklesem jak na úrovni gonád, tak hypotalamo-hypofyzárního systému. Tento typ postihuje významnou část mužské populace s narůstajícím věkem – ve věku nad 80 let je jím postižen každý druhý muž (obr. 2). Známe také hypogonadismus vyvolaný chybou přenosu signálu na úrovni androgenních receptorů, který je někdy označován jako periferní typ. Kompenzovaným hypogonadismem rozumíme situaci, kdy postačující hladiny testosteronu je dosaženo za cenu zvýšené sekrece luteinizačního hormonu LH.

Příznaky různých typů hypogonadismu, ať již příčina spočívá v centrální sekreci gonadotropinů, v neschopnosti Leydigových buněk produkovat testosteron nebo v chybě androgenního receptoru přenášet signál do buňky, jsou podobné. Na velkém souboru pacientů s hypogonadismem bylo zjištěno, při jakých koncentracích kolujícího androgenu se objevují jednotlivé příznaky onemocnění, ale tyto údaje platí spíše

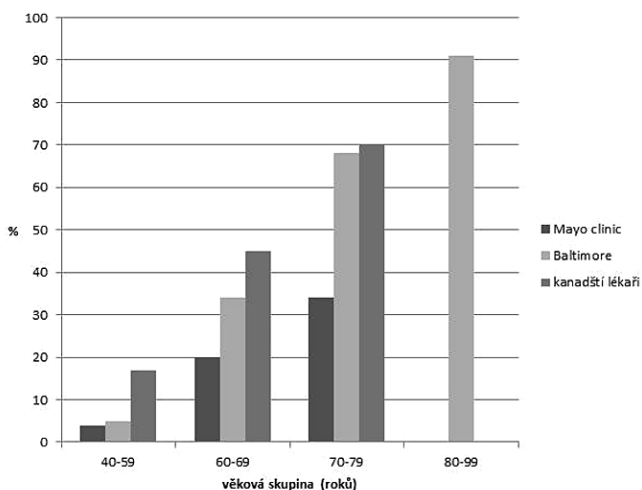
ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. RNDr. Lubomír Stárka, DrSc.
Endokrinologický ústav
Národní 8, 116 94 Praha 1
fax: +420 224 905 325, e-mail: lstarka@endo.c



Obr. 1. Pokles volného testosteronu u mužů s věkem (vypočteno z 13 151 údajů o hladině celkového testosteronu a SHBG z databáze Endokrinologického ústavu v Praze)

relativní zastoupení hypogonadismu podle tří studií



Obr. 2. Výskyt hypogonadismu ve věkových skupinách u mužů podle tří nezávislých průzkumů

statisticky a lze je stěží přijmout pro jednotlivé pacienty (4) (tab. 1).

Výsledná androgenní aktivita je totiž dána nejen koncentrací celkového testosteronu v oběhu, ale také hladinou transportních globulinů (SHBG – sexual hormone binding globulin), a tím i úrovní volného, biologicky aktivního testosteronu. Dále pak hraje významnou úlohu kvalita i kvantita androgenních receptorů. Je známo více než 600 mutací genu pro androgenní receptor asociovaných s různým stupněm poruchy androgenní aktivity. Dále hraje roli počet repetitivního tripletu CAG v genu pro androgenní receptor. Vyšší počet opakování tripletu snižuje androgenní aktivitu (5).

Přes tyto výhrady všechna doporučení endokrinologických společností k vymezení hypogonadismu (6, 7) dávají přednost stanovení celkového testosteronu a za normální hodnoty považují koncentraci celkového testosteronu v rozmezí 11–35 nmol/l. Hladina pod 7 nmol/l je obecně považována za nedostatečnou, mezi 7–11 nmol/l je šedá zóna, kdy hlavním vodítkem je výskyt klinických příznaků hypogonadismu.

Tab. 1. Statisticky zjištěná závislost nástupu klinických příznaků na hladině testosteronu u mužů (podle údajů (4))

Celkový testosteron nmol/l	Nástup symptomu
nad 20	plnohodnotná hladina
15–20	bez potíží
12–15	snížené libido a sexuální aktivita
10–12	nadváha, obezita
8–10	depresivní pocity, poruchy spánku, nedostatečná koncentrace diabetes mellitus 2. typu
3–8	návaly horka, erektilní dysfunkce
0–3	porucha spermatogeneze

PŘÍZNIVÉ METABOLICKÉ ÚČINKY TESTOSTERONU

Testosteron má vedle primární anabolické a androgenní účinnosti širokou škálu příznivých účinků – zlepšuje symptomy hypogonadismu, má příznivý vliv na některé rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění, potlačuje známky zánětu a zvyšuje pocit dobré životní pohody.

Dnes je k dispozici řada pozorování, že nízký testosteron je asociován s přítomností aterosklerózy a s některými kardiovaskulárními rizikovými faktory, jako je viscerální obezita, inzulinová rezistence, dyslipidémie a hypertenze, a tedy s metabolickým syndromem (8–10). Epidemiologické studie prokazují, že muži s nízkým testosteronem se dožívají nižšího věku a mají vyšší úmrtnost na všechny příčiny, na kardiovaskulární onemocnění, na onkologická a respirační onemocnění (11–14). Nízký testosteron zhoršuje aterosklerózu a substituce testosteronem u hypogonadismu má příznivý vliv na některé rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění a potlačuje známky zánětu. Testosteron potlačuje expresi tumor necrosis faktoru TNF- α , cytokinů IL-1 β a IL-6 a zvyšuje tvorbu anti-aterogenního cytokinu IL-10. Testosteron zvyšuje také aktivitu NO-syntázy, a tím i produkci oxidu dusnatého, důležitého pro cévní dilataci. Testosteron příznivě ovlivňuje řadu rizikových faktorů pro poruchu funkce koronárních arterií a má příznivý vliv na vaskulární tonus, cévní dilataci a krevní průtok (10).

HYPOTESTOSTERONÉMIE A CIVILIZAČNÍ ONEMOCNĚNÍ

Kardiovaskulární (CV) onemocnění jsou nejčastější příčinou úmrtí v rozvinutých zemích. Muži umírají 2–3krát častěji pro CV onemocnění než ženy. Proč je mužské pohlaví takovým rizikovým faktorem, není dosud zcela jasné. Obvykle se soudí, že je to proto, že estrogény jsou protektivním působkem u žen a že u mužů působí poněkud jinak.

Není však jasné, zda nízký testosteron je v kauzální souvislosti s uvedenými onemocněními nebo je jen jejich důsledkem.

Kardiovaskulární onemocnění (CVO)

Epidemiologické studie potvrzují (15), že nízký testosteron se častěji zjišťuje u pacientů s ischemickou srdeční chorobou a že hypotestosteronémie u starších mužů je prediktorem iktu a ischemických atak (16, 17). Tyto vztahy k ateroskleróze jsou přesvědčivější, když místo celkového testosteronu se berou v úvahu přesnější parametry, jako je volný testosteron, biologicky dostupný testosteron nebo index volného testosteronu. Pro vznik aterosklerózy je důležitá zánětlivá složka s produkcí cytokinů, které pak potlačují osu hypotalamus-hypofýza-gonády. Nízký testosteron je tedy možné považovat za biomar-

ker zánětu. Testosteron naopak sám má imunomodulační aktivitu a nízký testosteron urychluje progresi aterosklerózy.

Častým prvním pro pacienta nápadným příznakem kardiovaskulárního onemocnění nebo diabetu je erektilní dysfunkce, ke které kromě cévních faktorů přispívá i subnormální hladina testosteronu.

Angina pectoris

První úspěšný pokus o zlepšení anginy pectoris podáváním testosteronu byl uveřejněn už v roce 1942 nezávisle a téměř současně dvěma pracovišti, ale až v roce 1977 potvrdila kontrolovaná studie příznivé účinky testosteronu na ST segment EKG. Průkazů o zlepšení subjektivních potíží, o zlepšení objektivních ukazatelů srdeční ischemie je dnes celá řada (18). Perfuzní studie ukazují, že testosteron působí jako selektivní blokátor L-kalciových kanálů na úrovni vazebných míst pro nifedipin.

Srdeční selhání

Chronické srdeční selhání má vysokou mortalitu a je spojeno v terminálním stadiu s katabolickým stavem a kachexií. Nízký testosteron je nepříznivým prognostickým ukazatelem pro přežití. Zdálo by se, že pro zvrát katabolického metabolismu v anabolický by měly sloužit anabolicko-androgenní hormony. Testosteron se však nepodává pro nebezpečí retence tekutin. Ovšem podání suprafyziologických dávek testosteronu snižuje periferní cévní rezistenci a zlepšuje srdeční výdej, funkční kapacitu a VO_{2max} (19).

Obezita

S nízkým testosteronem koreluje abdominální a subkutánní nahromadění tuku (20). Příčina, proč testosteron zvyšuje podíl netukové k tukové tkáni, není dosud zcela objasněna. Snad je to schopnost testosteronu stimulovat lipolýzu a inhibovat aktivitu lipoprotein-lipázy. Nahromadění tukových zásob vyvolává zvýšení inzulínové rezistence, ale samotné tukové depozitum nevysvětluje zvýšení inzulínové rezistence. Krátké dvou týdnů přerušení suplementace testosteronem u mužů léčených pro hypogonadotropní hypogonadismus mělo totiž za následek prudké zhoršení inzulínové senzitivity, aniž by v této krátké době došlo k podstatnějším změnám hmotnosti.

Nízký testosteron u obezity se někdy vysvětluje vysokou aktivitou aromatázy v tukové tkáni, zejména abdominální, která vede k přeměně testosteronu na estrogenu. Obézní muži mají sice vyšší estrogenu, ale množství jejich produkce nevysvětluje kvantitativní pokles testosteronu. Testosteron zprostředkovává vznik myocytů na úkor adipocytů z pluripotentních buněk a redukuje záhyt mastných kyselin v adipocytech. Roli hrají i prozánětlivé cytokiny, leptin a estradiol, které inhibují osu hypotalamus-hypofýza-testes.

Inzulínová rezistence

U starších mužů je celkový testosteron, pokud je v subnormálním rozmezí, asociován s inzulínovou rezistencí nezávisle na ukazatelích centrální obezity (16). Naopak, u žen s hyperandrogenémií, např. u žen se syndromem polycystických ovaríí, je častá inzulínová rezistence úměrná stupni nadprodukce androgenů (9).

Nízký testosteron vede k poruše mitochondriální oxidativní fosforylace jako jednoho z možných míst zásahu do mechanismu působení inzulínu.

Metabolický syndrom

Metabolický syndrom je souhrnem nahromadění zvýšených rizik kardiovaskulárních onemocnění, jako je viscerál-

ní obezita, porušená glukózová tolerance, zvýšené triglyceridy, nízký HDL-cholesterol a hypertenze. Nízký testosteron, i když částečně kompenzovaný nízkým SHBG, je silným nezávislým rizikovým faktorem pro metabolický syndrom, a tím i pro CV onemocnění (20), a to i u neobézních mužů (21).

Testosteronová nedostatečnost přispívá k dyslipidémii, typické pro metabolický syndrom. Pojí se s vyššími hladinami celkového i LDL-cholesterolu a triglyceridů a s nižším HDL-cholesterolem. Přispívá také k prokoagulačním pochodům, snižuje aktivátor plazminogenu a zvyšuje fibrinogen a inhibitor aktivátoru plazminogenu.

Diabetes mellitus

Více než čtvrtina mužů s diabetes mellitus 2. typu mají subnormální hodnoty volného testosteronu spolu s nízkými gonadotropiny. Další 4 % mají nízký testosteron a vyšší gonadotropiny. Nízký testosteron nezávisí u těchto pacientů na době trvání diabetu nebo na jeho kompenzaci měřené glykovaným hemoglobinem, ale je asociován s obezitou, vysokým C-reaktivním proteinem a mírnou anémií (22).

Diabetes mellitus je zpravidla provázen podobně jako metabolický syndrom viscerální obezitou, hypertenzí a dyslipidemií. Diabetici mají nižší gonadotropiny a testosteron než zdraví muži a porucha sexuálních funkcí, zejména erektilní dysfunkce, je často prvním příznakem cukrovky. Podání testosteronu zvyšuje citlivost na inzulín a snižuje obvod pasu, zlepšuje libido, ale nikoliv erektilní dysfunkci. Zlepšuje však účinnost inhibitorů fosfodiesterázy při léčbě erektilní dysfunkce. O zlepšení glykemické kontroly, C-reaktivního proteinu a lipidogramu existují nekonzistentní informace (22).

Vliv náhradní androgenní terapie

Poměrně rozšířená náhradní testosteronová terapie u stárnoucích mužů v některých zemích vedla Americkou endokrinologickou společností k opakovanému vydání doporučení k vhodné diagnostice, způsobu léčby a jejího sledování (6, 7). Podobné směrnice vyšly již dříve v naší domácí literatuře (23). Směrnice přiznávají, že většina studií o vlivu podávání testosteronu na zlepšení kardiovaskulárních funkcí, o které se doporučení opírají, byly studie poměrně krátkodobé a s malým počtem probandů. Je třeba zdůraznit, že testosteron snižuje obvod pasu (nemění však BMI) a hladinu leptinu a zlepšuje inzulínovou rezistenci, ale pouze tam, kde výchozí hladiny androgenů byly nedostatečné. Testosteronová suplementace příznivě ovlivňuje koagulační pochody, může však vést k polycytémii svým pozitivním vlivem na erythropoézu. Nadměrně zvýšení hemtokritu je signálem ke snížení terapeutické dávky nebo jejímu vynechání (24).

Úskalí náhradní terapie testosteronem

Náhradní testosteronová terapie má také některé stinné stránky. Zvyšuje hematokrit, mírně snižuje podle některých autorů HDL-cholesterol (25) a u starších mužů s omezenou mobilitou může zvýšit incidenci kardiovaskulárních příhod (26). Může také zhoršit spánkovou apnoe a je kontraindikován u karcinomu prostaty a mléčné žlázy.

Zkratky

BMI	– body mass index
CAG	– trinukleotid cytosin-adenin-guanin
CV	– kardiovaskulární
CVO	– kardiovaskulární onemocnění
LOH	– hypogonadismus s pozdním nástupem (late onset hypogonadism)
SHBG	– transportní globulin pro sexuální hormony (sexual hormone binding globulin)

LITERATURA

1. **Blahoš J, Zamrazil V.** Endokrinologie – interdisciplinární obor. Praha: Triton 2009.
2. **Andersson AM, Jensen TK, Juul A, Petersen JH, Jørgensen T, Skakkebaek NE.** Secular decline in male testosterone and sex hormone binding globulin serum levels in Danish population surveys. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(12): 4696–4705.
3. **Tajar A, Forti G, O'Neill TW, et al.** Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: Evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1810–1818.
4. **Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E.** Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4335–4343.
5. **Haring R, Ernst F, Schurmann C, Homuth G, Völker U, Völzke H, Nauck M, Wallaschofski H.** The androgen receptor CAG repeat polymorphism as a risk factor of low serum testosterone and its cardiometabolic effects in men. *Int J Androl*. Sep 27. doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01220.x.
6. **Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM.** Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6): 1995–2010.
7. **Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori V.** Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society Clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6): 2536–2559.
8. **Jones TH.** Testosterone deficiency: a risk actor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 496–503.
9. **Vrbíková J, Stanická S, Vondra K, Zajíčková K, Stárka L.** Insulin resistance in endocrine disorders. In: *Insulin Resistance New Research*. Ed. E.B. Yao, Nova Sci. Publ. Inc, 2009; 1–47.
10. **Webb CM, Collins P.** Testosterone and coronary artery disease in men. *Maturitas* 2010; 67: 15–19.
11. **Laughlin GA, Barret-Connor E, Bergström J.** Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 9: 68–75.
12. **Tivesten A, Vandenput L, Labrie F, Karlsson MK, Ljunggren O, Mellström D, Ohlsson C.** Low serum testosterone and estradiol predict mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(7): 2482–2488.
13. **Sievers C, Klotsche J, Pieper L, Schneider HJ, März W, Wittchen HU, Stalla GK, Mantzoros C.** Low testosterone levels predict all-cause mortality and cardiovascular events in women: a prospective cohort study in German primary care patients. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 699–708.
14. **Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA.** Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10): 3007–3019.
15. **Nettlehip JE, Jones RD, Channer KS, Jones TH.** Testosterone and coronary artery disease. *Front Horm Res* 2009; 37: 91–107.
16. **Yeap BB, Chubb SA, Hyde Z, Jamrozik K, Hankey GJ, Flicker L, Norman PE.** Lower serum testosterone is independently associated with insulin resistance in non-diabetic older men. *The Health In Men Study*. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 591–598.
17. **Ruige JB, Mahmoud AM, De Bacquer D, Kaufman JM.** Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart* 2011; 97(11): 870–875.
18. **Mathur A, Malkin C, Saeed B, Muthusamy R, Jones TH, Channer K.** Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 443–449.
19. **Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, Mammi C, Piepoli M, Fini M, Rosano GM.** Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure. A double-blind, placebo-controlled, randomised study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 919–927.
20. **Stanworth RD, Jones TH.** Testosterone in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Front Horm Res*. 2009; 37: 74–90.
21. **Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB.** Low sex hormone binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with the development of the metabolic syndrome, in no-obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 843–850.
22. **Dandona P, Dhindsa S.** Update: Hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2643–2651.
23. **Kubíček V.** Racionální substituční terapie androgeny pro muže. *Andrologie* 2000; 1: 2–10.
24. **Miner M, Canty DJ, Shabsigh R.** Testosterone replacement therapy in hypogonadal men: assessing benefits, risks, and best practices. *Postgrad Med* 2008; 120: 130–153.
25. **Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropoulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, Agrwal N, Elamin MB, Gallegos-Orozco JF, Wang AT, Erwin PJ, Bhasin S, Montori V.** Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6): 2560–2575.
26. **Basaria S, Coviello AD, Travison T, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, Eder R, Tennstedt S, Ullor J, Zhang A, Choong K, Laksman KM, Mazer NA, Miciek R, Krasnoff J, Elmi A, Knapp PE, Brooks B, Appelman E, Aggarwal S, Bhasin g, Hede-Brierley L, Bhatia A, Collins L, LaBrasseur N, Fiore LD, Bhasin S.** Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010; 363(2): 109–122.

Práce byla vypracována v rámci grantového projektu IGA MZ ČR NS 9831-4.

Přednáškový večer Endokrinologického ústavu Praha – 28. listopadu 2011

Ředitelka ústavu: RNDr. Běla Bendlová, CSc.

Výběr hlavních témat současné endokrinologie řešených v Endokrinologickém ústavu Přednáškový večer věnován životnímu jubileu prof. MUDr. Václava Zamrazil, DrSc.

Koordinátor: prof. RNDr. Richard Hampl, DrSc.

1. B. Bendlová: Úvodní slovo – k životnímu jubileu prof. MUDr. Václava Zamrazil, DrSc. (5 min)
2. **V. Zamrazil: Jodový deficit (15 min)**
3. B. Bendlová: Genetika nádorů štítné žlázy (15 min)
4. **K. Vondra: Diabetes mellitus a tyreopatie (15 min)**
5. L. Stárka: Mužský hypogonadismus a civilizační onemocnění (15 min)
6. **V. Hainer: Obezita u dospívajících – výsledky studie COPAT (Childhood Obesity, Prevalence and Treatment) (10 min)**

Abstrakta sdělení na Spolku českých lékařů v Praze dne 28. listopadu 2011

Jodový deficit – současný stav a problémy

Václav Zamrazil

Endokrinologický ústav, Praha a Subkatedra endokrinologie IPVZ,
Praha

Jodový deficit vyžaduje systematickou pozornost celosvětově i v rámci České republiky. Přes uspokojivou situaci u nás: experti WHO hodnotí Českou republiku jako stát se zvládnutým (kompenzovaným) jodovým deficitem, existují ale nevyřešené problémy, např.:

- Jaký je optimální přísun jodu (existují prokazatelné nepříznivé důsledky nadbytečné saturace jodem)?
- Je saturace jodem dostatečná i pro rizikové skupiny (např. gravidní a kojící ženy a diabetici)?
- Zvýšený přívod jodu vede k nepříznivým změnám štítné žlázy (aktivace autoimunity, zvýšený výskyt tyreotoxikózy).

Současný stav saturace jodem

- V prostředí s nedostatkem jodu žije 2,0–2,2 miliardy osob (WHO/ICCIDD 2009).
- Celosvětově se jodové zásobení zlepšuje jen pozvolna, např. v Evropě nedostatečný přívod jodu měla v roce 2009 téměř polovina vyšetřených školních dětí (ICC Lett 2009).
- Naopak řada regionů v Jižní Americe a Africe trpí nadbytkem jodu.

Problémem je i určení optimální dávky jodu, většinou se doporučuje denní přívod 150–300 µg. Úroveň zásobení jodem se hodnotí pomocí jodurie (obsah jodu v prvním ranním vzorku moči) a stanovením volumu štítné žlázy (horní hranice se uvádí 22 ml u mužů a 18 ml u žen).

Většina území České republiky trpěla v minulosti nedostatkem jodu. Vyskytovaly se i nejtěžší formy jodopenie – endemický kretenismus – a zvětšená štítná žláza (struma) se vyskytovala v některých oblastech až u 80 % žen. Ve čtyřicátých letech 20. století byla provedena rozsáhlá epidemiologická studie (Šilink et al.), která prokázala nedostatečné zásobení jodem. Následně byla zavedena jodace jedlé soli, která vedla k výraznému poklesu výskytu strumy u dětí a dospívajících. Vzhledem k uspokojivému stavu byla prevenci jodového deficitu věnována postupně menší a menší pozornost, takže v osmdesátých letech 20. století se celková situace postupně zhoršovala.

Proto byla provedena resondáž, která potvrdila zhoršení stavu. Následná změna preventivního programu jodové deficience zahrnovala:

- Zkvalitnění jodace soli: státní norma ukládá suplementaci jedlé soli 27 ± 7 mg KIO_3 v kg soli.
- Byla zavedena povinná suplementace kojenecké a dětské výživy jodem.
- Česká endokrinologická společnost a Česká pediatrická společnost doporučily suplementovat těhotné a kojící ženy dávkou 100 µg jodu/den.
- Osvětová kampaň zvýšila konzumaci jodované soli v domácnosti nad 95 % a v potravinářském průmyslu nad 60–70 %.

Realizace těchto změn vedla ke statisticky významnému vzestupu jodurie a k poklesu volumu štítné žlázy. Ke zhodnocení dynamiky změn byly opakovaně po 5 letech vyšetřeny tři regiony k posouzení účinků provedených změn na zásobení jodem, volem štítné žlázy a dynamiku tyreoidální autoimunity. Byly prokázány následující změny:

- Stoupla jodurie u dětí, méně významně i u dospělých.
- Stoupl výskyt kategorií s dostatečnou (ale i nadměrnou) saturací jodem, zejména u dětí, ale i u dospělých.
- Významně se snížil objem štítné žlázy – opět výrazněji u dětí.
- Nezměnily se hodnoty tyreoidálních hormonů (FT4, FT3) ani TSH.
- Statisticky významně stoupl titr protilátek proti tyreoglobulinu proti tyreoidální peroxidáze u dětí a méně výrazně i u dospělých.

Závěr

1. Program zkvalitnění profylaxe jodového deficitu je v České republice efektivní.
2. Zvýšený přívod jodu vyvolal zvýšení titru antityreoidálních protilátek. Zhodnocení významu bude vyžadovat systematické prospektivní studie.
3. Je nezbytné ověřit saturaci jodem u rizikových skupin, zejména u těhotných a kojících žen.
4. Mezinárodní i naše zkušenosti ukazují na nutnost trvalého monitorování stavu a včasných úprav přívodu jodu podle měnící se situace (např. snížený přívod soli v rámci prevence kardiovaskulárních chorob).

Rozšířený abstrakt

Současný výskyt diabetes mellitus typu 1 a autoimunitní tyreoiditidy – klinické aspekty

Karel Vondra

Endokrinologický ústav, Praha

Onemocnění štítné žlázy se vyskytuje v průměru u 10 až 15 % diabetiků, zatímco u nediabetiků cca v 6 %. Nejvyšší výskyt tyreopatií je zjišťován u žen s autoimunitním DM typu 1 (T1D) vzniklým v dospělosti, kde autoimunitní tyreoiditida (AIT) bývá diagnostikována až u 30–45 %. Společný výskyt T1D a AIT splňuje podmínku pro diagnózu autoimunitního polyglandulárního syndromu II (APS II). APS II je onemocnění s výraznou vazbou na geny z lokusu DQ a DR HLA systému, mimo HLA se uvádí významné mutace genů CTLA-4, FAS FAS L, PTPN 22 a některé další.

Charakteristickým projevem autoimunitního procesu ve štítné žláze je tvorba autoproti látek. Jejich objevení obvykle předchází měsíce až roky klinickou fází onemocnění. Absence zachytu protilátek ale nevylučuje přítomnou autoimunitní tyreoiditidu (AIT).

Klinická závažnost zjišťovaných autoproti látek proti štítné žláze, jejich vztah k sonografickým a funkčním nálezům v době před a po klinické manifestaci tyreoidální autoimunity a v jejím dalším průběhu, je v současné době předmětem živé diskuze (1, 2). Z některých vlastností autoproti látek, jako jsou jejich titry, počet a další parametry, lze predikovat velikost rizika dalšího vývoje subklinického onemocnění do klinického stadia. Naše zkušenosti ukazují na významně vyšší predikční schopnost opakované pozitivní autoproti látek proti tyreoidální peroxidáze (antiTPO) u T1D nemocných, u kterých se do 10 let rozvinula subklinická hypotyreóza v 70 %, zatímco u nediabetiků v 25 %.

Téměř všechny publikované údaje o výskytu tyreoidálních autoprotilátek u diabetiků pocházejí z průřezových studií a výrazně se odlišují u různých autorů. Z analýzy velkých souborů, většinou s dobře definovaným trváním diabetu i dobou vzniku diabetu, lze vyvodit některé obecné závěry (1):

Výskyt tyreoidálních autoprotilátek je u diabetiků:

- Typicky vázán na T1D včetně typu LADA a na ženské pohlaví (u dětí > 10 let a dospělých, ženy vs. muži 2–5 : 1).
- Výrazně se zvyšuje s věkem, ve kterém se manifestoval T1D: od 3,7 % u předškolních dětí k 7–29 % v adolescenci. Některé studie provedené u školních dětí uvádějí v době manifestace diabetu typu 1 prevalenci antiTPO v 38 % a více. Tyto nálezy otevřely otázku, zda takto vysoká prevalence je projevem orgánově specifického postižení, nebo zda jde o polyklonální aktivaci imunitního systému v době manifestace autoimunitního diabetu (1, 3). Odpověď přinesou především dlouhodobá sledování.

U dospělých diabetiků typu 1 je výskyt tyreoidálních protilátek uváděn nejčastěji mezi 21–29 %, ale v některých studiích u T1D žen dosahoval až 68 % (2, 4). U diabetiků typu 2 je údajů o výskytu protilátek proti štítné žláze ve srovnání s diabetiky typu 1 podstatně méně. Většina autorů nachází prevalenci v pásmu nediabetické populace (1,7–10,3 %).

Ultrasonografické vyšetření štítné žlázy (USG) je užitečným nástrojem v diagnostice onemocnění štítné žlázy včetně detekce autoimunitního postižení. Je popsána korelace mezi hypoechogenním nálezem v USG obrazu a lymfocytární infiltrací zjištěnou při histologickém vyšetření. U diabetiků do současné doby byly publikovány pouze ojediněle prospektivní studie využívající USG vyšetření. Jejich autoři zjistili vyšší výskyt sonografických projevů autoimunity ve štítné žláze, než byl výskyt protilátek proti štítné žláze. Proto se domnívají, že nález hypoechogenity v USG obrazu představuje diagnostickou metodu s vysokou senzitivitou, ale malou specificitou. Zejména italské studie u nediabetiků zjišťují i prediktivní význam USG nálezu difúzní hypoechogenity pro vývoj hypofunkce štítné žlázy, dokonce převyšující význam pozitivitu tyreoidálních protilátek (přehled v 1). Sami jsme u dospělých diabetiků, u kterých se rozvinula subklinická hypotyreóza do 4 let po manifestaci diabetu, zjišťovali USG projevy autoimunity dříve než pozitivitu protilátek proti štítné žláze. Toto pozorování podporuje význam časného USG vyšetření pro detekci některých forem autoimunitní tyreoiditidy u dospělých diabetiků typu 1 (2).

Naše zkušenosti (2) ukazují, že u dospělých diabetiků s AIT ultrasonograficky vyšetřený volum štítné žlázy při prvním záchytu protilátek proti štítné žláze je převážně normální nebo menší než 25. percentil kontrolních nálezů. Při prvním záchytu protilátek proti štítné žláze jsme rovněž prokazovali u 25 až 60 % nemocných v USG obraze fokální či difúzní hypoechogenní změny. Při diferenciálně – diagnostických rozpácích o biologické povaze zjištěných ložiskových změn je indikováno cytologické vyšetření pomocí FNAB (fine needle aspiration biopsy), nejlépe pod sonografickou kontrolou. Funkce štítné žlázy v době prvního záchytu protilátek proti štítné žláze u dospělých diabetiků je ve většině případů normální, ale u 7–30 % jsme zachycovali hladiny hormonů již v pásmu subklinické hypotyreózy. U fokální formy autoimunitní tyreoiditidy s pozitivitou pouze antiTPO je podle našich zkušeností vývoj hypotyreózy velmi pozvolný, během prvních 4 let cca u 10 %. Tato forma AIT se vyskytuje u nemocných nezávisle na trvání diabetu, nové záchyty jsme pozorovali v soulasu s literaturou nejen v období po manifestaci diabetu, ale i po 10 letech jeho trvání. Podle našich zkušeností není ve výskytu větší rozdíl mezi muži a ženami.

Atrofická forma AIT se vyskytovala převážně u nemocných s pozitivitou obou protilátek (antiTPO, antiTGL), zejména v prvních letech po stanovení diagnózy DM. Její větší klinická závažnost je dána podstatně rychlejším vývojem subklinické hypotyreózy, která se u většiny našich nemocných rozvinula do jednoho roku po prvním záchytu tyreoidálních protilátek, u všech nemocných pak do 4 let. Atrofickou formu tyreoiditidy jsme zjišťovali významně častěji u žen. Téměř u všech pa-

cientů s touto formou AIT můžeme zaznamenat v anamnéze výskyt onemocnění štítné žlázy. Klinický průběh atrofické formy se v typickém případě vyznačuje negativním palpačním nálezem na krku i chyběním dalších lokálních symptomů. Bez cílené pozornosti atrofizující autoimunitní tyreoiditida proto většinou unikne pozornosti. Až rozvíjející se hypotyreóza nutí nemocného, okolí i ošetřujícího lékaře hledat příčinu zvýšené lability diabetu, obvykle se stále výraznější tendencí k hypoglykemiím (5). Odhalení hypotyreózy jako důvodu zhoršení klinického obrazu diabetu může být ale i v této fázi obtížné pro často jen obecnou povahu celkových příznaků imitujících projevy jiného onemocnění či subkompenzovaného diabetu (6).

Ve srovnání s izolovanou formou T1D jsou u nemocných s T1D s asociovanou autoimunitní tyreoiditidou daleko častěji přítomny laboratorní projevy autoimunity i v jiných orgánech či systémech (7, 8). Zda jde o projev polyklonální autoimunitní aktivity nebo projev vývoje klinicky významného autoimunitního onemocnění, je otázkou pro další studie a sledování (3, 7, 8). Zdá se ale, že výskyt protilátek proti buněčným jádřům při manifestaci T1D je spojen s vysokou prediktivitou vývoje tyreoidální autoimunity v prvních 5 letech trvání diabetu u dětí a adolescentů. U T1D a LADA s autoimunitní tyreoiditidou je charakteristická i tendence k dlouhodobé perzistenci vysokých hladin autoprotilátek proti beta buňkám Langerhansových ostrůvků, zejména antiGAD, projevující se i ve fázi úplné inzulinodependence.

Dle většiny autorů se klinický průběh T1D i LADA s autoimunitní tyreoiditidou významně neodlišuje ve srovnání s diabetiky bez tyreoidální autoimunity ani v době manifestace ani v prvních letech jeho trvání. Při dlouhodobém sledování jsme však u nemocných s AIT pozorovali podstatně časnější zánik vlastní sekrece inzulínu (8). Přítomnost tyreoidální autoimunity neovlivňuje podle zatím ojedinělých studií výskyt dlouhodobých diabetických cévních a neurologických komplikací.

Poruchy funkce štítné žlázy, doprovázející pokročilá stadia onemocnění štítné žlázy včetně AIT, průběh diabetu většinou významně zhoršují a komplikují: je dokumentován negativní vliv na účinnost inzulínu (5), aktivitu kontraregulačních hormonů, na metabolickou kompenzaci, na rozvoj orgánových komplikací na základě makroangiopatie a další (přehled v 1). Bez pravidelných a cílených laboratorních vyšetření na přítomnost specifických autoprotilátek a hormonů štítné žlázy se nám jeví v podmínkách běžné diabetologické praxe diagnostika a léčba AIT obtížná. Přítomnost včasné diagnózy autoimunitní tyreoiditidy u T1D nemocného již v preklinickém stadiu je důležitá. Aktivním zavedením režimových opatření, eventuálně farmakologickou intervencí se můžeme pokusit o zpomalení vývoje do klinického stadia, to je vyloučením nadměrného přívodu jodu, nebo se pokusit o izohormonální léčbu ve fázi eufunkční autoimunitní tyreoiditidy.

Názory na léčbu chronické autoimunitní tyreoiditidy, daleko nejčastější tyreopatie u diabetiků, nejsou jednotné. Shoda panuje v tom, že pokud je již přítomná subklinická či manifestní hypotyreóza, je indikována substituční léčba tyroxinem. Podáváme dávku, která zajišťuje normální hladinu TSH a volného tyroxinu v plazmě. Větší dávky tyroxinu vedoucí k supresi TSH jsou podle většiny autorů spojeny s rizikem osteoporózy u žen středního a vyššího věku, zejména s diabetes mellitus 1. typu. Odlišné názory a diskuzi vyvolává otázka, zda podávat tyreoidální hormony v situaci, kdy tyreoiditida není komplikována subklinickou či manifestní hypofunkcí. Část autorů se přiklání pouze k dispenzarizaci těchto pacientů. Jiní doporučují podávat malou dávku tyroxinu (25–50 mikr/den) v rámci tzv. izohormonální terapie, a to zejména při známkách aktivity autoimunitního procesu, to je při pozitivitě tyreoidálních protilátek (antiTPO, anti TGO) a/nebo USG obrazu imunopatie. Předpokládají, že zpětnovazebným mechanismem dojde ke snížení vlastní sekrece a následně funkční zklidnění (tzv. cell rest) vede ke snížení aktivity autoimunitního procesu v postižené žláze a příznivému ovlivnění klinického stavu. Prospektivní studie hodnotící tento přístup ale nejsou k dispozici.

Jako optimální se nám jeví sledovat a léčit diabetes i onemocnění štítné žlázy u stejného nemocného (platí ale i pro jiné endokrinopatie v rámci APS II, zejména Addisonovu chorobu) na pracovišti jediným lékařem (9).

Literatura

1. **Vondra K, Vrbíková J, Dvoráková K.** Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus. *Minerva endocrinologica* 2005; 30(4): 217–236.
2. **Vondra K, Vrbíková J, Šterzl I, Bílek R, Vondrova M, Zamrazil V.** Thyroid autoantibodies and their clinical relevance in young adults with Type-1 diabetes during the first 12- years after DM 1 onset. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(8): 728–732.
3. **Šterzl I, Hrdá P, Matucha P, Vavrejnová V, Vondra K, Zamrazil V.** Polyglandulární aktivace autoimunity jako projev subklinických endokrinopatií. *Čas Lék čes* 2007; 146(3): 256–261.
4. **Barova H, Perusicova J, Hill M, Sterzl I, Vondra K, Masek Z.** Anti-GAD-positive patients with Type 1 diabetes mellitus have higher prevalence of autoimmune thyroiditis than anti GAD-negative patients with Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Physiol Res* 2004; 53(3): 279–286.
5. **Stanicka S, Vondra K, Pelikanova T, Vleck P, Hill M, Zamrazil V.** Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43(7): 715–720.
6. **Zamrazil V, Vondra K.** Štítná žláza a diabetes. *Interní Med* 2007; 9(6): 268–272.
7. **Zamrazil V, Vondra K.** Prevalence of rheumatic manifestations and non-organ specific autoimmunity in patients with autoimmune thyreopathy. *Vnitř Lék* 2010; 56(2): 95–96.
8. **Vondra K, Bendlová B, Šterzl I, Vrbíková J, Zamrazil V.** Diabetes mellitus dospělých diabetiků 1. typu v závislosti na přítomné autoimunitní tyroiditidě vykazuje imunologické, funkční a klinické odlišnosti. *Čas Lék čes* 2007; 146(3): 267–272.
9. **Vondra K.** Autoimunitní polyglandulární syndromy: klinické aspekty. *Vnitř Lék* 2007; 53(7–8): 804–806.

Práce byla k projektu NR 9154-3 IGA MZ ČR.

Abdominální obezita a metabolický syndrom u dospívajících – výsledky studie COPAT (Childhood Obesity Prevalence and Treatment)

Vojtěch Hainer, Hana Zamrazilová
Endokrinologický ústav, Praha

Úvod. Projekt COPAT (Childhood Obesity Prevalence and Treatment) byl řešen Endokrinologickým ústavem v letech 2008–2011 s podporou grantu z Norska prostřednictvím Norského finančního mechanismu. Ke stěžejním úkolům projektu patřily vedle epidemiologické studie u reprezentativního vzorku českých adolescentů i zmapování současných přístupů v diagnostice a léčbě obezity, vyhodnocení účinnosti léčby nadváhy a obezity u dětí a adolescentů a organizování kurzů v pediatričké obezitologii.

S narůstající prevalencí obezity u dětí a dospívajících narůstá i počet jedinců, kteří vykazují rizikovou abdominální obezitu a známky metabolického syndromu. Tito jedinci jsou ohroženi výskytem diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárních onemocnění v mladém věku. Chybějící data o prevalenci abdominální obezity a metabolického syndromu u českých adolescentů v současnosti byla jedním z podnětů k realizaci projektu COPAT.

Cíl. Cílem sdělení je prezentovat výsledky šetření prevalence abdominální obezity a metabolického syndromu u českých adolescentů ve věku 13,0–17,9 let.

Metoda. Do studie byly zařazeny dva soubory: 1. reprezentativní vzorek české populace sestávající z 1533 jedinců (786 dívek a 747 chlapců) náhodně vybraných ze 79 ordinací praktických pediatrů z celé České republiky, 2. soubor 562 jedinců (344 dívek, 218 chlapců) s nadváhou a obezitou (BMI > 90. percentil) z lázeňských zařízení a endokrinologických ambulancí. U všech jedinců byla provedena antropometrická, nutriční, psychobehaviourální, biochemická a hormonální vyšetření. K definici abdominální obezity a metabolického syndromu byla použita kritéria International Diabetes Federation (IDF). Data byla statisticky zpracována pomocí software NCSS2004 (Kaysville, Utah, USA) a Microsoft Excel 2007.

Výsledky a diskuze. V populačním vzorku má nadváhu či obezitu 24 % dívek a 29,7 % chlapců. Alarmující je vysoká prevalence abdominální obezity u reprezentativního vzorku českých adolescentů: 8,7 % u dívek a 10,8 % u chlapců. Podstatná část sledovaných adolescentů s nadváhou a obezitou vykazuje abdominální distribuci tuku: 79,4 % dívek a 92,5 % chlapců. Prevalence metabolického syndromu v reprezentativním vzorku českých adolescentů je 3,7 % (1,9 % u dívek a 5,5 % u chlapců) a je srovnatelná s některými zahraničními daty, nicméně je podstatně nižší než u adolescentů v Itálii či Saudské Arábii, kde dosahuje 11 %, resp. 9,4 %. Zvýšenou pozornost je třeba věnovat obézním adolescentům, u nichž se metabolický syndrom vyskytuje v 19 %, přičemž prevalence metabolického syndromu u obézních chlapců je dvakrát tak vyšší než u obézních dívek (27 % vs. 13,6 %).

Závěr. Studie COPAT zjistila vysokou prevalenci rizikové abdominální obezity v reprezentativním vzorku českých adolescentů a častý výskyt metabolického syndromu u obézních dospívajících, zejména u chlapců. To vyžaduje zvýšenou pozornost nejen pediatrů, ale celé společnosti, která by měla podniknout nezbytné kroky jak v časně diagnostice a léčbě, tak i v prevenci těchto zdravotních rizik. U dospívajících je třeba pravidelně vyšetřovat obvod pasu jako ukazatel rizikové abdominální obezity, aby se adekvátní intervencí předešlo rozvoji metabolického syndromu.

Podpořeno grantem z Norska prostřednictvím Norského finančního mechanismu (CZ 0123) a grantem 7F08077 z MŠMT.

Prevalence trombofilních mutací FV Leiden, protrombinu G20210A a PAI-1 4G/5G a jejich vzájemných kombinací v souboru 1450 zdravých osob středního věku v regionu Praha a střední Čechy (výsledky real-time PCR analýzy FRET)

¹Jan Kvasnička, ¹Jaroslava Hájková, ¹Petra Bobčíková, ¹Tomáš Kvasnička, ²Daniela Dušková, ²Šárka Poletínová, ²Veronika Kieferová

¹Univerzita Karlova v Praze, Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky, Trombotické centrum a Centrální hematologické laboratoře

²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Fakultní transfúzní oddělení VFN

SOUHRN

Východisko. Faktor V Leiden (G1691A) či mutace genu pro protrombin FII G20210A jsou nezávislé rizikové faktory žilní trombózy a kombinovaný výskyt genotypu 4G/4G PAI-1 ještě toto riziko zvyšuje.

Cíl. Primárním cílem bylo zjistit frekvenci minoritních alel a genotypů FVL, FII G20210A a PAI-1 4G/5G u zdravých osob kavkazské rasy v Praze a v regionu středních Čech. Druhotným cílem bylo zjistit výskyt jejich vzájemných kombinací.

Metody. Genotypizace byla provedena u 1450 zdravých osob (dárců krve, 981 mužů a 469 žen) pomocí robotické izolace DNA a následnou amplifikací PCR s analýzou křivky tání (Light Cycler 480 System, Roche).

Výsledky. Frekvence minoritních alel mutací FV Leiden a FII G20210A byla 4,5 %, respektive 1,3 %. Frekvence alely 4G PAI-1 byla 55,9 %. Frekvence genotypů byly: GG 91,10 %, GA 8,83 % a AA 0,07 % pro FV Leiden; GG 97,38 %, GA 2,55 % a AA 0,07 % pro FII G20210A a 4G/4G 30,69 %, 4G/5G 50,34 % a 5G/5G 18,97 % pro PAI-1. U obou pohlaví se tyto frekvence nelišily. Kombinace heterozygotní mutace FII s heterozygotní mutací FV Leiden se vyskytovala v 0,14 %. Kombinace genotypu PAI-1 4G/4G s heterozygotní mutací FV Leiden se vyskytovala v 2,83 % a s heterozygotní mutací FII v 0,62 %.

Závěry. Zjištěné frekvence genotypů a alel potvrzují relativně vysokou prevalenci hereditárních trombofilii v České republice.

Klíčová slova: FV Leiden, FII G20210A, PAI-1 4G/5G, genotyp, alely, prevalence.

SUMMARY

Kvasnička J, Hájková J, Bobčíková P, Kvasnička T, Dušková D, Poletínová Š, Kieferová V. Prevalence of thrombophilic mutations of FV Leiden, prothrombin G20210A and PAI-1 4G/5G and their combinations in a group of 1,450 healthy middle-aged individuals in the Prague and Central Bohemian regions (results of FRET real-time PCR assay)

Background. Factor V Leiden (G1691A) and prothrombin gene (FII G20210A) mutations are independent risk factors of venous thrombosis and this risk is further increased by the combined genotype 4G/4G PAI-1.

Aim. The primary objective was to identify the frequency of mutations of minor alleles and genotypes of FVL, FII G20210A and PAI-1 4G/5G in healthy Caucasians in the Prague and Central Bohemia regions. The secondary objective was to identify the occurrence of their mutual combinations.

Method. Genotyping was performed in 1,450 healthy individuals (blood donors, 981 men and 469 women) using robotic DNA isolation and subsequent PCR and melting curve analysis (Light Cycler 480 System, Roche).

Results. The minor allele frequencies in FV Leiden and FII G20210A mutations were 4.5 % and 1.3% respectively. The frequency of the 4G PAI-1 allele was 55.9%. The genotype frequencies were as follows: GG 91.10%, GA 8.83% and AA 0.07% for FV Leiden; GG 97.38%, GA 2.55% and AA 0.07% for FII G20210A and 4G/4G 30.69%, 4G/5G 50.34% and 5G/5G 18.97% for PAI-1. No differences in these frequencies were found between the genders. The occurrence of the combined heterozygous FII and heterozygous FV Leiden mutations was 0.14%. The PAI-1 4G/4G genotype was combined with the heterozygous FV Leiden mutation in 2.83% of cases and with the heterozygous FII mutation in 0.62% of cases.

Conclusions. The found frequencies of genotypes and alleles confirm a relatively high prevalence of hereditary thrombophilia in the Czech Republic.

Key words: FV Leiden, FII G20210A, PAI-1 4G/5G, genotype, alleles, prevalence. Kv.

Čas Lék čes 2012; 151: 76-82

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
Centrální hematologické laboratoře VFN
Karlovo náměstí 32, 128 00 Praha 2
fax: +420 224 966 414, e-mail: kvasnicka.jan@vfn.cz

ÚVOD

V Evropě v současné době umírá stále asi 500 000 osob ročně na komplikace tromboembolické nemoci (TEN) přesto, že se jedná o onemocnění, kterému již lze zabránit vhodnou profylaxí. Také incidence tohoto onemocnění je stále vysoká. Během 1 roku dochází k výskytu 148 případů žilní trombózy a 95 případů plicní embolie v přepočtu na každých 100 000 obyvatel (1). Vysoký výskyt TEN dokládají i další velké epidemiologické studie (2, 3) a tento nepříznivý stav se příliš nemění (4).

V České republice s 10,5 miliony obyvatel zatím nemáme k dispozici přesná statistická čísla a vycházíme proto z kvalifikovaných odhadů Puchmayera s Roztočillem (5) a Chocholey (6), kteří uvádějí, že ročně je zde diagnostikováno asi 15 000 až 25 000 případů žilní trombózy.

Dnes již není pochyb, že se v etiopatogenezi TEN neuplatňuje jen jeden faktor, ale že se jedná o onemocnění multifaktoriální (7). Jde o interakci mezi různými environmentálními faktory (jako je trauma, hormonální léčba, gravidita aj.) a vlivy genetickými (8). Při určení výše rizika vzniku žilního tromboembolismu spojeného s výskytem genetických mutací lze vycházet z výsledků zatím nejrozsáhlejší meta-analytické studie Gohila et al. (9). Zahrnuje výsledky 173 studií provedených celkem u 22 000 nemocných s TEN a u 37 000 kontrolních osob, ve kterých bylo vyšetřováno 28 polymorfismů 21 genů spojovaných s trombofilii. Riziko vzniku TEN je zde vyhodnoceno na základě výpočtu O.R. (poměr šancí, angl. odds ratio) a tzv. populačního atributivního rizika P.A.R. (population attributable risk), které jsou považovány za nejhodnější ukazatele (10) rizika vzniku onemocnění v populaci. Pro osoby evropského původu zde byla zjištěna pro heterozygotní mutaci FV Leiden G1691A (dále FVL) hodnota O.R. ve výši 4,93 a hodnota P.A.R. 17,0 %. Pro homozygoty FVL bylo stanoveno O.R. 9,6. Pro osoby s heterozygotní mutací genu pro protrombin G20210A (dále mFII) bylo vypočteno O.R. ve výši 3,7 a hodnota P.A.R. 6,2 %. Ze sledovaných 28 polymorfismů splňoval kritérium středně vysokého rizika TEN, to je O.R. > 1,5 (11, 12), vedle FVL a mFII ještě polymorfismus genu inhibitoru aktivátoru plazminogenu PAI-1 4G/5G s O.R. 1,62 a hodnotou P.A.R. 30,1 %.

Vyšší riziko vzniku TEN než FVL, mFII nebo PAI-1 4G vyvolává sice dědičný výskyt deficitu nebo dysfunkce přirozených inhibitorů koagulační antitrombinu (AT), proteinu C (PC) a proteinu S (PS) (7–20x), ale jejich prevalence je v populaci velmi nízká (dohromady jen asi 1 %) (13). Navíc se tyto trombofilní stavy vyskytují jen mezi členy určitých rodin. To pak spolu s velkým množstvím již zjištěných polymorfismů v genech AT, PC a PS (řádově stovky) limituje význam jejich genetického stanovení pro epidemiologické účely (14). Prevalence těchto trombofilních stavů se proto určuje jen na základě stanovení aktivity nebo koncentrace antigenu AT, PC nebo PS.

Cílem naší studie bylo zjistit frekvenci genotypů a alel trombofilních mutací spojených s klinicky významným rizikem vzniku TEN (OR > 1,5) v naší populaci u zdravých osob středního věku 18–60 let. Z té by pak již bylo možné vycházet při hledání optimální strategie zaměřené na snížení incidence TEN u rizikových skupin obyvatelstva. Vybrány byly tyto tři polymorfismy – FV Leiden G1691A, protrombin G20210A a PAI-1 4G/5G.

Ke vzniku mutace FV Leiden vede bodová mutace genu koagulačního faktoru V, který je umístěn na 1. chromozomu v oblasti 1q23. V jeho 10. exonu v pozici 1691 zde dochází k záměně nukleotidu guaninu G za adenin A (G1691A, rs6025). Ta pak při syntéze proteinu F5 způsobí záměnu aminokyseliny arginin (R) za glutamin (Q) v pozici 506 (FV: Q506) (15). Podle místa objevu je tato mutace nazvána FV Leiden. Způsobí, že aktivovaný FV Leiden je rezistentní vůči proteolytickému štěpení aktivovaným PC. Po vytvoření trombinu a aktivaci PC pak nedojde k účinné zpětné vazebné inhibici koagulačního procesu a tvorba trombinu proto dále částečně přetrvává (jedná se o tzv. APC rezistenci). K hyperkoagulaci

prispívá i to, že FV Leiden není na rozdíl od fyziologického FV způsobit podílet se s dalším přirozeným inhibitorem koagulace PS i na inaktivaci aktivovaného FVIII^a.

Mutace G20210A genu protrombinu, který je lokalizován na 11. chromozomu v oblasti 11p11-q12, je opět bodovou mutací se záměnou nukleotidu guaninu G za adenin A v pozici 20210 (FII G20210A, rs1799963) v nepřekládané oblasti 3' konce, která je spojena s poruchou kontroly translace mRNA a tvorbou většího množství funkčního protrombinu (> 1,15 U/ml) (16,17).

Polymorfismus genu PAI-1 (synonymum serpin E1) 4G/5G (-675 4G/5G, rs1799889) souvisí s delecí nebo insercí guaninu G v pozici -675 v promotorové oblasti genu PAI-1, který je lokalizován v oblasti chromozomu 7q21.3-q22. Alela 4G (s delecí guaninu) vede ke zvýšenému přepisu genu PAI-1, protože ztrácí represorovou funkci, a tím i ke zvýšení produkce inhibitoru aktivátoru plazminogenu typu 1 (PAI-1). Alela 5G (s insercí guaninu) naopak represorovou funkci plní. Osoby s genotypem 4G/4G pak mají hladinu plazmatického PAI-1 o 25 % vyšší než homozygoti s genotypem 5G/5G a při zátěži u nich dochází k vyšší inhibici aktivity aktivátoru plazminogenu, a tím i ke snížení fibrinolýzy, což souvisí s následnou trombofilii (18).

Tab. 1. Základní charakteristiky studované populace

Charakteristika	
Evropský původ – počet jedinců (%)	1450 (100)
Věk, roky	
průměr (SD)	34,9 (9,5)
medián	33,0
mezikvartilové rozpětí	28,0–40,0
Tělesná hmotnost, kg	
průměr (SD)	80,0 (14,2)
medián	80,0
mezikvartilové rozpětí	70,0–89,0
Výška, cm	
průměr (SD)	177,2 (8,9)
medián	178,0
mezikvartilové rozpětí	170,0–183,0
Index tělesné hmotnosti (BMI), kg/m²	
průměr (SD)	25,5 (3,7)
medián	25,1
mezikvartilové rozpětí	22,9–27,7
Muži – počet jedinců (%)	981 (67,7)
Ženy – počet jedinců (%)	469 (32,3)
Systolický krevní tlak, mm Hg	
průměr (SD)	119,1 (10,9)
medián	120,0
mezikvartilové rozpětí	110,0–130,0
Diastolický krevní tlak, mm Hg	
průměr (SD)	75,4 (8,6)
medián	70,0
mezikvartilové rozpětí	70,0–80,0
Krevní skupina – počet jedinců (%)	
A	578 (40,2)
B	260 (18,1)
AB	105 (7,3)
0	495 (34,4)
Kouření – počet jedinců (%)	
kuřák	276 (19,0)
exkuřák	22 (1,5)
nekuřák	1152 (79,5)

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Výběr souboru zdravých osob ve věku 18–60 let

Do studie bylo náhodným výběrem zařazeno celkem 1450 anonymních dárců krve z fakultního transfuzního oddělení Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Vyšetření bylo provedeno v rámci studie VZ MZO VFN 2005 Diagnostika a léčba geneticky podmíněných poruch II schválené etickou komisí 1. lékařské fakulty UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Všichni byli evropského původu a pocházeli z oblasti města Prahy nebo Středočeského kraje České republiky. Další demografické údaje o této kohortě jsou uvedeny v tabulce 1.

Genetické testy

Vyšetření polymorfismů

Genomová DNA (deoxyribonukleová kyselina) byla extrahována z leukocytů periferní krve a izolována pomocí MagNA Pure LC Nucleic Acid Extraction system™ se soupravou MagNA Pure DNA Isolation Kit I™ (vše Roche Diagnostics, Mannheim, Německo) podle návodu výrobce. Vstupní a výstupní objemy vzorku byly nastaveny na 100 ml. DNA byla izolována podle protokolu MagNA Pure High-Performance DNA Extraction™.

Sledované mutace byly stanoveny pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) následované analýzou křivky tání se specifickými fluorescenčně značenými hybridizačními sondami v procesu FRET (fluorescence resonance energy transfer). Vyšetření bylo provedeno na přístroji LightCycler® 480 System s použitím kitů LC® 480 Genotyping Master (vše Roche Diagnostics, Mannheim, Německo) podle instrukcí výrobce.

Sekvenčně specifické primery a fluorescenčně značené sondy byly navrženy ve spolupráci s firmou TIB MOLBIOL (Berlín, Německo), kde byly také na zakázku připraveny. Primery byly použity v 0,4 μM koncentraci a fluorescenční sondy v 0,1 μM , resp. 0,3 μM koncentraci. Reakce proběhla v prostředí Mg^{2+} kationtů. V tabulce 2 jsou uvedeny sekvence použitých primerů a sond a v tabulce 3 jsou uvedeny parametry provedených PCR. Všechna tato vyšetření byla provedena v molekulárně biologické laboratoři Trombotického centra VFN v Praze a splňují kritéria spolehlivosti při pravidelné externí kontrole prováděné institucí INSTAND (Düsseldorf, Německo).

Statistické testy

Ke stanovení odchylky od Hardy-Weinbergova zákona ($p > 0,05$) byl použit χ^2 -test. Vzhledem k nízkému procentnímu zastoupení homozygotních mutací jsme použili přesnější variantu – exact test – ke stanovení HWE pro rozložení polymorfismů FV Leiden a FII G20210A. Interval 95% spolehlivosti byl kalkulován metodou dle Walda. Rozdíly mezi zastoupením genotypů a frekvencí alel mezi muži a ženami byly vyhodnoceny opět χ^2 -testem.

K výpočtu byl použit statistický program SAS, verze 9.2 (SAS Institute, NC, USA) s genetickým souborem.

VÝSLEDKY

Určené genotypy a frekvence alel FVL, mFII a PAI-1 4G/5G v celém souboru a poté zvlášť u žen a mužů jsou uvedeny v tabulkách 4, 5 a 6. Všechny splňovaly požadavky Hardy-Wein-

Tab. 2. Použité primery a sondy

Faktor V Leiden		
Primery	FVR	5'- TgCCCAGTgCTTAACAAGACCA – 3'
	FVL	5'- CTTgAAggAAATgCCCCATTA – 3'
Sondy	Sensor wt	5'- ggCgAggAATACAggTAT-FL – 3'
	FV Anchor	5'- LCRRed640-TgTCCTTgAAgTAACCTTTCAgAAATTCTg-PH –3
Faktor II G20210A		
Primery	F2F	5'- CCgCTggTATCAAATggg – 3'
	F2R	5'- CCAgTAgTATTACTggCTCTTCCTg – 3'
Sondy	F2 wt	5'- CTCAGCgAgCCTCAATg-FL – 3'
	F2 640	5'- LCRRed640- TCCCAgTgCTATTCATgggC -PH –3'
PAI-1 4G/5G		
Primery	PAI-1 F	5'-AgCCAgACAAGTTgTTgACAC-3'
	PAI-1 R	5'- CAgAggACTCTTggTCTTTCCC-3'
Sondy	PAI-1 Probe	5'- TgACTCCCCACgTgTCC-FL – 3'
	PAI-1 Anchor	5'- LCRRed640-CCTgCTACCgAggAAgTgg -PH –3'

Tab. 3. Parametry PCR reakce

	Faktor V Leiden	Faktor II G20210A	PAI-1 4G/5G
Denaturace	30 s 95 °C	30 s 95 °C	45 s 95 °C
Amplifikace – 45 cyklů	0 s 95 °C 10 s 55 °C 10 s 72 °C	0 s 95 °C 10 s 55 °C 5 s 72 °C	0 s 95 °C 10 s 57 °C 7 s 72 °C
Analýza křivek tání	0 s 95 °C 60 s 40 °C 0,1 °C/s na 75 °C	60 s 95 °C 30 s 55 °C 30 s 45 °C 120 s 40 °C 0,1 °C/s na 70 °C	0 s 95 °C 60 s 45 °C 0,1 °C/s na 75 °C
Chlazení	40 °C	40 °C	40 °C

Tab. 4. Frekvence genotypů a alel ve sledované české populaci

Chromozom	Gen	SNP	dbSNP ID	Genotyp (%) (n = 1450)			Riziková alela	Frekvence alel (95% limit spolehlivosti)		HWE
				GG	GA	AA		p	q	
1q23	F5 (Leiden)	G1691A	rs6025	GG 91,10	GA 8,83	AA 0,07	A	G = 0,955 (0,947–0,962)	A = 0,045 (0,038–0,053)	P = 0,3525
11p11-12q	F2	G20210A	rs1799963	GG 97,38	GA 2,55	AA 0,07	A	G = 0,987 (0,982–0,991)	A = 0,013 (0,009–0,018)	P = 0,2289
7q21.3-q22	SERPIN E1	4G/5G	rs1799889	5G5G 18,97	5G4G 50,34	4G4G 30,69	4G	4G = 0,559 (0,541–0,576)	5G = 0,441 (0,424–0,459)	P = 0,4255

Tab. 5. Frekvence genotypů a alel ve sledované české populaci (muži)

Muži								
Gen	SNP	dbSNP ID	Genotyp (%) (n = 981)			Frekvence alel (95% limit spolehlivosti)		HWE
			GG	GA	AA	pp	q	
F5 (Leiden)	G1691A	rs6025	GG 91,03	GA 8,87	AA 0,10	G = 0,955 (0,945–0,964)	A = 0,045 (0,036–0,055)	P = 0,7119
F2	G20210A	rs1799963	GG 97,45	GA 2,55	AA 0,00	G = 0,987 (0,982–0,992)	A = 0,013 (0,008–0,018)	P = 1,0000
SERPINE1	4G/5G	rs1799889	5G5G 18,86	5G4G 50,36	4G4G 30,78	4G = 0,560 (0,541–0,581)	5G = 0,440 (0,420–0,459)	P = 0,4973

Tab. 6. Frekvence genotypů a alel ve sledované české populaci (ženy)

Ženy								
Gen	SNP	dbSNP ID	Genotyp (%) (n = 469)			Frekvence alel (95% limit spolehlivosti)		HWE
			GG	GA	AA	p	q	
F5 (Leiden)	G1691A	rs6025	GG 91,26	GA 8,74	AA 0,00	G = 0,956 (0,942–0,968)	A = 0,044 (0,032–0,058)	P = 1,0000
F2	G20210A	rs1799963	GG 97,23	GA 2,56	AA 0,21	G = 0,985 (0,977–0,993)	A = 0,015 (0,008–0,024)	P = 0,0953
SERPINE1	4G/5G	rs1799889	5G5G 19,19	5G4G 50,32	4G4G 30,49	4G = 0,557 (0,521–0,590)	5G = 0,444 (0,410–0,479)	P = 0,6742

Tab. 7. Prevalence kombinací sledovaných mutací

Mutace – kombinace	Počet		% (n = 1450)	
FVL + FII G20210A	celkem	2	0,14	
	muži	2	0,14	
	ženy	0	0	
Mutace – kombinace	Počet		% (n = 1450)	Podíl z FVL pozitivních %
FVL + PAI-1 4G/4G	celkem	41	2,83	31,78 (n = 129)
	muži	26	1,79	29,55 (n = 88)
	ženy	15	1,03	36,59 (n = 41)
Mutace – kombinace	Počet		% (n = 1450)	Podíl z FII G20210A pozitivních %
FII G20210A + PAI-1 4G/4G	celkem	9	0,62	23,68 (n = 38)
	muži	6	0,41	24,00 (n = 25)
	ženy	3	0,21	23,08 (n = 13)

Pozn.: Symboly genů, rs čísla, SNP typy a čísla chromozomů vycházejí z National Center for Biotechnology Information build 37.1.

bergovy rovnováhy. V tabulce 7 jsou pak uvedeny prevalence kombinací sledovaných mutací.

DISKUZE

Je již známo, že o prevalenci mutace FVL a mutace FII G20210A rozhoduje především etnický původ zkoumané

populace. V rozsáhlé epidemiologické studii provedené ve Spojených státech amerických byl heterozygotní výskyt mutace FVL zjištěn u osob evropského původu v 5,27 %, u osob latinsko-amerického původu v 2,21 %, u amerických černochů v 1,23 %, u osob indiánského původu v 1,25 % a jen 0,45 % u osob asijského původu. Podobně nízký, respektive nulový, byl u neevropské populace zjištěn i výskyt mutace FII G 20210A (19).

To, že se obě mutace vyskytují převážně jen u kavkazské

rasy, dokumentují výsledky i další studie zaměřené již na celosvětový průzkum jejich výskytu (20). Například v Japonsku se tyto mutace nevyskytují vůbec – ani u zdravých osob ani u nemocných s žilní trombozou (21).

Předpokládá se proto, že obě trombofilní mutace vznikly v Evropě přibližně před více než 20 000 až 24 000 lety (22). Pro své nositele představovaly svým způsobem určité výhody. Chrání například před vyšším krvácením při porodu (23) a snad i proti infekcím (24).

V evropské populaci kolísá výskyt heterozygotů FVL mezi 2–15 % (25, 26) a FII G20210A mezi 1–5 % (27). V různých regionech Evropy jsou tedy nacházeny poměrně velké rozdíly patrně díky migraci obyvatel v mladší době kameně a poté. Například ve Francii s průměrnou prevalencí heterozygotů FVL 3,84 % je vyšší výskyt této mutace na severu a východě proti jihu a západu země (28). Velmi nízký je třeba výskyt FVL v Baskicku (29), kde k migraci v neolitu nedošlo, a také v oblasti Nimes na jihu Francie (30) s migrací obyvatel z Afriky. Jsou však výjimky. V jižní Itálii byla zase nalezena poměrně vysoká prevalence heterozygotů FVL a FII G20210A – 9,5 %, resp. 5,7 % (31). Zde je zase předpokládána migrace z jiných oblastí kolem Středozemního moře.

Ve Slovenské republice, se kterou tvořila Česká republika do roku 1993 jeden stát, a kde lze předpokládat podobné složení populace slovanského původu, je udávána prevalence asi 4 % heterozygotů FVL (32). V Německu byla zjištěna prevalence heterozygotů FVL 7,8 % a heterozygotů FII G20210A 3,5 % (33). Je zde však potřeba počítat s nerovnoměrným geografickým výskytem FVL v ose sever – jih, s vyšším počtem FVL na jihu. Například heterozygotů FVL je v Bavorsku nalézáno 7,8 %, v Drážďanech jen 3,0 % (34, 35).

Pokud zvolíme z epidemiologického hlediska vhodnější ukazatel – to je frekvenci mutovaných alel, ta se v okolních státech pohybuje mezi 1,6–4 %, pokud se jedná o FVL, resp. alelu F5 1691A, a kolem 1 % pro frekvenci mutace FII, resp. alely F2 20210A. V Polsku byla u novorozenců zjištěna frekvenci alely F5 1691A ve 2,2 % a u zdravých osob středního věku v 1,6 % (36). V Německu je zjištěna frekvence alely F5 1691A 3,9 % a mutace F2 20210A 1,8 % (33). Stejně frekvence byly zjištěny i v sousedním Rakousku – 3,9% výskyt alely F5 A1691 a 1,8% výskyt alely F2 20210A (37).

V České republice byly zatím publikovány nálezy prevalence nosičství jednotlivých hlavních trombofilních mutací u zdravých osob až na výjimky v poměrně malých souborech do 500 jedinců. Většinou nejsou také uváděny údaje o provedení testu Hardy-Weinbergovy rovnováhy. První údaje o prevalenci mutace FVL ve zdravé populaci dárců krve uvádí v roce 1998 Matýšková et al. (38). V souboru 244 dárců krve z Prahy bylo nalezeno 6,5 % heterozygotů FVL, z toho mezi ženami 8,2 % heterozygotů a mezi muži 4,92 % (frekvence mutované alely 4,1 %). Nepřímé údaje o prevalenci mutace FVL ve Východočeském kraji pak o rok později uvádí i Dulíček et al. (39). Publikuje 1,6% výskyt rezistence na aktivovaný protein C (APC-R) určený v roce 1996 koagulačním testem v souboru 500 zdravých osob – dárců krve – s tím, že u nosičů FVL se APC-R vyskytuje v 90 %. Tento údaj o možné prevalenci FVL ve východních Čechách je tedy v porovnání s výše uvedeným údajem o výskytu FVL poměrně nízký. V roce 1999 jsou Hrachovinovou et al. (40) uvedeny i první údaje o zastoupení mutace FII G20210A v české populaci – 3,4 % heterozygotů. V roce 2000 Paseka et al. (41) publikuje údaj o 6,5% prevalenci FVL, nyní v souboru 448 žen užívajících hormonální kontracepci. Další údaje o frekvenci heterozygotů FVL a FII G20210A publikuje v roce 2005 Raušová et al. (42). V neselektované populaci českých novorozenců z oblasti Praha a Středočeský kraj nachází v 5 % mutaci FVL a v 1,5 % mutaci FII G20210A.

Výskyt homozygotní mutace PAI-1 4G/4G je v evropské populaci poměrně velmi rozšířen. Například v Německu je distribuce homozygotů 4G/4G 29,4 %, heterozygotů 4G/5G

48,2 % a „wild type“ genotypu 5G/5G 22,3 % s frekvencí variantní alely 4G ve výši až 57,6 % (33). Dle Asselbergse et al. (43) je zde rozdíl v zastoupení genotypů podle pohlaví. Vyšší prevalenci genotypu 4G/4G nacházejí u žen (28,1 %) než u mužů (18 %). Údaje o prevalenci polymorfismu PAI-1 v Čechách byly zatím uvedeny ve dvou studiích. V roce 2002 Bucuková et al. (44) uvádějí ve skupině zdravých osob frekvenci genotypů PAI-1 4G/4G 28,5 %, PAI-1 4G/5G 44,6 % a PAI-1 5G/5G 26,9 %. Jejich studie však byla zaměřena na zjištění vztahu výskytu variantního polymorfismu 4G/4G s alergií, který zde potvrdili. Tato asociace se zatím nejasným vysvětlením mechanismu účinku PAI-1 v etiologii alergických chorob byla popsána i v dalších studiích (45, 46). Další údaje o prevalenci genotypů PAI-1 u zdravých osob v České republice publikují v roce 2010 Hubáček et al. (47). U mužů (n 1191) nacházejí zastoupení varianty 4G/4G v 29,7 %, heterozygotů bylo 49,7 % a genotyp 5G/5G se vyskytoval ve 20,6 %. U žen (n 1368) zjišťují zastoupení variantního polymorfismu 4G/4G ve 31,8 %, heterozygotů 4G/5G bylo 46,6 % a v 21,6 % zjištěli genotyp 5G/5G. Frekvence u žen ale nespĺňovaly požadavek Hardyho-Weinbergovy rovnováhy ($p = 0,03$). Tato studie byla provedena za účelem zjištění asociace polymorfismu PAI-1 s výskytem akutního koronárního syndromu, kterou však nepotvrdila.

Z našich výsledků vyplývá, že prevalence jak mutace FVL, tak i mFII a PAI-1 se u zdravých osob v regionu Praha a střední Čechy příliš neliší od údajů citovaných výše, jak v Čechách, tak i v sousedním Německu a Rakousku, s výjimkou údajů o prevalenci FVL, resp. výskytu rezistence vůči aktivovanému proteinu C ve východních Čechách. Na Slovensku se však zdá být prevalence FVL poněkud nižší, podobně je tomu i v Polsku. Nižší prevalence FVL v populaci zdravých osob – 3,5 % heterozygotů – byla zjištěna směrem dále na východ – na Ukrajině (48). Zda tyto údaje souvisí s hypotézou o vzniku, a proto vyšší akumulaci nosičů FVL ve střední Evropě (49), však zatím nelze potvrdit. Nejvyšší zastoupení heterozygotů FVL bylo totiž zjištěno v jižním Švédsku (11 %) (26) a v Libanonu (14,2 %), dále v Sýrii (13,6 %), na Kypru (13,4 %) a v Jordánsku (12,3 %) (50).

Klinický význam mutací FVL a FII G20210A v etiopatogenezi TEN, popřípadě trombotických komplikací v graviditě, byl již opakovaně potvrzen (51) a není o tom sporu. Zatím však nebyla nalezena shoda o vlivu těchto mutací, a to i v homozygotním nebo kombinovaném výskytu při rekurenci TEN, včetně doporučení k dlouhodobé antikoagulační léčbě po prodělané TEN u homozygotů nebo v případě nálezů kombinovaného výskytu FVL a mutace FII G20210A (52–55). Patrně je při určení výše rizika opakování TEN třeba vycházet z nálezů dalších rizikových faktorů včetně rodinné anamnézy, pohlaví (u mužů je riziko rekurence vyšší), zda se jednalo o plícní embolii anebo dle výše hladiny D-dimeru. Zkouší se i skórovací model (56), který tato rizika vyhodnocuje a stanovuje pravděpodobnost rekurence TEN.

Alela 4G je spojena s vyšší hladinou inhibitoru aktivátoru plazminogenu PAI-1, tedy s nižší fibrinolytickou odpovědí, což zvyšuje riziko vzniku intravaskulární trombozy v žilním, ale i v arteriálním systému (57, 58). Působí však spíše jako další přídavný faktor jiných vrozených trombofilií, které v jejich protrombogenním účinku podporuje (59, 60). Selhání spontánní trombolýzy po vzniku žilní trombozy a její rezistence u nosičů alely 4G je nyní nazýváno jako syndrom PAI-1/4G (61). Inhibitor aktivátoru plazminogenu PAI-1 je však proteinem akutní fáze a jeho syntéza v játrech, endotelu nebo v tukové tkáni závisí mimo vlivu uvedené mutace i na aktivitě celé řady hormonů jako inzulínu, glukokortikoidů a katecholaminů, aktivitě zánětlivých cytokinů IL-1 beta, TNF-alfa nebo IL-6, či na denní době nebo léčbě statiny (62). Z těchto důvodů a pro poměrně nízké riziko vzniku TEN (O.R. 1,62), jak bylo uvedeno výše, se zatím genetické vyšetření polymorfismu PAI-1 4G/5G v praxi neprovádí. V konsenzu pěti odborných společností (63) k provádění genetických vyšetření pro určení rizika vzniku TEN je v České republice doporučeno v indikovaných situa-

cích provádět v praxi pouze vyšetření trombofilních mutací FVL a FII G20210A.

Z vědeckého hlediska je však zajímavé, že všechny tři mutace, FV Leiden, mutace FII G20210A i PAI-1 4G, jsou též spojovány s výskytem aterosklerotických komplikací v koronárních tepnách (64). Sumární výše O.R. zjištěná na základě poolované studie výsledků 32 metaanalýz 965 individuálních studií uvedených v databázi epidemiologie lidského genomu (HuGE) není sice velká, ale je statisticky významná, a vede tedy i k přehodnocení stávajících představ o jejich výlučné roli v patogenezi žilní TEN. Pro mutaci F2 G20210A bylo vypočteno sumární O.R. 1,31, pro mutaci FVL O.R. 1,17 a pro variantu PAI-1 4G O.R. 1,06. Navíc byla nyní nalezena souvislost i s vyšším výskytem ischemického iktu (65). Z tohoto hlediska se tedy jedná při výše určené vyšší prevalenci FVL, mutace FII G20210A a PAI-1 4G/4G v naší populaci o další důležitý poznatek pro výzkum v epidemiologii těchto závažných chorob.

Zkratky

APC-R	– aktivovaný protein C
dbSNP	– databáze SNP
F2	– koagulační faktor II, protrombin
F5	– koagulační faktor V
FVL	– V Leiden faktor
HWE	– Hardy-Weinbergovo equilibrium
O.R.	– odds ratio (poměr šancí)
p	– frekvence „major“ alely
P.A.R.	– population attributable risk (populační atributivní riziko)
PCR	– polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)
q	– frekvence „minor“ alely
rs	– reference SNP ID
SERPIN E1	– serpin peptidase inhibitor, clade E (inhibitor aktivátoru plazminogenu (PAI-1))
SNP	– single nucleotide polymorphism
TEN	– tromboembolická nemoc

LITERATURA

- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756–764.
- Oger E et al. EPI-GETBO Study Group. Incidence of venous thromboembolism: A community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000; 83: 657–660.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(Suppl 1): 4–8.
- Silverstein MD, Heit J, Mohr DN, Petterson T M, O'Fallon M, Melton J. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585–593.
- Puchmayer V, Roztočil K. *Praktická angiologie*. Praha: Triton 2000; s. 191.
- Chochola M, Vařejka P, Staněk F, et al. Novinky v diagnostice a léčbě hluboké žilní trombózy dolních končetin. *Čas Lék čes* 2000; 139: 583.
- Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167–1173.
- Margaglione M, Grandone E. Population genetics of venous thromboembolism. A narrative review. *Thromb Haemostas* 2011; 105: 221–231.
- Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls. *Thromb Haemost* 2009; 102: 360–370.
- Šimon J, Rosolová H, Mayer O jr. *Základy epidemiologie kardiiovaskulárních chorob*. *Cor Vasa* 2008; 50: 87–93.
- Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood* 2008; 112: 19–27.
- Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemostas* 2009; 7(Suppl 1): 301–304.
- Bertina RM, Rosendaal FR. Venous thrombosis – the interaction of genes and environment. *N Engl J Med* 1998; 338: 1840–1841.
- van Boven HH, Vandenbroucke JP, Briët E, Rosendaal FR. Gene-gene and gene-environment interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. *Blood* 1999; 94: 2590–2594.
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64–67.
- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698–3703.
- Gehring NH, Frede U, Neu-Yilik G, Hundsdoerfer P, Vetter B, Hentze MW, Kulozik AE. Increased efficiency of mRNA 3-prime end formation: a new genetic mechanism contributing to hereditary thrombophilia. *Nature Genet* 2001; 28: 389–392.
- Eriksson P, Kallin B, van't Hooft FM, BCvenholm P, Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *PNAS* 1995; 92: 1851–1855.
- Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of Factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA* 1997; 277: 1305–1307.
- Rees DC, Chapman NH, Webster MT, Guerreiro JF, Rochette J, Clegg JB. Born to clot: the European burden. *Br J Haematol* 1999; 105: 564–566.
- Miyata T, Kawasaki T, Fujimura H, Uchida K, Tsushima M, Kato H. The prothrombin gene G20210A mutation is not found among Japanese patients with deep vein thrombosis and healthy individuals. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 451–452.
- Zivelin A, Mor-Cohen R, Kovalsky V, Kornbrot N, Conard J, Peyvandi F, Kyrle PA, Bertina R, Peyvandi F, Emmerich J, Seligsohn U. Prothrombin 20210G-A is an ancestral prothrombotic mutation that occurred in whites approximately 24,000 years ago. *Blood* 2006; 107: 4666–4668.
- Kjellberg U, van Rooijen M, Bremme K, Hellgren M. Factor V Leiden and pregnancy-related complications. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: e1–8.
- Bryce A, Kerlin S, Yan B, Isermann BH, Brandt JT, Sood R, Basson BR, Joyce DE, Weiler H, Dhainaut J-F. Survival advantage associated with heterozygous factor V Leiden mutation in patients with severe sepsis and in mouse endotoxemia. *Blood* 2003; 102: 3085–3092.
- Lucotte G, Mercier G. Population genetics of factor V Leiden in Europe. *Blood Cells Mol Dis* 2001; 27: 362–367.
- Holm J, Zöller B, Berntorp E, Erhardt L, Dahlbäck B. Prevalence of factor V gene mutation amongst myocardial infarction patients and healthy controls is higher in Sweden than in other countries. *J Intern Med* 1996; 239: 221–226.
- Bertina RM. The prothrombin 20210 G to A variation and thrombosis. *Curr Opin Hematol* 1998; 5: 339–342.
- Mazoyer E, Ripoll L, Gueguen R, Tired L, Collet JP, Sollier CB, Roussi J, Drouet L; for the FITENAT Study Group. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation in a large French population selected for nonthrombotic history: geographical and age distribution. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20: 503–510.
- Bauduera FD, Lacombe D. Minireview. Factor V Leiden, prothrombin 20210A, methylenetetrahydrofolate reductase 677T, and population genetics. *Molecular Genetics and Metabolism* 2005; 86: 91–99.
- Lissalde-Lavigne G, Fabbro-Peray P, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Ripart-Neveu S, Balducchi J-P, Daures J-P, Perneger T, Quere I, Dautat M, Mares P, Gris J-C. Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control 'NOHA first' study. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2178–2184.
- Sottillotta G, Mammi C, Furlé G, Oriana V, Latella C, Trapani I, Lombardo V. High incidence of factor V Leiden and prothrombin G20210A in healthy southern Italians. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15: 356–359.
- Honzák R. Faktor V Leiden a slovenská populace. *Prakt Lék* 1999; 12: 845–850.

33. **Hoppe B, Tolou F, Dörner T, Kiesewetter H, Salama A.** Gene polymorphisms implicated in influencing susceptibility to venous and arterial thromboembolism: frequency distribution in a healthy German population. *Thromb Haemost* 2006; 96: 465–470.
34. **Schwender S, Grossmann R, Keller F.** High prevalence of Factor V Leiden mutation is detected in a north to south axis through Germany. *Journal of Laboratory Medicine* 1997; 21: 347–353.
35. **Braun A, Muller B, Rosche AA.** Population study of the G1691A mutation (R 506 Q, FV Leiden) in the human factor V gene that is associated with resistance to activated protein C. *Hum Genet* 1996; 97: 263–264.
36. **Adler G, Parczewski M, Czarska E, Loniewska B, Kaczmarczyk M, Gumprecht J, Grzeszczak W, Szybinska A, Mossakowska M, Ciechanowicz A.** An age-related decrease in factor V Leiden frequency among Polish subjects. *Journal of Applied Genetics* 2010; 51: 337–341.
37. **Renner W, Koppel H, Hoffmann Ch, Schallmoser K, Stanger O, Toplak H, Wascher TC, Pilger E.** Prothrombin G20210A, factor V Leiden, and factor XIII Val34Leu: common mutation of blood coagulation factors and deep vein thrombosis in Austria. *Thrombosis Res* 2000; 99: 35–39.
38. **Matýšková M, Paseka J, Vorlová Z, Bulíková A, Hrachovinová I, Janků L.** Prevalence of factor V Leiden mutation in healthy women. In : I.Scharrer, W.Schramm eds.: 29. Hämophilie Symposium Hamburg 1998. Berlin – Heidelberg: Springer Verlag 1999; 309–311.
39. **Dulíček P, Chrobák L, Kalousek I, Pešanová L, Pecka M, Stránský P.** Is Factor V Leiden associated with an increased risk for fetal loss ? In: I.Scharrer, W.Schramm eds. 30th Hemophilia Symposium Hamburg 1999. Berlin – Heidelberg: Springer Verlag 2001; 217–221.
40. **Hrachovinová I, Vorlová Z, Matýšková M, Janků L.** Thrombotic risk of the prothrombin gene G20210A mutation and clinical features of thrombophilia in 50 carriers of mutation. *Thromb Haemostas* 1999 (Suppl); Abstract No 2060, XVIIth Congress of the ISTH, Washington D.C., USA, s. 652.
41. **Paseka J, Unzeitig V, Cibula D, Bulíková A, Matýšková M, Chroust K.** Leidenská mutace faktoru V u uživatelů hormonální antikoncepce. *Čes Gynekol* 2000; 65: 156–159.
42. **Raušová E, Hadačová I, Macek M.** Hereditární trombofilie – jeden z modelů molekulární medicíny. *Klin Biochem Metab* 2005; 13: 68–76.
43. **Asselbergs FW, Williams SM, Hebert PR, Coffey CS, Hillege HL, Navis G, Vaughan DE, van Gilst WH, Moore JH.** Gender-specific correlations of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen activator levels with cardiovascular disease-related traits. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 313–320.
44. **Bucková D, Izakovicová-Hollá L, Vácha J.** Polymorphism 4G/5G in the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene is associated with IgE-mediated allergic diseases and asthma in the Czech population. *Allergy* 2002; 57: 446–448.
45. **Ma Z, Paek D, Oh CK.** Plasminogen activator inhibitor-1 and asthma: role in the pathogenesis and molecular regulation. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1136–1144.
46. **Kowal K, Bodzenta-Lukaszyk A, Pampuch A, Szmitkowski M, Zukowski S, Donati MB, Iacoviello L.** Analysis of -675 4 g/5 G SERPINE1 and C-159T CD14 polymorphisms in house dust mite-allergic asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 284–292.
47. **Hubáček JA, Staněk V, Gebauerová M, Pilipčincová A, Poledne R, Aschermann M, Skalická H, Matoušková J, Kruger A, Pěnička M, Hrabáková H, Veselka J, Hájek P, Lánská V, Adámková V, Pit'ha J.** Lack of an association between connexin-37, stromelysin-1, plasminogen activator-inhibitor type 1 and lymphotoxin-alpha genes and acute coronary syndrome in Czech Caucasians. *Exp Clin Cardiol* 2010; 15: e52–e56.
48. **Tatarsky P, Kucherenko A, Livshits L.** Allelic polymorphism of F2, F5 and MTHFR genes in population of Ukraine. *Tsitol Genet* 2010; 44: 3–8.
49. **Herrmann FH, Koesling M, Schroder W, Altmann R, Jimenez Bonilla R, Lopaciuk S, Perez-Requejo JL, Singh JR.** Prevalence of factor V Leiden mutation in various population. *Genet Epidemiol* 1997; 14: 403–411.
50. **Irani-Hakime N, Tamim H, Elias G, Finan RR, Daccache JL, Almawi WY.** High Prevalence of Factor V Mutation (Leiden) in the Eastern Mediterranean. *Clinical Chemistry* 2000; 46: 134–136.
51. **Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al.** Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. *The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS). Health Technol Assess* 2006; 10: 1–110.
52. **De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, Paciaroni K, Chiusolo P, Casorelli I, Rossi E, Leone G.** The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *New Eng J Med* 1999; 341: 801–806.
53. **Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Collaborators: Berg AO, Botkin J, Calonge N, Campos-Outcalt D, Haddow JE, Hayes M, Kaye C, Klein RD, Offit K, Pauker SG, Piper M, Richards CS, Scott JA, Strickland OL, Teutsch S, Veenstra DL.** Recommendations from the EGAPP Working Group: routine testing for Factor V Leiden (R506Q) and prothrombin (20210G>A) mutations in adults with a history of idiopathic venous thromboembolism and their adult family members. *Genet Med* 2011; 13: 67–76.
54. **Marchiori A, Mosena L, Prins MH, Prandoni P.** The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica* 2007; 92: 1107–1114.
55. **Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S.** Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010; 376(9757): 2032–2039.
56. **Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA.** Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* 2010; 121: 1630–1636.
57. **Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, Bonovas S, Kopterides P, Vaiopoulos G.** The effect of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the thrombotic risk. *Thromb Res* 2008; 122: 736–742.
58. **Stegnar M, Uhrin P, Peternel P, Mavri A, Salobir-Pajnic B, Stare J, Binder BR.** The 4G/5G sequence polymorphism in the promoter of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene: relationship to plasma PAI-1 level in venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998; 79: 975–979.
59. **Seguí R, Estellés A, Mira Y, Espaëa F, Villa P, Falcó C, Vayá A, Grancha S, Ferrando F, Aznar J.** PAI-1 promoter 4G/5G genotype as an additional risk factor for venous thrombosis in subjects with genetic thrombophilic defects. *Br J Haematol* 2000; 111: 122–128.
60. **Sartori MT, Danesin C, Saggiorato G, Tormene D, Simioni P, Spiezia L, Patrassi GM, Girolami A.** The PAI-1 gene 4G/5G polymorphism and deep vein thrombosis in patients with inherited thrombophilia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9: 299–307.
61. **Bern MM, McCarthy N.** Failure to lyse venous thrombi because of elevated plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and 4G polymorphism of its promoter genome (The PAI-1/4G Syndrome). *Clin Appl Thromb Hemost* 2010; 16: 574–578.
62. **Kruithof EKO.** Regulation of plasminogen activator inhibitor type I gene expression by inflammatory mediators and statins. *Thromb Haemost* 2008; 100: 969–975.
63. **Kvasnička J.** Dědičné trombofilie – doporučení k provádění genetických testů v klinické praxi. *Čas Lék čes* 2010; 149: 468–471.
64. **Kitsios GD, Dahabreh IJ, Trikalinos TA, Schmid CH, Huggins GS, Kent DM.** Heterogeneity of the phenotypic definition of coronary artery disease and its impact on genetic association studies. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 58–67.
65. **Bentley P, Peck G, Smeeth L, Whittaker J, Sharma P.** Causal relationship of susceptibility genes to ischemic stroke: comparison to ischemic heart disease and biochemical determinants. *Plos One* 2010; 5: e9136.

Studie byla podpořena VZ MZOVFN 2005.

Problematika činnosti etických komisí v České republice*

¹Anna Zemčíková, ²Věra Strnadová

¹Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta

²Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav humánní farmakologie a toxikologie

*Prezentované výsledky vznikly jako součást diplomové práce připravené k obhajobě v roce 2011. Velmi ráda bych poděkovala a vyslovila uznání všem etickým komisím, jež mi poskytly údaje o činnosti, a vedoucí diplomové práce MUDr. Věře Strnadové, CSc. za odborné vedení i MUDr. Alici Němcové za poskytnuté rady při sestavování dotazníku.

SOUHRN

Východisko. Cílem šetření bylo získat údaje od etických komisí ustavených dle zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, týkající se jejich charakteristik, způsobu posuzování předkládané dokumentace, vydávání stanovisek a dalších aktivit souvisejících s jejich činností. Vyhodnocené údaje následně využít ke zmapování aktuálního stavu posuzování klinických hodnocení léčivých přípravků s důrazem na dodržování legislativy, a také k popisu rozdílů v činnosti jednotlivých etických komisí.

Metody a výsledky. On-line dotazník, tvořený 36 otázkami, vyplnilo 66 etických komisí, což představuje 64 % ze 104 oslovených aktivních etických komisí. Všechny zúčastněné EK pokračují v činnosti i v roce 2011. Celkem 74 % sledovaných etických komisí vykonává činnost v souladu s legislativou. Etická doporučení vyplývající z mezinárodních úmluv a doporučení nad rámec české legislativy aplikuje 62 % komisí a čtvrtina etických komisí (26 %) porušuje některé ustanovení zákona.

Závěr. Vzhledem k tomu, že jsme se mohly zaměřit pouze na formální stránku činnosti etických komisí, lze konstatovat, že jednotlivé etické komise se liší zejména v obecných charakteristikách, dále v podmínkách vytvořených k jejich činnosti a v některých procesních aspektech, což ale neznamená automaticky závažné porušení zákona a okamžitou potřebu nápravy. Zdá se ale, že ne všichni členové EK si dostatečně uvědomují také závažnost své činnosti v etickém nazírání na současný výzkum prováděný s lidskými subjekty.

Klíčová slova: etická komise, klinické hodnocení léčivých přípravků, správná klinická praxe.

SUMMARY

Zemčíková A. Polarization in activities of ethics committees

Background. The goal of this work was to acquire data concerning characteristics, ways of assessing presented documentation, publishing attitudes and other related activities of ethics committees established according to the Act No. 378/2007 Coll., on Pharmaceuticals, and to use evaluated data subsequently for mapping actual state of assessing clinical trial projects with emphasis to observance of legislation, as well as description of differences between individual ethics committees.

Methods and results. An on-line questionnaire, comprised of 36 questions, was filled in by 66 ethics committees. That is 64% out of 104 approached active ethics committees. All participating ethics committees continue working in 2011. 74% of the ethics committees work in accordance with the legislation. 62% ethics committees also apply ethical recommendations above the scope of law and only 26% ethics committees break some part of the legislation.

Conclusions. Being able to focus only on a formal part of ethics committees' activity, it is possible to say that individual ethics committees differ from each other particularly in the general characteristics, conditions made for their work and in some trial aspect, but it doesn't automatically mean serious law breach and the immediate need of rectification. It seems that not all members of ethics committees realize adequately the seriousness of their actions from the ethical point of view at current research done with human subjects.

Key words: ethics committee, clinical trial, good clinical practice.

Ze.

Čas Lék čes 2012; 151: 83–87

ÚVOD

Etická komise (EK) ve smyslu zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, je definována jako nezávislý orgán tvořený zdravot-

níky pracovníky i osobami bez lékařského vzdělání, jejichž odpovědností je ochrana práv, bezpečnosti a kvality života osob zařazených v klinickém výzkumu (1). V roce 2009, kdy jsme začali se šetřením, evidoval Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen Ústav) 117 etických komisí. V současné době je jich v České republice uváděno 119, přičemž devět z nich má statut multicentrické etické komise (MEK) a zbývajících několik desítek působí ve zdravotnických zařízeních (ZZ) jako místní etické komise (2).

Zatímco multicentrické etické komise jsou v úzkém kontaktu s Ústavem a účastní se diskuzí a vzdělávání v rámci Fóra etických komisí, činnost lokálních etických komisí není dosud dostatečně koordinovaná, neboť jejich spolupráce

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

Mgr. Anna Zemčíková
Farmaceutická fakulta VFU
Palackého 1–3, 612 42 Brno
e-mail: annazemcikova@gmail.com

s Ústavem je v mnoha případech nulová. Také podmínky vytvořené ustavitelům pro činnost lokálních etických komisí jsou velmi rozdílné, jejich pracovní postupy nejsou vždy dostupné a členové lokálních etických komisí nejsou většinou doškolení ani v zákonných požadavcích, natož pak v otázkách filozoficko-etických. Zejména mezi zadavateli přetrvává někdy oprávněný názor, že místní etické komise nemají svoji činnost zharmonizovanou se současnými legislativními požadavky. Nejen z těchto důvodů je jejich činnost často diskutována zadavateli a patří k oblastem dlouhodobě sledovaným Evropskou lékovou agenturou (EMA). Problematika lokálních etických komisí je rovněž opakovaně diskutována v České republice na zasedáních Fóra etických komisí (www.forumek.cz).

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem bylo naší snahou získat od etických komisí prostřednictvím dotazníku údaje, na jejichž základě bychom byli schopni formulovat rozdíly mezi jednotlivými komisemi, popsat způsoby posuzování předkládané dokumentace, vydávání stanovisek a provádění dalších aktivit, které s jejich činností souvisejí. Získané údaje jsme chtěli využít jednak ke zmapování aktuálního stavu posuzování klinických hodnocení léčivých přípravků (KH) s důrazem na dodržování legislativy, ale také k prezentování odlišností mezi jednotlivými etickými komisemi, a tak pomoci v hledání optimálních podmínek pro činnost lokálních etických komisí.

SOUBOR ETICKÝCH KOMISÍ A POUŽITÉ METODY

Na konci roku 2009 jsme kontaktovali 117 etických komisí dle seznamu Ústavu z 24. srpna 2009 s žádostí o vyplnění dotazníku, před jehož rozesláním jsem předsedy etických komisí písemně a následně i telefonicky informovala o probíhající šetření. Z toho čtyři etické komise se mi dle uvedených kontaktních údajů vůbec nepodařilo dohledat. Po složitém dotazování jsem zjistila, že šest etických komisí již neexistuje, další tři neposuzují klinická hodnocení léčivých přípravků, ale 104 etických komisí se jeví jako aktivní. Z nich 14 odmítlo spolupráci vzhledem k nedostatku času, jedna lokální a jedna multicentrická etická komise nepovažovaly spolupráci za vhodnou a pět etických komisí odmítlo účast bez vysvětlení. Spolupráci přislíbilo 83 etických komisí (80 %), ale on-line dotazník nakonec vyplnilo pouze 66 etických komisí (58 lokálních a osm multicentrických), tedy necelých 64 % oslovených aktivních etických komisí. Náš soubor netvoří pouze místní etické komise, ale protože všech devět multicentrických etických komisí občas plní funkci lokální etické komise, odpovídaly i multicentrické etické komise na naše otázky, což mohlo mírně zkreslit některé výsledky. V tabulkách výsledkové části jsou proto jejich odpovědi uvedeny odděleně.

Seznam Ústavu z 19. července 2011 uvádí oproti stavu z roku 2009 zrušení osmi etických komisí. Z toho u šesti jsme neexistenci odhalili již při rozeslání dotazníku a další dvě zaniklé etické komise se rovněž odmítly zúčastnit našeho dotazníkového šetření. Tři etické komise odmítly spolupráci, protože neposuzují klinická hodnocení, a jsou v seznamu Ústavu v současné době vedeny jako nečinné. Oproti roku 2009 v seznamu figuruje 13 nových adres etických komisí (2).

Ve výsledkové části uvádíme údaje získané on-line od etických komisí, které se k dané otázce vyjádřily. Etické komise, které se šetření zúčastnily, ale danou otázku nezodpověděly, jsme zařadili do skupiny No answers (NA's).

VÝSLEDKY

Předmětem činnosti etických komisí je dle zákona o léčivech posuzování žádostí o povolení klinických hodnocení léčiv aplikovaných lidským subjektům. Adekvátní posouzení stu-

die závisí zejména na **složení etických komisí**, které by měly být tvořeny dostatečným počtem členů kvalifikovaných k posouzení výzkumu z hlediska vědeckého, lékařského i etického, a se zkušenostmi v oboru. I vědecky špatně připravený výzkumný projekt je totiž neetický. Jak je z naší práce zřejmé, české etické komise jsou zastoupeny 5–19 členy v závislosti na jejich vytížení. Převážnou většinu členů tvoří odborníci, ale v 95 % etických komisí zasedá také minimálně jeden člen bez zdravotnického vzdělání, tedy laik. Tuto část zákonné podmínky usnášeníschopnosti i(3) v našem souboru porušuje jedna etická komise, která žádného laika ve svých řadách nemá. Tři etické komise zařadily mezi laiky chybně zdravotní sestry a jedna dokonce lékaře záchranné služby, kteří ale nespĺňují požadavky na laika. V jedné z těchto etických komisí je zdravotní sestra navíc jediným laikem a je tak de facto již druhou etickou komisí, která žádného laika ve svých řadách nemá. Obdobně dvěma etickým komisím chybí člen, který není v pracovním poměru či v přímém závislém postavení k ustaviteli etické komise, jehož přítomnost legislativa také vyžaduje. Pozitivním zjištěním z hlediska dodržování mezinárodních etických doporučení je fakt, že 21 % etických komisí pravidelně obměňuje určitý počet svých členů a celá polovina etických komisí vyžaduje od členů písemné prohlášení o možném **střetu zájmů**. V souladu se směrnicemi CIOMS (viz diskuze) vyžaduje dále více než třetina etických komisí (38 %) předkládání prohlášení o možném střetu zájmů také od zkoušejících.

Vzhledem k tomu, že s vývojem vědy dochází k aktualizaci předpisů a doporučení včetně např. i Helsinské deklarace, bylo by žádoucí, aby byli i členové etických komisí seznámeni se změnami v oblasti nahlížení na biomedicínský výzkum, čehož byv nejlepší dosaženo pomocí dalšího **vzdělávání** – doškolení. Z odpovědí vyplývá, že v 75 % etických komisí se členové pravidelně účastní vzdělávacích seminářů, členové 15 etických komisí ale ke školením nemají přístup. Zamě-

Tab. 1. Typy školení, které členové etických komisí absolvují

Typ školení	Pro členy EK	GCP	SOP	NA's
počet EK	22	19	17	20
%	33,3	28,8	25,8	30,3
z toho MEK	5	4	5	1

Pozn.: n = 66 vč. NA's – neodpověděly, některé EK uvedly více typů školení, GCP – správná klinická praxe, SOP – standardní pracovní postupy

ření jednotlivých seminářů absolvovaných členy etických komisí uvádí tabulka 1.

Z odpovědí dále vyplynulo, že nejčastěji se školení účastní 1–2 zástupci etické komise, a to buď v případě potřeby, nebo při změnách, či pravidelně jednou za rok. Pouze necelá čtvrtina etických komisí (23 %) v dotazníku projevila zájem o školení svých členů ve zdravotnickém zařízení, kde vykonává činnost. Dvě etické komise tuto možnost přímo odmítly, neboť považují další školení za nadbytečná vzhledem k jejich dostatečné současné nabídce, a zbývající se nevyjádřily.

Veškerá činnost etických komisí by měla probíhat v souladu s písemnými **standardními pracovními postupy (SOP)**, které má vypracované 85 % etických komisí. Sedm etických komisí uvedlo, že SOP nemá a činnost podřizuje svému statutu, jednacímú řádu a údajně také legislativě. Pracovní postupy etické komise by dle zákona měly být k dispozici subjektům, jež se podílejí na organizování klinického výzkumu. Třetina etických komisí (35 %) zpřístupňuje SOP odborné veřejnosti volně na webových stránkách, nebo umožňuje jejich nahlédnutí ve svých dokumentech. Až na požádání poskytuje pracovní postupy zkoušejícímu či zadavateli 53 % etických komisí. Ostatní etické komise se k těmto podotázkám nevyjádřily.

Z výsledků je zřejmé, že hlavním předmětem činnosti etických komisí je posuzování klinických hodnocení léčivých přípravků, kterým se zabývá 70 % etických komisí, 32 % posuzuje také státní granty a 24 % etických komisí se vyjadřuje rovněž k ostatním typům výzkumu jako např. testování zdravotnických prostředků, neinterventivním studiím atp. Pro polovinu etických komisí představuje posuzování klinických hodnocení léčiv 90–100 % veškeré činnosti. Počty klinických

Tab. 2. Počty klinických hodnocení posouzených jednotlivými EK za rok 2008

Počet KH	Méně než 10	10–30	31–100	101–200	NA's
počet EK	32	15	6	4	9
%	48,5	22,7	9,1	6,1	13,6
z toho MEK	–	1	2	4	–

Pozn.: n = 66 vč. NA's – neodpověděly

hodnocení posouzených jednotlivými etickými komisemi za rok 2008 jsou uvedeny v tabulce 2.

Ročně je v České republice posouzeno cca 350 klinických hodnocení léčivých přípravků, většina je však multicentrických, proto stanovisek etických komisí bylo vydáno několikanásobně více – v dotaznících uvedeno 1229. Velmi důležitým zjištěním je, že z 1229 žádostí předložených 57 etickým komisím za rok 2008 bylo **zamítnuto** pouhých 36 žádostí (3 %), a to v 10 etických komisích. Ostatní etické komise všechny posuzované žádosti schválily. Tři etické komise v průběhu studie **odvolaly** své souhlasné stanovisko jednak z důvodu porušení pravidel nábory subjektů hodnocení (SH), dále vzhledem k náročnosti studie pro SH, anebo pro výskyt nežádoucích účinků, které převážily nad benefity studie.

Stanoviska k provádění klinických hodnocení vydávají etické komise na svých zasedáních, jejichž konání jsou předem naplánována (3). Nadpoloviční většina etických komisí se schází pravidelně 1krát měsíčně, z toho necelá třetina v případě potřeby i častěji. S **frekvencí zasedání** úzce souvisí i do-

Tab. 3. Doba potřebná pro vyjádření stanoviska etických komisí

Doba	Do 30 dnů	Do 60 dnů	Do 90 dnů	NA's
počet EK	44	16	3	3
%	66,7	24,2	4,5	4,5
z toho MEK	2	4	–	1

Pozn.: n = 66 vč. NA's – neodpověděly

ba od podání žádosti potřebná pro vyjádření stanoviska, kterou u jednotlivých etických komisí uvádí tabulka 3.

Povinností etické komise je vypracovávat ze schůzí **zápisy**, které 26 % z nich předkládá v písemné formě ustaviteli (vedení nemocnice) ke schválení. Pouze šest etických komisí v dotazníku uvedlo, že dává zápisy vedení ve zkrácené formě jen na vědomí a tři EK uvedly, že zápisy ke schválení vedení zdravotnického zařízení nepředkládají.

Za posouzení projektu a náklady vynaložené v souvislosti s vydáním stanoviska mohou etické komise dle zákona o léčivech požadovat **finanční úhradu** (1). Poplatky za vyjádření stanoviska ke klinickým studiím sponzorovaným farmaceutickou firmou vybírá 73 % etických komisí, nezanedbatelný počet lokálních etických komisí (18 %) tyto kompenzace ovšem doposud nevyžadoval. K úhradě nákladů za posouzení státních grantů se vyjádřilo pouze 19 etických komisí (29 %), přičemž poplatky vybírá 11 z nich (17 %), a osm etických komisí (12 %) posuzuje státní granty ze svého zdravotnického zařízení zdarma.

Subjekty, které jsou zodpovědné za hospodaření s vybíranými poplatky, uvádí tabulka 4 a možnosti využití finančních prostředků etickými komisemi ukazuje tabulka 5.

Tab. 4. Subjekty hospodařící s vybíranými poplatky

Subjekt	Vedení ZZ	EK	Oba subjekty	NA's
počet EK	39	5	5	17
%	59,1	7,6	7,6	25,8
z toho MEK	6	–	1	–

Pozn.: n = 66 vč. NA's – neodpověděly, ZZ – zdravotnické zařízení

Tab. 5. Možnosti využití finančních prostředků z poplatků za posouzení klinických hodnocení

Způsob	Finanční odměna	Doškolování členů EK	Občerstvení na zasedání	Náklady na provoz	Nevyužíváme	NA's
počet EK	31	29	13	8	4	20
%	47,0	43,9	19,7	12,1	6,1	30,3
z toho MEK	7	6	5	4	–	–

Pozn.: n = 66 vč. NA's – neodpověděly, některé EK uvedly více možností

Zákon o léčivech i Správná klinická praxe (GCP) vyžaduje, aby etické komise prováděly nad probíhajícími klinickými hodnoceními **dohled**, a to v intervalech průměrných stupni rizika pro subjekty hodnocení, nejméně však 1krát za rok (1). Toto ustanovení zákona dodržuje 80 % etických komisí, které dohlížejí na průběh klinických hodnocení v půlročních či ročních intervalech. Dvě etické komise ale vykonávají dohled pouze jednou za celou dobu trvání klinického hodnocení, a čtyři etické komise uvedly, že průběh studie nekontrolují vůbec. Pokud se podíváme na způsob, jakým etické komise dohled vykonávají, polovina z nich k tomu využívá zpráv od zadavatele či zkoušejícího a dalších 21 % uvedlo, že dohlíží na studie osobními návštěvami svých členů ve studijním týmu a kontrolou dokumentů. Zajímavým zjištěním je fakt, že pouze 11 etických komisí si přeje být informováno od zadavatele v případě, že zkoušející nedodržuje, či porušuje protokol. Dalších 12 etických komisí o tyto informace výslovně nemá zájem a zbývajících 43 (65 %) se k otázce nevyjádřilo.

DISKUZE

Již úvodní kontaktování lokálních etických komisí ukázalo, že na požadavek zákona o povinném oznámení ustavení etické komise regulační autoritě mnozí ustavitelé nereagují, neboť „aktuální“ seznam etických komisí obsahoval nejen nedostupné kontakty, ale i kontaktní osoby, které s etickou komisí neměly co do činění, či etické komise, které již zanikly. Zastaralé zveřejňované údaje, chybění vlastní emailové adresy, na které by bylo možné etickou komisí kontaktovat přímo, či neposkytnutí informací o etické komisí, aby mohla být zařazena do seznamu, byly jedny z nedostatků zjištěných při inspekci Ústavu v roce 2010 (4).

Jak jsme již uvedli, po písemném i telefonickém vysvětlení smyslu dotazníku přislíbila účast na dotazníkovém šetření více než polovina aktivních etických komisí v České republice. Z výsledků výzkumu je ale patrné, že na některé dotazy (a zejména na doplňující či vysvětlující podotázky) jsme od etických komisí získali jen velmi nízký počet odpovědí. Můžeme se jen domnívat, zda neochota odpovídat na všechny podotázky byla způsobena nedostatkem času v důsledku pracovní vytíženosti předsedů etických komisí, nebo nejistotou, zda budou uvedené údaje v souladu se současnými požadavky legislativy. Další možností také je, že žádná odpověď byla zvolena místo negativní odpovědi, kterou by etické komise přiznaly nedostatky ve své činnosti. Jako příklad můžeme uvést dotaz na odvolání souhlasného stanoviska, který zodpověděly pouze tři etické komise. U ostatních můžeme předpokládat, že své sta-

novisko neodvolaly, což může vést k domněnkám o nedostatečně prováděném dohledu nad průběhem studie. Obdobně řada etických komisí neuvedla, zda má zájem o informování v případě, že zkoušející nedodržuje protokol, což může značit, že nechtěla přiznat, že zájem nemá, čímž by vystoupila proti podstatě své činnosti.

Důležité ale je, že vyhodnocení získaných údajů ukazuje, že 49 etických komisí vykonává svou činnost v souladu s platnou legislativou. Všechny etické komise splňují první část podmínky usnášénischnosti, tedy potřeby vyjádření nejméně pěti členů etické komise pro přijetí stanoviska (3). Všechny etické komise také postupují v souladu se zákonem při archivaci dokumentace a plánování zasedání, jejichž frekvence je určující pro včasné vyjádření stanoviska k předloženým klinickým hodnocením.

Nejen podle ústních sdělení žadatelů, ale i podle údajů od etických komisí z našeho souboru se potvrdilo, že čtvrtina lokálních etických komisí (26 %) neplní důsledně požadavky platné legislativy. Tyto nedostatky mohou být způsobeny neznalostí, neboť z dotazů na doškolování členů se zdá, že etické komise mají pocit, že doškolování nepotřebují. Celých 23 % jich na dotaz, zda jejich členové absolvují školení, odpovědělo záporně a ani zájem etických komisí o školení přímo v jejich zdravotnickém zařízení nebyl nijak velký. Projevilo ho pouze 15 z nich. Dalším problematickým aspektem vzdělávání členů etických komisí je fakt, že jsou nejčastěji doškolováni pouze 1–2 zástupci etické komise, kteří pak na zasedání tlumočí důležité informace ostatním členům. Při takovém přenosu informací ale může velmi lehce dojít k jejich ztrátám či k nepochopení.

První nedostatky se objevily již v oblasti základních charakteristik etických komisí. Tři etické komise totiž nesplňují druhou část podmínky usnášénischnosti týkající se jejich složení při vyjadřování stanoviska – dvě lokální etické komise nemají laika a jedné chybí na ustaviteli nezávislý člen. Čtvrtina etických komisí (27 %) má jednoho nebo oba tyto členy zastoupené pouze po jednom, což ovšem Ústav po vykonaných inspekcích nepovažuje za vhodné, neboť tito se pak musí účastnit všech projednávání a schvalování předložených studií, což může být velmi problematické, jak ostatně potvrzují chyby ve stanoviscích etických komisí, jež byly podrobeny inspekci (4).

Ani zákonem stanovenou dobu pro vydání stanoviska – 60 dnů – nejsou schopny dodržet všechny etické komise. Tři z nich potřebují k vyjádření delší dobu.

Jak také vyplynulo z výsledků, poměrně vysoký počet – sedm etických komisí – nedodržuje ustanovení legislativy týkající se vypracování standardních operačních postupů, podle nichž mají etické komise dle vyhlášky o správné klinické praxi plnit své funkce (3). Vzhledem k tomu, že se tyto etické komise při své činnosti řídí jednacím řádem a statutem, zdá se, že nevypracování operačních postupů je snad pouze otázkou odlišné terminologie používané etickými komisemi, nikoliv otázkou jejich faktického chybění. Přitom členové etických komisí mají posuzovat výzkumné studie v souladu s legislativou České republiky, směrnicemi Evropské unie a pokyny Ústavu – tzv. KLH, které však nemají závaznost zákona. Chybění a případně odkazy na zastaralé údaje (týkající se složení etických komisí či platné legislativy) v pracovních postupech odhalily i inspekce regulační autorit (4).

Dále je rovněž problematické provádění dohledu nad průběhem schválených studií, který dle ankety čtyři etické komise nevykonávají vůbec a další dvě sledují studie pouze jednou za dobu jejich trvání. Protože ale není v předpisech stanoveno, jakým způsobem má být dohled vykonáván, většina etických komisí vychází při provádění dohledu z písemných zpráv, což z filozofického (etického) hlediska je dohled nedostatečný, respektive žádný. Sami členové etických komisí navíc přiznali, že by v případě výkonu osobního dohledu nevěděli jak tento provádět a pravděpodobně by tedy nebyli schopni odhalit nesoulad. Nejefektivnější metodou výkonu dohledu se zdá být kontakt se subjekty hodnocení, ať už ve formě osobního rozhovoru či pomocí patientských do-

tazníků, které začala nedávno využívat jedna etická komise při velké nemocnici. Přitom právě dobře prováděný dohled může odhalit důvody pro odvolání souhlasu. Například to může být zjištění výskytu nežádoucích účinků, závažné odchytky od protokolu nebo nedodržení podmínek, za kterých byla studie schválena. Právo odvolat souhlasné stanovisko uděluje etické komisi zákon o léčivech. Jak ale ukazují výsledky i praxe, není tato pravomoc etickými komisemi téměř vůbec uplatňována. Překvapivě nízký je také počet zamítnutých klinických studií – pouhá 3 % nesouhlasných stanovisek za rok – což je ale v souladu s celoevropským trendem, který se obvykle pohybuje kolem méně než 1 % zamítnutých studií (5). Přitom v historii nalezneme ne jeden důkaz o tom, že se právě vydáním záporného stanoviska k etické stránce studie předešlo poškození zdraví subjektů hodnocení. Příkladem za všechny je studie s přípravkem Contergan (thalidomid), která byla zamítnuta v USA Americkým úřadem pro léky a potraviny (FDA), zatímco ve 48 dalších zemích světa si použití přípravku v padesátých až šedesátých letech 20. století vyžádalo tisíce novorozenců s vrozenými malformacemi končetin a s polyneuritidou (6).

Není pochyb o tom, že práce etických komisí je spojena s celou řadou administrativních úkonů, a tak k náležitému výkonu činnosti potřebují etické komise i administrativní záležitosti a také finanční zdroje, které mají sloužit především k zajištění formální stránky jejich činnosti a k nezbytnému doškolování. Zákon etickým komisím umožňuje výběr správních poplatků za posouzení dokumentace a vydání stanoviska k předložené studii (1). Financování etických komisí by ale nemělo sloužit jako motivace ke schválení či zamítnutí studie. Odměny by tedy neměly být závislé na tom, kolik kladných stanovisek etické komise vydají (7). Jak ukazují naše výsledky, ve výběru poplatků za posouzení studií existují mezi jednotlivými etickými komisemi rozdíly, neboť nemalé procento poplatky za posouzení studií doposud nevybírá, a to zejména u posuzování grantových projektů vlastních zdravotnických zařízení. Díky finančním prostředkům získaným z poplatků mohou etické komise pokrýt náklady na svoji činnost, případně ji ještě zefektivnit. Téměř polovina etických komisí tyto poplatky používá na finanční odměny členům, a jak ve svém stanovisku uvádí Fórum etických komisí: „je možné důvodně očekávat, že placený člen etické komise bude lépe vykonávat svou práci poradce a garanta dodržení etických standardů klinického výzkumu a obavy, že placený člen bude více závislý na plátcích svého platu, nejsou v tomto případě na místě (5).“ Výběr poplatků je tedy zcela přirozený vzhledem k vývoji činnosti etických komisí, která nabyla výrazně na objemu.

Otázka nezávislosti na zadavateli, zkoušejícím a ustaviteli etické komise je v České republice nejčastěji zpochybňována mezi etickou komisí a jejím ustavitelem. Je to patrné i z předkládání zápisů ze zasedání ustaviteli ke schválení, které přiznala čtvrtina etických komisí. Etická komise je definována jako nezávislý orgán (1), a tak by neměla být podřízena při vytváření svého stanoviska ani svému ustaviteli. Ten má mít pouze jistotu, že etická komise vykonává svoji činnost v souladu s jejím posláním, může kontrolovat, jak často se schází k jednání, a sledovat, zda při posuzování klinických hodnocení dodržuje zákon. K takové kontrole však nemají sloužit podrobné zápisy z jednání etické komise. Zasedání etické komise je neveřejné, její členové jsou ze zákona vázáni mlčenlivostí a vzhledem k tomu, že zápisy z jednání obsahují konkrétní údaje a zachycují diskuzi a hlasování, nemají být zveřejňovány, ale mají zůstat v archivu etické komise. Vědomí, že podrobné zápisy dostává vedení nemocnice, může ovlivnit rozhodování a vést k nižší objektivitě členů – zaměstnanců. Ustavitelé etických komisí by měli být vyrozuměni, že jejich počínání je v rozporu s etikou činnosti etických komisí a komise samotné by jim měly poskytovat pouze zkrácené verze těchto dokumentů, nebo sumarizující zápisy za delší období. Všechny etické komise by měly zjištěné nedostatky v tomto smyslu co nejdříve odstranit, má-li být jejich stanovisko právoplatné a nemá-li být v rozporu se zákonem.

Na druhé straně je možné konstatovat, že několik etických komisí aplikuje při své činnosti etická doporučení vypracovaná mezinárodními organizacemi nad rámec zákona, jako například směrnice CIOMS. Mezinárodní etické směrnice pro biomedicínský výzkum s lidskými subjekty vypracované Radou mezinárodních organizací lékařských věd (CIOMS), patří mezi zásadní dokumenty o etice klinického výzkumu, a lze je považovat za základní studijní materiál pro členy etických komisí (8). Pozitivním zjištěním je také kladný postoj etických komisí k doškolování v oblasti legislativních požadavků, které dle výsledků absolvuje 74 % z nich, což ovšem není zcela v souladu s praxí zjištěnou na Ústavu, kde v minulosti byli nuceni rušit naplánovaná školení pro členy etických komisí v důsledku malého zájmu ze strany lokálních etických komisí. Stále velmi málo členů se účastní diskuzí o etice a filozofických otázkách morálky současného výzkumu v rámci Fóra etických komisí. Pravidelné konání vzdělávacích akcí a zejména jejich absolvování co nejvyšším počtem členů etické komise by mělo být podporováno jak ze strany ustavitelů, státních regulačních orgánů, tak i komisí samotných. V diskuzních fórech Správné klinické praxe v rámci Evropy (European Forum for Good Clinical Practice – EFGCP) je totiž stále častěji zmiňována nutnost harmonizace činnosti etických komisí, která by měla vyústit až v zavedení jejich akreditací, s čímž půjde ruku v ruce také nutnost kontinuálního vzdělávání všech členů jak při zahájení činnosti v etické komisi, tak dále v pravidelných intervalech (4). Zavedení těchto akreditací by mohlo přispět ke zvýšení prestiže etických komisí v České republice a snad i k omezení formalismu v jejich činnosti.

V roce 2010 zahájil Ústav inspekce v lokálních etických komisích, při nichž se potvrdila i řada zjištění našeho dotazního šetření (4). Doufejme, že i tyto inspekce jsou jednou z cest jak ukázat lokálním etickým komisím jejich eventuelní nedostatky a způsoby, jak je napravit.

ZÁVĚR

V naší práci jsme se pokusili popsat situaci v českých místních etických komisích z pohledu dodržování zákonných požadavků. Jsme si přitom vědomi, že by bylo třeba, aby si všichni členové etických komisí uvědomovali důležitost své činnosti v etickém nazírání na výzkum prováděný s lidskými bytostmi. Proto považujeme za nutné, aby byli členové etických komisí erudováni nejen v zákonných požadavcích, ale také v etickém nazírání současných výzkumných problémů,

kteří vyplývají z filozofických základů, ale i z kulturně historických a sociologických podmínek tak, aby posuzování výzkumných projektů spočívalo v živé diskuzi o etické stránce výzkumu (9).

Zkratky

CIOMS	– Council for International Organisations of Medical Science (Rada mezinárodních organizací lékařských věd)
FDA	– Food and drug administration (Americký úřad pro léky a potraviny)
EFGCP	– European Forum for Good Clinical Practice (Evropské fórum správné klinické praxe)
EK	– etická komise
GCP	– Good Clinical Practice (Správná klinická praxe)
KH	– klinické hodnocení léčivých přípravků
KLH	– klinické hodnocení – pokyn Ústavu
MEK	– Etická komise pro multicentrické klinické hodnocení léčiv
SH	– subjekt hodnocení
SOP	– standardní pracovní postupy
ZZ	– zdravotnické zařízení

LITERATURA

1. Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), § 53–54. Sbírka zákonů 2007, částka 115, s. 5384–5386.
2. Seznam etických komisí ke dni 19. 7. 2011. <http://www.sukl.cz/sukl/eticke-komise-ustavene-pri-zdravotnickych-zarizenich>
3. Vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, Sbírka zákonů 2008, částka 72, s. 3246–3297.
4. Němcová A. Etické komise – diskusní fórum k činnosti, inspekčním nálezhům, chystaným novinkám – ústní sdělení, Fórum etických komisí, Letní škola lékařské etiky, 18.–21. 7. 2011.
5. Stanovisko k hospodaření EK a honorování členů EK. http://www.forumek.cz/documents/hospodareni_ek_a_honorovan_i_clenu_ek.pdf
6. Kopečná E, Paseka J, Jedličková A. Monitorace, audit a inspekce v klinickém hodnocení. 1. vyd. Praha: Galén 2009, 144 s.
7. Research Ethics Committees: Basic concepts for capacity – building, WHO, Ženeva: WHO Press 2009, 72 s.
8. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, CIOMS, Ženeva: 2002, 69 s.
9. Strnadová V, Svobodník A, Křepelka F. Úvod do metodiky klinického hodnocení léčivých přípravků. 1. vyd. Praha: Grada Publishing 2007, 150 s.

Ostravský den preventivní pediatrie 16. března 2012, Ostrava – hotel Clarion Congress

Program:

- Celopopulační a selektivní screening dědičných metabolických poruch (doc. MUDr. V. Kožich, Praha)
- Dětská TBC, situace po zrušení plošné BCG vakcinace, rezistentní TBC (prim. MUDr. J. Pohl, Praha)

- Vztahy mezi tělesnou hmotností a skeletální a sexuální maturací. Stav výživy a biologický věk – vybrané axologické aspekty (doc. RNDr. H. Krásničanová, Praha)
- Quo vadis, Romale? (prim. MUDr. B. Šoltýsová, Poprad, Kežmarok)
- Pediatrem v Keni (prof. MUDr. A. Ondrušová, Trnava)
- Současná situace kolem kojeneckých ústavů (as. MUDr. F. Schneckberg, Praha)
- Funkčnost rodiny a úrazy dětí (prof.

MUDr. M. Velemínský, MUDr. V. Průchová, České Budějovice)

- Péče o dechovou mechaniku u dětí s bronchiálním astmatem (Mgr. K. Neumannová, Olomouc)
- Vakcinace proti virovým hepatitidám (prim. MUDr. L. Rožnovský, Ostrava)

Kontakt: prof. MUDr. Jaroslav Slaný, CSc., e-mail: jaroslav.slany@mnof.cz
Přihláška další podrobnosti na www.pediatrie-ostava.cz

Projekt spolupráce a kategorizace pracovišť pro léčbu závislosti na tabáku v Evropě

Eva Králíková^{1,2}, Lenka Štěpánková^{1,2}

¹Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN, Praha

²Centrum pro závislé na tabáku III. Interní kliniky 1. LF UK a VFN, Praha

Název projektu je The European Tobacco Cessation Clinics Assessment and Networking Project, „e.sccan“ dostupný na <http://ofta-asso.fr/escscan/>. Zkratka e.sccan ovšem vychází z původního názvu, kterým dále nechceme komplikovat tento článek.

Projekt pro všech 27 zemí EU, který trvá již druhý rok, má za cíl především definovat velmi různorodá zdravotnická zařízení, která se v EU touto léčbou zabývají a sjednotit tak alespoň rámcově velmi různorodé pojmy v rámci různých zdravotních systémů. Liší se totiž nejen způsob hrazení zdravotní péče v jednotlivých zemích či způsob platby zdravotnickému personálu, ale zejména přístup k léčbě jedné z nejčastějších diagnóz v EU – F17 se týká 650 000 pacientů, přinejmenším z administrativního hlediska.

V prvním roce projekt identifikoval experty z daných zemí a shromažďoval dostupná data o léčbě závislosti na tabáku. Byly navrženy první definice různých stupňů léčby a dobré a špatné zkušenosti.

V rámci projektu se používá výraz TCS – Tobacco Cessation Service, i když se stupně těchto zařízení mohou velmi lišit a to nejen z pohledu různých provozovatelů, ale i intenzity léčby od specializovaných center po poradenství.

Ve druhém roce se dále pracovalo na definicích, dobrých a špatných zkušenostech z praxe a byl základní vypracován kodex těchto specializovaných služeb. Projekt byl podpořen nezávislým grantem Pfizer Europe.

Na webové stránce projektu (viz výše) je dostupný sebehodnotící dotazník pro subjekty poskytující pomoc při odvykání kouření v deseti jazykových mutacích. Výsledky srovnání nemají sloužit jen ke srovnání jednotlivých center a zemí, ale také podpořit personál a upozornit na skutečnosti, které je možné dále zlepšit.

Čas Lék čes 2012; 151: 88–89

DEFINICE

Tobacco Cessation Service (TCS), tedy služby k odvykání kouření, zahrnují dle dosavadní podoby konsenzu tři základní stupně:

1. Tobacco Cessation Clinics (TCC) – kliniky pro odvykání kouření, ekvivalentem v České republice jsou Centra pro závislé na tabáku. Centrum zabývající se léčbou závislosti na tabáku, personálně nejméně jeden lékař, celkem minimálně dva zdravotníci, z nichž nejméně jeden je vyškolen v léčbě závislosti na tabáku a může předepisovat medikaci v plném rozsahu. Je vybaveno monitorem CO, používá standardní léčebné postupy a způsob sledování úspěšnosti.

2. Tobacco Cessation Practitioner Cabinet (TCPC)

Tímto obtížně přeložitelným názvem je myšlena ordinace, většinou lékaře první linie (praktický lékař, jakýkoliv ambulantní lékař), který část své pracovní doby věnuje této léčbě, ale nemůže poskytnout plný servis jako výše uvedená centra. Optimálně by měl mít poskytování těchto služeb jasně deklarováno již v názvu ambulance. U nás seznam „vyškolených lékařů“ na www.slzt.cz.

3. Tobacco Cessation Counselling Centres (TCCC) – v České republice poradny pro odvykání kouření

Pracoviště zabývající se léčbou závislosti na tabáku, kde se vyžaduje přítomnost vyškoleného terapeuta, ale nikoliv lé-

kaře. Většinou se jedná o sestru, psychologa nebo jiného terapeuta. Není k dispozici možnost preskripce léků, ale poradenství i doporučení k jejich užívání ano.

EVROPSKÝ KODEX PRAXE TCS

Byl vytvořen na podporu a zlepšení služeb pro odvykání kouření/léčbu závislosti na tabáku v Evropě pro všechny tři stupně podpory odvykání. Následující body se tedy týkají všech typů těchto služeb.

1. Jasná deklarace, že je k dispozici jakémukoliv uživateli tabáku a nabízí prokazatelně účinnou léčbu.
2. Snaha všemi silami zajistit humánní a materiální zdroje k naplnění této mise.
3. Léčba všech uživatelů tabáku, ale specializovaná centra by měla řešit zejména těžší případy. Pokud je služba nabízena jen specifickým rizikovým skupinám, například těhotným kuřačkám a nikoliv jiným kuřákům, mělo by to být jasně deklarováno.
4. Léčba i validizace kuřáctví vychází z prokazatelně účinných metod a doporučení.
5. Personál se podílí na pre- i postgraduálním vzdělávání různých zdravotnických profesí v léčbě závislosti na tabáku.
6. Personál se podílí se na vývoji a výzkumu v oblasti léčby závislosti na tabáku.
7. Personál se podílí na propagaci odvykání kouření v rámci své komunity.
8. Trvalé vyhodnocování aktivit a stálé zlepšování pomocí zpětné vazby.

Role TCS je především věnovat se složitějším případům, vzdělávat zdravotnický personál v léčbě závislosti na tabáku, vyhodnocovat úspěšnost léčby svých pacientů, propagovat „dobrou praxi“ mezi ostatními zdravotníky a naopak eliminovat „špatné praxe“. Samozřejmě se předpokládá, že TCS ne-

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. MUDr. Eva Králíková, CSc.
Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN
Studničkova 7, 128 00 Praha 2
e-mail: eva.kralikova@lf1.cuni.cz

znamená jedinou možnost, jak je možné se kouření zbavit. Ale tato služba by měla být snadno dostupná všem kuřákům.

Personální zastoupení by v ideálním případě měl být multiprofesionální tým, který zahrnuje lékaře, sestru, psychologa a nutričního terapeuta. V každém TCS by však měl vždy být specialista na odvykání kouření, tedy osoba, která je k této léčbě vyškolená a je za ni placena. Nemusí to být lékař – ten je v TCS třeba k pokrytí medicínských aspektů či preskripci léků, ale intervenovat může jiný zdravotnický pracovník. Nezdravotnický vyškolený pracovník může také hrát specifickou roli, ale pod dohledem zdravotníka. Personální vybavení by mělo být dostatečné k tomu, aby pacient mohl přijít na první návštěvu do 3 týdnů po objednání. Požadovaným vybavením je samostatná ordinace alespoň 10 m², monitor CO a vedení zdravotnické dokumentace, přístup k počítači a telefonní kontakt. Dále se doporučuje mít vzorky dostupných medikací, osobní váhu, letáky a brožury. Mezi základní dotazníky patří Fagerströmův test závislosti na nikotinu a dotazníky na míru motivace přestat kouřit či depresi.

Tato centra by měli využívat především více závislí kuřáci, kuřáci s dalšími komorbiditami, těhotné kuřačky, pacienti před plánovaným chirurgickým zákrokem či s dalšími komorbiditami – zejména psychickými, kardiovaskulárními, respiračními či onkologickými, pacienti s kombinovanými závislostmi (alkohol a jiné drogy), sociálně znevýhodnění kuřáci či kuřáci, kteří se opakovaně a neúspěšně pokoušeli přestat. Většinou je sem doporučí jejich ošetřující lékař, který nemá čas na delší intervenci, linka pro odvykání kouření či mohou mít možnost přijít sami.

Základem je dodržování prokazatelně účinných postupů, pochopitelně s respektováním národních či místních podmínek. Vstupní intervence by měla trvat minimálně 30–60 minut, kontrolní návštěvy 15–30 minut. Další podporou může být internet, telefon či jiné možnosti. Počet kontrolních návštěv má být 4–8 během 12 měsíců.

TCS by měly hrát roli v edukaci dalších zdravotníků v léčbě závislosti na tabáku v rámci jejich pre- i postgraduálního vzdělávání. Sami jeho pracovníci by měli mít doložitelné vyškolení. Tato školení v léčbě závislosti na tabáku mohou TCS uskutečňovat samostatně, ale spolupráce či garance univerzit či odborných společností je žádoucí.

TCS by měla publikovat své výsledky a přispívat tak k obecnému zlepšení diagnostiky, prevence a léčby závislosti na tabáku, ideálně v rámci akademického výzkumu.

TCS by měla sehrávat roli i v propagaci zdravého životního stylu obecně, jak mezi svými pacienty, tak v místní komunitě.

Definice úspěšné léčby zatím také zcela jednotná není. Pokud jde o validizaci, je kritériem je hodnota CO < 6ppm, případně hodnoty metabolitů nikotinu. Vzhledem k tomu, že ne všichni kuřáci odloží cigarety po první návštěvě, je délka **trvalé abstinence** (continuous abstinence) počítána od jejich skutečného dne D. Jedná se minimálně o 3 měsíce, ale ně-

kde je pro úspěšný pokus požadováno 6 nebo 12 měsíců abstinence. Další možností je **okamžitá abstinence** (point abstinence prevalence), tedy nekuřáctví v posledním týdnu před kontrolou. **Redukce kouření** znamená snížení spotřeby nejméně o 50 %.

Sledovanými parametry by měl být počet nových pacientů, počet návštěv, standardní elektronická zdravotnická dokumentace a každoroční vyhodnocování.

SOUČASNÁ SITUACE V EVROPSKÉ UNII

Předchozí definice ukazují obtížnost porovnávání těchto služeb a jejich úspěšnosti mezi jednotlivými zeměmi. Z obtížně sumarizovatelných pramenů však vyplývá, že některá z forem TSC je k dispozici v rozsahu od 20 000–2 000 000 obyvatel na 1 TSC. Ze současných 3000–4000 existujících TCS odpovědělo (vyplnilo sebehodnotící dotazník na webové stránce projektu) doposud 213.

Ukázalo se, že praxe se opravdu může hodně lišit – například v Nizozemí doporučuje Linka pro odvykání pacienta k PL, zatímco v UK je to opačně, PL dává pacientovi číslo Linky, aby vše podrobně probral. Těžko také mluvit o jednotné roli sestry – například v Řecku je více lékařů než sester.

Také otázka omezených možností preskripce je zajímavá. V některých zemích je např. vareniklin a bupropion vázaný na recept, který může napsat jen některý lékař, často s výjimkou dentistů, jinde je může předepsat kterýkoliv lékař či dokonce vyškolená sestra a jinde je tato otázka irrelevantní – například v Řecku, kde je možné dostat bez receptu jakýkoliv lék včetně antibiotik. Jinde je například volně prodejný nikotin v případě receptu částečně hrazen (Francie).

BUDOUCÍ AKTIVITY

Je zjevné, že léčba závislosti na tabáku je levnou neinvazivní a účinnou lékařskou intervencí, která může významně zlepšit zdravotní stav a prodloužit život pacientů. Ačkoliv známe a používáme metody léčby podle medicíny založené na důkazech prakticky v celé EU, jednotné hodnocení a sumarizace této léčby jednoduchá není už vzhledem k velkým rozdílům mezi jednotlivými zdravotními systémy. Diskuze k vyjasnění sporných bodů bude jistě dlouhá.

Další zmapování evropské situace připravuje Evropská respirační společnost (European Respiratory Society) – stejně jako v popsaném projektu půjde také o dostupnost léčby, strategie léčby v jednotlivých zemích, její dostupnost a zmapování center léčby, prevalenci kouření v populaci a mezi lékaři, zejména mezi pneumology i jejich pacienty.

XI. sjezd České společnosti chirurgie ruky ČLS JEP s mezinárodní účastí

Ve dnech 21. až 22. října 2011 proběhl v kongresovém sále hotelu Harmony ve Špindlerově Mlýně kongres zaměřený na problematiku chirurgie ruky. Česká společnost chirurgie ruky ČLS JEP pořádá tuto akci jednou za dva roky a stejně jako v minulých letech se společnost i organizační výbor snažily připravit reprezentativní odborné fórum pro setkávání, přátelskou konfrontaci a předávání poznatků z neustále se rozvíjejícího a široce interdisciplinárního oboru, kterým chirurgie ruky bezesporu je.

Vlastnímu kongresu předcházela dne 20. října 2011 jednodenní kurz chirurgie ruky. Cílem vzdělávacího kurzu bylo formou přednášek a komentovaných videonahrávek předat maximum nejen teoretických, ale hlavně praktických zkušeností. Kurz byl rozdělený do dvou tematických bloků a jednacím jazykem byla angličtina se zajištěným simultánním překladem.

Dopoledním blok byl věnován endoskopickým technikám na horní končetině, hlavně endoskopickým operacím kompresivních neuropatií, jako jsou syndrom kubitálního kanálu a syndrom karpálního tunelu. Obrovským přínosem byla účast zahraničních lektorů prof. Petera Hahna z Bad Rappenau v Německu a Dr. Antona Rosenkranze z Braunau v Rakousku. Tito zkušení lektoři se snažili formou přednášek a komentovaných videonahrávek předat maximum nejen teoretických, ale hlavně praktických zkušeností. Hlavním koordinátorem a dalším přednášejícím byl MUDr. Aleš Fibír ze SANUSu v Hradci Králové. Prezentovány byly i endoskopické nebo endoskopicky asistované operační techniky v dalších, méně známých indikacích.

Odpolední blok byl uspořádán ve spolupráci s International Bone Research Association (IBRA, www.ibra.ch), což je mezinárodní nezisková organizace, se sídlem ve Švýcarsku, podporující lékařský výzkum kostní tkáně. Díky její podpoře jsme mohli nabídnout posluchačům přednášky špičkových odborníků na chirurgii ruky. Pozvání na tuto akci přijali prof. Dr. Hermann Krimmer (Ravensburg, Německo) Prof. Dr. Jörg Grünert (St. Gallen, Švýcarsko) Dr. Krzysztof Zimmer (Wroclaw, Polsko) a hlavním koordinátorem odpoledního programu byl dr. Radek Kebrle z Ústavu chirurgie ruky z Vysokého nad Jizerou, který taktéž přednášel.

Zvolená témata odpoledního kurzu „**Nejčastější chyby a komplikace osteosyntézy zlomenin distálního radia**“ a „**Osteosyntéza distálního radia u starších pacientů**“ jsou z odborného hlediska velmi důležitá, zvláště v této době, kdy je osteosyntéza distálního radia používána na stále větším počtu pracovišť a tím pádem se komplikací objevuje více než v minulosti. Je také nutné aby byla více zdůrazňována specifika ošetření zlomenin distálního radia u starších pacientů

s ohledem na vyšší výskyt osteoporózy, která limituje možnosti osteosyntézy.

Hlavním jednacím dnem kongresu byl pátek 21. října. Jednacím jazykem byla čeština, slovenština a nově i angličtina včetně simultánního překladu zajištěného po celou dobu trvání kongresu. Chtěl bych tímto za všechny účastníky kongresu poděkovat překladatelkám za vynikající simultánní překlad, který umožnil i těm méně jazykově vybaveným účastníkům porozumět přednáškám zvaných zahraničních řečníků. Velký ohlas vzbudily hlavně ucelené a strukturované přednášky prof. Krimmera a v odpoledním rehabilitačním bloku excelentní přednášky prof. J. Grünerta o plasticitě mozku a N. Grünertové o „mirror therapy“. Úroveň všech přednášejících byla velmi dobrá a až na několik krátkých přerušení fungovala bezchybně i audiovizuální technika.

Součástí kongresu byla tradičně také rehabilitační sekce s přednáškami fyzioterapeutů na velmi dobré úrovni. Vedlejším účelem jednání rehabilitační sekce bylo otevření diskuze o vzniku odborné společnosti, zaměřené na rehabilitaci ruky. Z jednání přítomných účastníků vyplynul velký zájem o vznik této společnosti a byl pověřen přípravný výbor, který bude mít za úkol připravit ustavující shromáždění společnosti a zažádat předsednictvo ČLS JEP o to, aby byla nově vzniklá společnost organizační složkou ČLS JEP. Bližší informace o nové společnosti bude moci každý nalézt na www.handsurgery.cz a www.rehabilitaceruky.cz. Hlavní kongresový den uzavřelo výroční shromáždění členů České společnosti chirurgie ruky ČLS JEP.

Druhý kongresový jednacím den v sobotu 22. října byl rozdělen do dvou rozsáhlých programových bloků a proběhl bez jakýchkoliv komplikací. Proto mohli organizátoři kongresu v odpoledních hodinách jednání ukončit a pozvat účastníky na další plánovaný kongres, který se bude konat v roce 2013. Všechny přednášky a abstrakta z kongresu je možno najít stále na www.handsurgery.cz.

Za organizátory kongresu bych chtěl poděkovat všem, kteří s přípravou kongresu pomáhali, zvláště pak L. Šafránkové ze servisní firmy NUCLEUS, která byla organizačním „mozkem“ celé akce. Chtěl bych také poděkovat všem firmám, které námi pořádaný kongres podpořily, protože bez jejich pomoci by se nám podobná setkání organizovaly velmi, velmi obtížně. Nakonec bych chtěl poděkovat i všem účastníkům kongresu za to, že přijeli a doufáme, že se jim kongres líbil a byl přínosem pro jejich vzdělávání a lékařskou praxi.

MUDr. Aleš Fibír
Česká společnost chirurgie ruky ČLS JEP
e-mail: ales.fibir@handsurgery.cz

DISTÁLNÍ RADIUS

Zlomeniny distálního radia – indikace k otevřené osteosyntéze?

Mišičko R., Meluzínová P.
Traumacentrum, Ústí nad Labem

Cíle. Tříštvrté nitrokloubní zlomeniny distálního radia (C3) jsou

považovány za hraniční indikaci k otevřené repozici a vnitřní fixaci. Příchodem nových instrumentárií pro fixaci malých fragmentů s úhlovou stabilitou přišla i naděje na lepší výsledky po těchto závažných zlomeninách. Cílem této práce je zhodnotit tyto výsledky selektivně pro C3 zlomeniny distálního radia.

Metodika. Autoři retrospektivně vyhodnotili soubor všech pacientů s tříštvrté nitrokloubní zlomeninou distálního radia (C3) operovaných v letech 2007–2010 v Traumacentru v Ústí nad Labem.

Výsledky. Z celkového počtu 215 zlomenin distálního radia bylo označeno dle klasifikace AO jako zlomeniny C3 celkem 52 zlomenin (24 %). Z toho u 17 zlomenin (32 %) bylo diagnostikováno i přidružené poranění karpu (zlomeniny člunkové kosti, SL disociace, RC nestabilita...). Komplikace se vyskytly u 36 pacientů (69 %) – malpozice osteosyntetického materiálu, sekundární dislokace, rozvoj osteoartrózy, pozdní diagnostika přidružených poranění karpu, ztuhlost zápěstí ... Srovnání souborů pacientů ošetřených staršími implantáty 3,5mm a implantáty 2,4mm nepřineslo signifikantní rozdíl ve funkčním výsledku. Bylo ale zatíženo malým počtem pacientů v obou souborech.

Závěry. Výsledky léčby tříštivých nitrokloubních zlomenin distálního radia (C3) jsou často neuspokojivé, zvláště u mladých pacientů po vysokoenergetických úrazech. Použití moderních implantátů samo o sobě nemusí zlepšit celkové výsledky, pokud nedojde ke správnému, často obtížnému, technickému provedení – anatomické repozici kloubních fragmentů. CT kontrola reponovaných úlomků peroperačně (3D ISO) i pooperačně, s následnou korekcí, může přinést zlepšení výsledků. Neuspokojivé výsledky jsou ale ve velkém procentu způsobené i přidruženým poraněním karpu, jehož diagnostika bývá obtížná a léčba kontroverzní.

Fractures of distal radius – indication for open osteosynthesis?

Intruduction. Comminuted intraarticular distal radius fractures (C3) are considered to be the boardline indication for open reduction and internal fixation. The hope for better results in these serious fractures came up with the advance of new angular stable implants for stabilization of smaller fragments. The intention of this study is to assess our result in the treatment of C3 distal radius fractures.

Method. Authors evaluated in retrospective manner the collection of all patients with comminuted intraarticular distal radius fracture (C3) treated in our Traumacenter in the period from 2007 to 2010.

Results. Of the overall amount of 215 distal radius fractures surgically treated in our departement there were classified 52 (24%) as C3 fractures according to AO classification. In 17 fractures (32%) of this collection there was diagnosed associated injury of the wrist (e.g. scaphoid fracture, scapholunate dissociation, radiocarpal instability...). Complications occurred in 36 (69%) patients, as malposition of the osteosynthetic material, secondary dislocation, late diagnostics of associated wrist injuries, rigidity of the wrist and osteoarthritis. Comparison of patients treated with 3.5 mm osteosynthetic material and those treated with newer 2.4 mm osteosynthetic plate and screws was not significant better for any of the group. But there was a small amount of patients in both groups.

Discussion. The results of patients treated with comminuted intraarticular distal radius fractures are often unsatisfactory, particularly in young patients with high-energy trauma. The use of modern implants alone can not necessary bring about improved results, if the correct reduction and fixation of the articular fragments, often very difficult, is not performed. Peroperative control with x-ray ISO C – 3D or postoperative CT examination with subsequent correction of osteosynthesis can improve the overall results. But unsatisfactory results are often caused by associated injuries of the wrist, which diagnostics is troublesome and treatment often controversial.

Úskalí osteosyntézy distálního radia dorzálním přístupem

Ruber V., Mašek M.

Klinika úrazové chirurgie LF MU a FN Brno

Cíle. Představení novinky v osteosyntéze zlomenin distálního radia dorzálním přístupem na vlastním souboru pacientů.

Metodika. Klasifikace zlomenin distálního radia a indikace k jejich operační léčbě dle systému AO. Při ošetření zlomenin z distálního přístupu použitý systém dlahy VA-LCP DDRP – tedy dorzálních dlah pro distální radius typu LCP s možností použití variabilního sklonu zamykatelných šroubů.

Výsledky. Provedeno 20 implantací dlah systému VA LCP DDRP v rámci klinické studie. Dle AO klasifikace zlomeniny – 5krát A3, 1krát B2, 9krát C1, 3krát C2, 2krát C3. Komplikace – 1krát m. Sudeck, 1krát selhání.

Závěry. Uvedený systém dlah indikujeme u pacientů se zlomeninou AO 23 A3, C1-C3 v případě přítomnosti dorzální tříštivé zóny s deficitem kosti, zejména pak v osteoporotickém terénu. Dlahy umožní provést radiolouární montáž s cílenou stabilizací středního sloupce distálního radia. Variabilní sklon šroubů pomůže dostatečně podepřít kloubní plochu distálního radia. Pacient je pooperačně bez přidatné fixace s první pooperační den zahajuje rehabilitaci zápěstí. Extrakci materiálu po zhojení jsme zatím neindikovali.

Akútny compartment syndróm pri zlomeninách distálneho rádia – kazuistika a prehľad súčasnej literatúry

Gajdoš R.

Oddelenie úrazovej chirurgie – traumatológie, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Ciele. Akútny compartment syndróm zápästia býva následkom buď samotného poranenia v oblasti karpu, alebo následkom jeho liečby, ktorá si vyžaduje urgentnú chirurgickú liečbu.

Metodika. Autor predkladá prípad rozvoja compartment syndrómu po zlomenine distálneho rádia u mladého pacienta, spôsob diagnostiky a terapie tohto poranenia, ako aj výsledok liečby po dvojročnom sledovaní. V prehľade literatúry sa pokúša najst najoptimálnejší spôsob diagnostiky a liečby jednej z najzriedkavejších komplikácií po zlomenine dolného konca vretennej kosti

Výsledky. Kombináciou klinickej suspekcie, promptnej diagnostiky a chirurgickej intervencie možno predísť devastujúcim následkom tejto komplikácie.

Závěry. Compartment syndróm zápästia je zriedkou komplikáciou zlomenín distálneho rádia s prevalenciou do 1%, ale s ďalekosiahlymi následkami, ak sa nelieči adekvátne a včas.

Rekonštrukčné operácie distálneho predlaktia po fractura male sanata

Vajczikova S., Chandoga I., Kilian M., Šajter M.

II. ortopedicko-traumatologická klinika LF UK a UN Bratislava

Autori sledovali 28 pacientov s nesprávne zhojenými zlomeninami distálneho predlaktia a idikovali možné rekonštrukčné palatívne operácie.

Korekční osteotomie distálního radia

¹Kraus J., ²Kebrle R.

¹I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Ústav plastické chirurgie a chirurgie ruky, Vysoké nad Jizerou

Cíle. Zlomenina distálního radia je dle posledních statistik nejčastější jednoduchou zlomeninou vůbec. Dříve šlo o typic-

kou zlomeninu staršího věku nyní postihuje všechny věkové skupiny. První vrchol incidence je u mladých sportovně aktivních pacientů ve věku 18–30 let. Jde nejčastěji o vysokenergetické úrazy, většinou s intraartikulární dislokací. Druhý vrchol incidence je u pacientů ve věkové skupině 55–75 let s velkou převahou žen. Zde jde nejčastěji o klasické notoricky známé extraartikulární zlomeniny Collesova typu. Celkově ze statistik vychází, že zlomenina distálního radia postihne 17 % populace starší 60 let. A co je alarmující někteří autoři uvádějí komplikace různého stupně závažnosti až ve 30 procentech.

Metodika. Každý, kdo se hlouběji zabývá léčbou zlomenin distálního radia, řeší zásadní otázku, zda přítomná dislokace nebo dosažená repozice zajistí pacientovi dobrý funkční výsledek, a to ve vztahu k věku, aktivitě a povolání. V naší přednášce jsem se zaměřili na řešení symptomatických extraartikulárních malpozic distálního radia.

Výsledky. Ke korekční osteotomii jsou indikováni symptomatictí pacienti s malpozičním postavením. Důležitou podmínkou úspěchu je předoperační plánování výkonu. Je nutné dobře zvážit správný čas, směr a úhel osteotomie, vybrat dostatečně masivní implantát, zvážit použití spongiózního nebo bikortikálního štěpu.

Závěry. K dosažení dobrého funkčního výsledku léčby je zapotřebí motivovaného a spolupracujícího pacienta, proto správný výběr pacientů považujeme za základní podmínku úspěchu.

Distal radius malunion – two bone osteotomy and factors affecting decision making

¹Kebrle R., ²Vodička Z.

¹UPCHR, Vysoké nad Jizerou, Czech Republic

²Ortopedické oddělení, Nemocnice České Budějovice

Introduction. Distal radius malunion covers “easy” angular or rotational malunions as well as malunions appearing after high energy injury, infection of the fracture or malunions with previous multiple surgical procedures. In certain situations soft tissues are very tight or over all situation is so complicated that simple radial corrective osteotomy is not enough for a good functional result. That is why authors are trying to find factors that do influence decision making whether to do just radial or combined radial and concomitant ulnar osteotomy.

Methods. Authors are presenting group of 10 patients treated with two bone osteotomy at the same time. Pre and postoperative X rays, range of motion, grip strength were studied and all additional clinical problems were described in this group.

Results. Group analysis revealed that 4 fractures were open, 5 were high energy injuries, 2 were infected, 8 patients had 2–4 previous surgical procedures and 4 had concomitant neurological, vascular or tendon problem preoperatively. Deformities varied from 2–20 mm of radial shortening, 70 degrees of volar to 55 of dorsal angulation and minus 20 to plus 18 degrees of ulnar inclination. Extension of the wrist averaged 31 degrees, flexion 34 degrees, supination 34 degrees and forearm pronation 34 degrees. The average grip strength was of 17 kilograms compared to 33 on contralateral side. At an average of 10.8 months (range, 6 to 17 months) radial shortening improved from 9.9mm to 0.8mm, volar inclination improved to 14.3 degrees and ulnar inclination to 14.9 degrees. Range of motion changed from 34 to 59 degrees of extension, 31 to 46 degrees of flexion, 34 to 62 degrees of supination and 34 to 65 degrees of pronation. Grip strength improved from 17.25 to 31.25 kg.

Discussion. Concomitant radius and ulnar osteotomy is a big surgery but valuable way of treatment of distal radius malunion in cases of severe soft tissue impairment as it hap-

pens in cases of high energy and open injuries, in previously infected cases and in cases after multiple surgeries. All these factors are aggravating soft tissue tension and increasing risk of postoperative stiffness. 9 patients have had different types of bony procedures, soft tissue complications or algodystrophy. All needed individual approach and type of osteotomy but all have had reasonable functional and cosmetic improvement.

ZÁPĚSTÍ, TRAUMA

Čtyřrohá fúze zápěstí pomocí dlahy va-lif – první zkušenosti

Dráč P., Čížmář I., Homza M.

Traumatologické oddělení FN, Olomouc

Cíle. Seznámit odbornou veřejnost s novou uhlově-stabilní dlahou pro čtyřrohou fúzi a upozornit na výhody i technická úskalí a zhodnotit pilotní soubor pacientů. Součástí prezentace je i zkrácený videozáznam operace.

Metodika. Od června 2010 jsme na ošetřili touto dlahou celkem sedm pacientů pro pouřazovou změny typu SNAC /SLAC typu III. Hodnoceny jsou výsledky radiologické (zhojení, CHR, UTR) i funkční (ROM, dynamometrie, DASH).

Výsledky. Užití VA-LIF umožňuje časně zahájení fyzioterapie a dobré funkční výsledky.

Závěry. První zkušenosti s užitím tohoto implantátu jsou slibné, limitací studie je zatím malý soubor i relativně krátká doba sledování.

Four-corner arthrodesis using va-lif plate – first experience

Aim. To inform professional public about a new locking plate for four-corner arthrodesis, point out advantages and technical pitfalls and assess a pilot group of patients. There is also a short video-sequence of the surgery.

Methods. A total of 9 patients with SNAC or SLAC wrist degenerative changes were treated by four-corner arthrodesis using on Department of Traumatology Faculty Hospital Olomouc. During follow-up examinations we analysed the radiological (union/non-union, carpal height ratio and ulnar translation ratio) and functional outcomes (range of motion, wrist strength, DASH questionnaire).

Results. Using VA-LIF allows early wrist mobilization and positive functional outcomes.

Conclusions. First experience with the usage of VA-LIF is promising. The only limitation of our study is a small group of patients.

Radioscapholunární dýza

Veigl D., Pech J., Zatrpa T.

1. ortopedická klinika FNM, FN Motol, Praha

Cíle. Zhodnocení přínosnosti operačního výkonu – radioscapholunární dýzy – pro pacienty s revmatickou destrukcí karpu a pro pouřazové destrukce radiokarpálního kloubu.

Metodika. Retrospektivní studie 43 odoperovaných radioscapholunárních dýz, popis různých operačních technik.

Výsledky. Hodnoceny RTG nálezy, VAS, rozsah pohybu a spokojenosti pacientů s operačním výkonem. Porovnané výsledky různých modifikací výkonu.

Závěry. Modifikace výkonu – resekce distálního polu scaphoidea zlepšuje rozsah pohybu po provedení radioscapholunární dýzy.

Totální náhrada zápěstí vlastní konstrukce – zhodnocení výsledků

Pech J., Veigl D., Dobiáš J., Zatrpa T., Denk F.
1. ortopedická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Cíle. Zhodnocení pětiletých výsledků implantace totální náhrady zápěstí, implantovaných souboru 64 nemocných převážně v indikaci revmatické destrukce zápěstí, dále v indikaci psoriatické a artritické destrukce (RTG klasifikace Larsen III–IV), průměrného věku 51,6 let (31–74).

Metodika. S přihlédnutím k operační technice, která byla vypracována na našem pracovišti, byl hodnocen RTG a klinicky nález, dále subjektivní vyjádření nemocných. Hodnocen rozsah pohyblivosti a bolestivost, osa karpu a svalová síla. Užito částečně modifikované Mayo score.

Výsledky. Klinické sledování průměrně 32 měsíců v rozsahu 4–65 měsíců, zjištěno 16 % komplikací, které byly řešeny následným operačním výkonem: 2krát hluboký infekční, 2krát reaktivní synovitis, 3krát fraktura implantátu, 4krát de-
viace osy implantátu. Následně prováděna totální děza karpu, synovektomie reinplantace komponent a synovektomie s transpozicí extenzorů. Průměrný rozsah pohyblivosti – extenze 22°, flexe 30°, ulnární dukce 12°, radiální dukce 8°, supin. pronace volná. Zaznamenána není časná ani pozdní luxace hlavice. Subjektivně 46 nemocných zcela spokojeno, 14 částečně (vadí rozsah pohyblivosti), 4 nespokojeni.

Závěry. Implantát respektuje co nejvíce anatomické a biomechanické poměry zápěstního kloubu, je opatřen aktivním povrchem umožňujícím bezcementovou fixaci do kosti. Implantace je relativně snadná. Stěžejní podmínkou je pečlivá indikace, není vhodný pro subluxované a těžce destruované klouby (RTG klasifikace Larsen V), kde je indikována spíše totální děza karpu.

Totální náhrada loketního kloubu – sedmileté zkušenosti

Vodička Z., Stehlík J., Held M.
Ortopedické oddělení nemocnice České Budějovice, a.s.

Na ortopedickém oddělení bylo v období 2003–2010 odoperováno celkem 15 náhrad loketního kloubu 11krát v indikaci revmatoidní artritida, 4krát v indikaci pouřazová artróza. Průměrný věk pacientů byl 61 let, 4 muži, 10 žen. Doba sledování od 1 roku do 7 let. Dvanáctkrát se jednalo o primoimplantaci, 3krát o revizní výkon. Subjektivně bylo 13 pacientů spokojeno. Objektivně byl stav hodnocen podle Mayo elbow performance score. Dvanáct loktů mělo výborný výsledek, dva lokty dobrý, jeden špatný. Průměrný rozsah pohybu flexe 125°, extenze s deficitem 5 st. Rozsah pronace supinace byl 75 st. Jako komplikace zaznamenali přechodnou lézi n. ulnaris, 1krát luxaci a 1krát infekční, 2krát zlomeninu radiálního kondylu. Na závěr lze konstatovat, že krátkodobé a střednědobé výsledky náhrady loketního kloubu jsou velmi dobré, zejména u revmatiků, ale vážné komplikace a omezené možnosti při reimplantaci endoprotézy jsou stále důvodem k rozvážné indikaci.

Srovnání miniinvazivních přístupů v léčbě zlomenin střední třetiny člunkové kosti – první výsledky (prospektivní randomizovaná studie)

¹Drác P., ¹Maňák P., ²Reška M., ²Filkuka P.

¹Traumatologické oddělení FN, Olomouc

²Chirurgická klinika a Oddělení zobrazovacích metod FN U sv. Anny, Brno

Cíle. Srovnání funkčních výsledků a komplikací u pacientů se zlomeninou střední třetiny člunkové kosti léčených osteo-

syntézou z palmárního perkutánního nebo dorzálního limitovaného přístupu.

Metodika. Jedná se o prospektivní randomizovanou studii srovnávající výsledky radiologické (zhojení, protruze šroubu, degenerativní změny) funkční (ROM, síla stisku, přítomnost bolesti) a výskyt komplikací (per- i pooperačních). Do studie zařazeno 76 pacientů, výsledky byly statisticky testovány.

Výsledky. Většina testovaných parametrů nevykazovala statisticky významný rozdíl. Obdobně většina komplikací byla způsobena pooperační technickou chybou.

Závěry. Zlomeniny střední třetiny člunkové kosti lze efektivně ošetřit osteosyntézou ať již z palmárního nebo dorzálního přístupu.

Comparison of minimally invasive approaches intreatment of middle third scaphoid fractures – first outcomes of prospective randomised study

Aim. To compare the functional results and complications of patients with the middle-third-scaphoid fractures treated by osteosynthesis using palmar percutaneous or dorsal limited approaches.

Methods. This is a randomised prospective study comparing radiological (union/non-union, screw protrusions, degenerative changes) and functional outcomes (range of motion, grip strength, pain) and incidence of complications (per- and postoperative). Seventy six patients were engaged to this study and the results were tested statistically.

Results. The majority of outcome differences were not statistically significant. We have found the majority of complications to be caused by non-adherence to surgical techniques.

Conclusion. The middle-third-scaphoid fractures can be effectively treated by both mentioned methods.

Akutní ulnární translace karpu a její řešení – kazuistika

Pilný J., Fibír A.

Ortopedické oddělení, PKN a.s., Pardubice

Cílem práce je představit ošetření akutní ulnární translace karpu s avulzním poškozením šlach.

Metodika. Mechanismem ulnární translace karpu je ulnární dukce. K určení diagnózy je nutné provést držení snímku v maximální ulnární dukci zápěstí. Při vyšetření byla zjištěna i avulze šlach EPL, APL a EPB ze svalových bříšek. Při operačním řešení byla provedena reinzerce poraněných vazů a provedena transpozice EIP do šlachy EPL.

Výsledky. Pacient mohl po 4 měsících od úrazu nastoupit do práce jako nástrojař.

Závěry. Při ošetření je třeba myslet i na vazivová poranění zápěstí.

Otevřené zlomeniny předloktí III. stupně

Veselý R., Kočíš T.

Úrazová nemocnice Brno

Cíle. Příčinou dilaceracních poranění předloktí jsou nejčastěji vysokoenergetické úrazy nebo poranění v zemědělství. Cílem léčení těchto závažných a často invalidizujících poranění je zhojení skeletu, měkkých tkání a obnova funkce končetiny při zamezení vzniku infekce.

Metodika. Soubor pacientů za posledních 10 let sleduje léčení pacientů s otevřenými zlomeninami předloketních kostí typu IIIB a IIIC podle Gustila. Hodnocení souboru proběhlo podle Grace a Eversmana.

Výsledky. Všichni pacienti byli ošetřeni zevní fixací. Defekty měkkých tkání byly kryty volným transplantátem, lokálním fasciokutanním lalokem a volným lalokem. Jsou hodnocena akutní ošetření, pooperační průběh a rehabilitace. Samostatně se věnujeme komplikacím.

Závěry. Dlahovou osteosyntézou a nitrodřeňový hřeb lze použít u otevřených zlomenin I. a II. typu dle Gustila. Zevní fixace je indikována u otevřených diafyzárních zlomenin předloktí typu IIIB a IIIC včetně replantací. Krytí defektů měkkých tkání je vhodné provádět časně. Nedílnou součástí primárního ošetření je dostatečně radikální debridement.

Open fractures of forearm bones type III

Open fractures of forearm bones can occur in crush injuries of the limb, missile injuries and gun shot injuries. The diagnosis of an open fracture of the forearm is usually self-evident. There is history of bleeding or wound from the site of injury. Presence of wound increases the risk of infection and likelihood of insertion of foreign material. A careful neural and vascular examination must be done as open injuries are most likely to cause neurovascular damage than closed fractures. Emergent treatment is required for open fractures. Debridement should be done at earliest possible opportunity and the soft tissue damage should be evaluated before undertaking debridement to know the extent of damage. We evaluated 26 patients with open fractures of forearm bones type III according Gustilo classification. All patients were treated by external fixation. Traumatic wounds were closed by skin graft. Extensive debridement under general anesthesia followed by primary open reduction and internal or external fixation for open injuries is recommended. Immediate ORIF in grade I, II, and IIIa fractures can have good results (low infection rate).

Fractures of long bones of the hand

Mihály J., Bujňák J., Kollárová A.
Oddelenie úrazovej nemocnice FN Prešov

There have been evaluated 102 patients with 124 fractures of long bones of the hand. All of the patients were treated in the Dep. of Trauma surgery of the Faculty Hospital J.A.R. in Prešov, SR in a period of 5 years (2006–2010).

The patients were divided in two groups. The group 1: 87 patients who suffered fractures without a concomitant injury of flexor or extensor tendon of the fingers of the hand and the group 2: 15 patients who suffered the concomitant injury of the flexor tendon and the fracture of the long bones of the hand. A timing of definitive stabilization, a mode of a stabilization and an active range of motion after a treatment were evaluated and compared between these two groups. The TAM and the DASH outcome measures were used to evaluate the results.

Urgent definitive stabilization till 24 hours after an injury was done in 13 of 15 patients in the group 2 and was not done in any of patients in the group 1. We found that excellent or very good results were obtained in 80% of the patients of the group 1 with the fracture of metacarpal bones and in 37% of patients of the group 1 with the fractures of fingers but only in 3 patients of the group 2, which has been 20%.

We found that the same fracture in these two groups could not always be stabilized by the same manner and that the stabilization of the fracture with the concomitant injury of the flexor tendon must be done very precisely to allow an early movement of the fracture because the early rehabilitation is the best prevention of the adhesions of repaired tendons.

Ošetření abrubece báze distálního článku prstu pomocí hook plate (medartis)

Kozák T., Hart R.

Ortopedicko-traumatologické oddělení Nemocnice Znojmo

Cíle. Prezentace shrnuje první zkušenosti s použitím implantátu Hook Plate (Medartis) při ošetření zlomenin báze distálního článku prstu ruky. Jedná se o intraartikulární zlomeniny s dislokací dorzálního fragmentu tahem extenzorové šlachy prstu a možnou volární subluxací v distálním interfalangeálním kloubu ošetřené titanovou háčkovou dlahou fixovanou kortikálním šroubem 1,5 mm.

Metodika. Materiál: V období 10/2009 – 6/2011 bylo ošetřeno jedenáct zlomenin s dislokací fragmentu a volární subluxací v distálním interfalangeálním kloubu. Průměrná doba od poranění k ošetření dlahou 17 dnů (2–34 dnů). Ošetřeni čtyři muži a sedm žen, lokalita 6krát 2. prst, 3krát 3. prst, 2krát 5. prst, 7krát levá ruka, 4krát pravá ruka, zavřená poranění.

Postup: Řez nad PIP kloubem, ozejména extenzorová šlacha, preparace fragmentu, odklopení, odstranění vaziva z lomné linie, přiložena dlažka na držáku, repozice a fixace šroubem. Fixace v O postavení v PIP kloubu na dlažce 3–5 týdnů.

Výsledky. Pozorovali jsme průměrně 48stupňový aktivní pohyb v DIP kloubu (30–60°), plná aktivní extenze v devíti případech (tj. 82 %), subjektivní spokojenost s výsledkem v devíti případech (tj. 82 %).

Komplikace: 1krát vytržení šroubu z kosti s infektem, 1krát vazivové zhojení.

Závěry. Delikátní metoda vhodná k ošetření i zastaralého poranění, pečlivá indikace, metoda patří do rukou zkušeného operátora, pooperačně fixace 3–5 týdnů, následně šetrná rehabilitace vedena zkušeným fyzioterapeutem. Valná většina stále léčena konzervativně.

Externá minifixácia zlomenín ruky

Cigaňák J., Magdín D., Bakoš T., Gaman V.,
Cigaňák T., Mladý M.

MANUS-MED Prievidza, Traumatologicko-ortopedické oddelenie
Bojnice

Ciele. Externá fixácia je pomerne dobre prepracovaná metóda v ortopédii a traumatológii. Externá minifixácia u zlomenín ruky a zápästia má svoje špecifiká vzhľadom na zložitost anatomie a funkcie ruky. Cieľom prednášky je tieto špecifiká rozanalyzovať a zdôrazniť výhody.

Metodika. Autori v 20-ročnom materiáli za roky 1991–2010 analyzujú súbor aplikovaných externých minifixácií ruky z pohľadu komplikácií a výhod.

Výsledky. Externý minifixátor bol aplikovaný na ruku a zápästie za 20 ročné obdobie 569krát. 6krát došlo k zlyhaniu s nutnosťou reoperácie. 7krát bol aplikovaný u subtotálnych amputácií prstov s nutnosťou amputácie prstov v druhej dobe pre gangrenu.

Závěry. Externá minifixácia zlomenín ruky je v rukách zaškoleného chirurga spoľahlivá metóda s mnohými prednosťami: – možnosť aplikácie iba na postihnutý skelet, resp. nevyhnutú susednú oblasť – pohodlné preväzy – zachovanie funkcie aj ostatných častí ruky behom liečby – včasná rehabilitácia – obyčajne výrazne znižuje finančné náklady na liečbu, keďže je možné aplikovať i jednoduchý hliníkový fixátor u väčšiny poranení ruky.

Distrakce skeletu – její postavení ve spektru možností rekonstrukce prstu ruky po amputaci

Nejedlý A., Horyna P.

Klinika plastické chirurgie 3. LF UK a FNKV, Praha

Distrakce skeletu je efektním postupem pro rekonstrukci prstu ruky po amputaci periferní části prstu. Na několika ka-

zuistikách je podán přehled možností distrakce z hlediska délky elongace i možnosti vlastního provedení elongace skeletu interním či externím distraktorem. Kazuistiky dokumentují hojení skeletu po rychlé distrakci nejenom interpozicí autologním kostním štěpem, ale i formou kalotaxe a osteoneogeneze.

REHABILITACE

Head and brain

Grünert J., Grünert-Plüss N.
Kantonsspital St. Gallen, Switzerland

The hand is an organ of motion which also perceives manyfold information from our environment. The sensory organs of touch in the pulps will forward via peripheral nerves information to the brain. When there is a disruption in the nerve not only spinal but also central processes in the brain develop, which are decisive for the later developments during the regeneration process after nerve repair. The surgeon only can influence few points, while important processes happen in the nerve itself and in the cortical representation which are responsible for later sensory relearning and regain of function. Important central mechanisms are discussed and their clinical relevance outlined.

Mirror therapy

Grünert-Plüss N., Grünert J.
Kantonsspital St. Gallen, Switzerland

Mirror therapy, first described in phantom limb pain is also known in CRPS. But there is a benefit of reducing pain and regaining function in many diagnoses in hand rehabilitation. Pioneering studies and the application of mirror therapy for different clinical problems and their use are introduced. Underpinning principles and research results are presented. A protocol will be introduced and the results of a series of over 120 patients are discussed. But where is the evidence in Mirror Therapy? An overview in the actual literature shall focus on this important aspect. The participants learn the concept of Mirror therapy and get the opportunity to experience the mirror themselves in a practical session.

Krční stimulace v léčbě KRBS a neuropatické bolesti

Masopust V.
Neurochirurgie ÚVN, Praha

Cíle. Po operacích ruky může dojít k poškození periferního nervu. Zde je nutné včasné a kvalitní ošetření daného nervu. Pokud k němu nedojde, může dojít k rozvoji komplexního regionálního bolestivého syndromu II. typu (KRBS II) nebo neuropatické bolesti. Existuje rozsáhlá konzervativní terapie, která ale nemusí být úspěšná. Pak připadají v úvahu invazivní postupy, mezi které v současné době patří i stimulace zadních provazců v oblasti krční páteře.

Metodika. Na neurochirurgické klinice ÚVN byly provedeny dva výkony. První u nemocné s neuropatickou bolestí po opakovaných ošetřeních periferního nervu a druhý u nemocné s KRBS II. Elektrody byly zavedeny do epidurálního prostoru ve výši Th3/4 a postupně protaženy epidurálním prostorem nad zadní provazce až do oblasti C4/5. Byla použita osmikontaktní elektroda Medtronic.

Výsledky. V obou případech došlo k úspěšné kontrole bolesti. V druhém případě však elektroda pohybem krční páteře deviovala a její pozice musela být upravena. Po upravení je

poloha již stabilní s pokračujícím efektem stimulace při léčbě bolesti.

Diskuze. Neuromodulační metody jsou nyní vyhrazeny pro nemocné, u kterých dojde k selhání všech dostupných konzervativních metod. Otázkou je čas, kdy o neuromodulaci začneme uvažovat. Jedná se o složitou a cenově nákladnou metodu. V případě intenzivních obtíží by měla být tato metoda v základním výběru léčebných postupů a měla by být indikována včas. Jediným nedostatkem této metody je pohyblivost krční páteře a předpokládaná nutnost úpravy polohy elektrody, které ale není složité.

Závěry. Neuromodulační metody jsou v současnosti na vrcholu léčebných postupů. Vzhledem k jejich reverzibilitě se již v některých případech stanou metodou první volby.

Rehabilitace pacientů s RSDS

Kovářová K., Schmoranzová A., Horáčková D.,
Nosková L., Šalšová J.
UCHR a PCH, Vysoké nad Jizerou

Cíle. Vytvořit přehled o problematice RSDS (reflex sympathetic dystrophy syndrom), popsat mechanismy vzniku, diagnostické a léčebné metody a jaké jsou rehabilitační postupy vhodné pro terapii tohoto onemocnění.

Metodika. Nejprve teoreticky popis tohoto onemocnění, mechanismů vzniku a diagnostických a léčebných metod. Dále popis fyzioterapeutických postupů používaných v UCHR a PCH Vysoké nad Jizerou a prezentace kazuistiky.

Výsledky. Léčba RSDS je dlouhodobá a je nutná spolupráce několika oborů. Efekt fyzioterapie je patrný v prezentované kazuistice.

Závěry. Rehabilitace je nedílnou součástí komplexní terapie RSDS.

Dlahování – využití proximální a distální fixace v rehabilitaci ruky

Činčerová M.
Ambulance Rehabilitace ruky, Praha

Využití individuálního dlahování v rehabilitaci ruky je bezesporu jeho nenahraditelnou součástí. Po úrazech či operacích ruky se často potykáme s negativním dopadem zhoršeného hojení, vzniku adhezí, rigiditou či výpadkem z vnímání tělesného schématu, které výrazně ovlivňují výslednou funkci. Využití proximálního a distálního dlahování ve smyslu cíleného zaměření pohybu do omezeného segmentu nacházím jako velmi přínosnou metodu vedoucí k výraznému zlepšení volní hybnosti a funkce.

NEUROPATIE, ENDOSKOPIE

Úžinové syndromy ruky

Cigaňák J., Cigaňák T., Magdín M., Sirotnák J.
MANUS-MED Prievidza

Ciele. Ruka ako nesmierne zložitý anatomický i funkčný orgán je často postihnutá niekoľkými ochoreniami. Úžinové syndrómy ruky a karpu tendinózne a nervové sú často v kombinácii a je dôležité ich správne diagnostikovať a následne stanoviť správny timing liečby, operácii a rehabilitácie.

Metodika. Autori analyzujú 5-ročné obdobie (2006–2010) úžinových syndrómov rúk. Každý z pacientov s podozrením na nervové kompresívne syndrómy mal urobené neurologické vyšetrenie s EMG. Časť z nich bolo indikovaných na operácie. Ak mali kombináciu rozdielnej topiky tendinózneho

a nervového kompresivního syndrómu, operácia bola urobená v dvoch dobách.

Výsledky. Za roky 2006–2010 bolo vyšetrených na ambulancii chirurgie ruky v MANUS-MED 25 626 pacientov s ťažkosťami hornej končatiny. Bolo urobených 1126 operácií syndroma canalis carpi, 15 operácií syndroma canalis Guyoni, 858 tendinóznych úžinových syndrómov. 92 % pacientov bolo sledovaných pooperačne na ambulancii chirurgie ruky minimálne 3 mesiace. U 22 pacientov boli známky algoneurodystrofického syndrómu, ktoré po adekvátnej terapii ustúpili. Známky infekcie bolo u 6 pacientov, avšak nie abscesy. U 1 pacienta s pollex saltans bol po operácii nezlepšený funkčný výsledok pri pokračujúcej ťažkej reumatoidnej artritíde MCP I kĺbu. Reoperácie recidív kompresívnych nervových syndrómov nami operovaných sme v danom období nezaznamenali.

Záver. Celistvý pohľad na chirurgiu ruky na Slovensku stále chýba aj 22 rokov po nežnej revolúcii. Aj nervové kompresívne syndrómy ruky a karpu sú často riešené neurochirurgom, ortopédom, všeobecným chirurgom, plastickým chirurgom z monopohľadu daného odboru a často bez korelácie komplexného zhodnotenia ochorenia ruky. Koncepcia chirurgie ruky na Slovensku je síce v korelácii s WHITE BOOK ON HAND SURGERY IN EUROPE (FESSH) napísaná a podaná na Ministerstve zdravotníctva Slovenskej republiky, avšak pre apatiu, nejednotnosť a kritiku „odborníkov“ v chirurgii ruky nie je prijatá...

Rating of the median nerve after endoscopic treatment of carpal tunnel syndrom

Szalewicz-Szpunar J., Franiel J., Zawal M.

Avimed Hospital Katowice

Objectives. During 18 months, 74 persons with CTS were treated in our hospital (55 women, 19 men). All CTS were confirmed by electromyography before treating.

Methods. The patients examined were with the BOSTON scale before operation. All of the endoscopic procedures were done the same way, patient hospitalized 1 day. Control visit was performed 3 to 14 days after treatment. Second examination with BOSTON scale was examined minimum 2 months after operation (2–24 months).

Results. 74 patients treated, complete recovery was seen in 71 of them. In 3 persons with peripheral neuropathy of the third finger the procedure was rated as not completed.

Conclusions. Endoscopic treatment of the carpal tunnel syndrom is very useful and safe procedure helping to restore function of the hand without nerve disturbances.

10 years results of endoscopic carpal tunnel release with the two-portal Chow-technique in 335 patients

Rosenkranz A.

Krankenhaus St. Josef, Braunau am Inn

Objectives. In 530 patients an endoscopic carpal tunnel release (ECTR) by using the dual portal Chow-technique was performed in the period from 1996 to 2002.

The purpose of the study was to evaluate the 10 years results with special regards to subjective satisfaction of patients, the function of the hand, recurrence rate and reoperations.

Methods. A total of 2200 procedures of endoscopic carpal tunnel release with the two-portal Chow-technique were performed in the hospital of Braunau, Austria from 1996 to 2010.

- All procedures were done by one surgeon.
- All patients had electrodiagnostically confirmed carpal tunnel syndrom.

To get a 10 years result, a follow-up evaluation was performed in 335 patients who underwent the procedure during the period from 1996 to 2002 (63% of 530 patients).

We evaluated the Dash-Score, the Kapandji-Score, the subjective satisfaction, the strength and sensivity of the hands.

Results. A favourable result with the resolution of the symptoms of carpal tunnel syndrom was achieved in 98.5% of the 335 patients. The average of the Dash-Score (0–100) was 9.5 (range of 0–85); an atrophy of the thenar muscles was reported in 3.5%; the recurrence rate was 0.9%; 2 patients underwent a revision procedure; 98% of the patients were very satisfied.

Conclusion. The ECTR for CTS in the two-portal technique is a reliable procedure with a high success rate. Based on 15 years of experience we believe that this technique is tricky, in the hands of an experienced surgeon, however, a safe procedure with a low rate of complications.

A significant learning curve has to be considered. Our results are consistent with the previously published literature.

Výsledky operací pro syndrom Guyonova kanálu

Humhej I., Sameš M.

Neurochirurgická klinika, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem o.z., Krajská zdravotní, a.s.

Cíle. Vyhodnotit efektivitu operací pro syndrom Guyonova kanálu na našem pracovišti.

Metodika. Retrospektivně hodnotíme soubor 56 pacientů operovaných v letech 1999–2010 na našem pracovišti pro syndrom Guyonova kanálu.

Výsledky. Prezentujeme pooperační klinický stav pacientů a jejich EMG nálezy.

Subperiostální med. epikondylektomie jako řešení frikční neuropatie ulnárního nervu v oblasti loketního sulku

Hellmuth T., Kebrle R., Schmoranzová A.

Ústav chirurgie ruky a plastické chirurgie, Vysoké nad Jizerou

Cíle. Prezentace operační techniky, pooperační terapie a výsledků a její srovnání s alternativou, kterou je transpozice ulnárního nervu z loketního sulku.

Metodika. Ukázka operačního postupu krok za krokem, srovnání s transpozicí operací loketního nervu ze sulku. Zhodnocení na základně kliniky a EMG vyšetření a subjektivního stavu pacientů před a po operaci.

Výsledky. Metodika je dokumentována na souboru 20 pacientů ošetřených touto technikou na našem pracovišti v posledních 2 letech.

Závěry. Subperiostální med. epikondylektomie je jednou z technik umožňující terapii luxace ulnárního nervu z loketního sulku. Ve srovnání s alternativou, jakou je např. transpozice ulnárního nervu z loketního sulku, je šetrnější a bezpečnější a zatížená menším počtem komplikací.

Výsledky rekonstrukcí n. radialis po poranění

Humhej I., Sameš M.

Neurochirurgická klinika, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem o.z., Krajská zdravotní, a.s.

Cíle. Vyhodnotit výsledky regenerace lézí n. radialis po mikrochirurgické rekonstrukci.

Metodika. Retrospektivně jsme zhodnotili soubor pacientů operovaných na našem pracovišti pro lézi n. radialis v letech 1998–2010. Z 38 operovaných nervů se v 15 případech jednalo o lézi kmene nervu před rozdělením na r. profundus a r. superficialis, v šesti případech byly poškozeny obě větve v oblasti kubit, v deseti případech se jednalo o selektivní lé-

zi r. profundus a v sedmi případech o selektivní lézi r. superficialis. End to end mikrosutura byla provedena u 25 případů, u 13 pacientů jsme použili k rekonstrukci n. radialis štěpy z n. suralis.

Výsledky. Prezентujeme výsledky regenerace n. radialis po jednotlivých typech poranění.

Endoskopická operace karpálního tunelu – pro a proti Fibír A.

Oddělení plastické chirurgie SANUS, Hradec Králové

Dekomprese karpálního tunelu je nejčastěji prováděná operace v chirurgii ruky a v našich podmínkách je prováděna převážně otevřenou technikou, byť z více či méně limitovaného přístupu. Častým pooperačním problémem po otevřeném přístupu je protrahovaná bolest jizvy, pilířové bolesti zápěstí a neschopnost silového úchopu v rotaci omezující schopnost pacienta ruku plně zatěžovat.

Endoskopicky provedená operace za kontroly operačního pole zrakem významně snižuje výskyt těchto potíží a pacienti jsou schopni ruku dříve zatěžovat. Srovnání dlouhodobých výsledků otevřené i endoskopické operace však neukazuje významnější rozdíl.

Autor se zamýšlí nad tím, zda technická, organizační a hlavně finanční náročnost endoskopického operačního přístupu v našich podmínkách odpovídá dosaženým výhodám pro pacienty. Snaží se také definovat skupiny pacientů, kteří mají z endoskopické dekomprese největší užitek a u kterých je tedy tento operační postup plně indikován.

Endoscopic decompression of the carpal tunnel

Decompression of the carpal tunnel is the most frequently performed surgery in hand surgery and in our conditions is mainly used an open technique, from a more or less limited approach. A common postoperative problem after an open approach is prolonged period of painful scars, pillar pain of wrist and decrease of power of grip in rotation, which limits the full ability of the patient's hand.

Endoscopic operation performed under the vision control of the operating field significantly reduces the incidence of these problems and patients are able to manually work sooner. Comparison of long-term results of open and endoscopic surgery, however, does not show significant difference.

The author reflects on whether the technical, organizational and financial demands of endoscopic surgical approach in our conditions corresponds to the achieved benefits for patients. Author is also trying to define groups of patients who have endoscopic decompression of the greatest benefits and for which is the endoscopic surgical procedure fully indicated.

Zkušenosti s endoskopií měkkých tkání ruky Justan I.

SurGal Clinic, Brno

Autor prezentuje své 4leté zkušenosti s použitím endoskopických technik měkkých tkání ruky u následujících diagnóz: syndrom karpálního tunelu, lupavý prst, Dupuytrenova kontraktura, šlachové transfery, syndrom kubitálního kanálu. Shrnuje výhody a nevýhody použitých technik ve srovnání s klasickým otevřeným přístupem a předkládá vizi použití endoskopických technik měkkých tkání ruky v budoucnosti.

RHIZARTRÓZA

První zkušenosti s náhradou kořenového kloubu palce protézou IVORY

Pavličný R.

Karvinská hornická nemocnice a.s.

Cíle. Zhodnocení krátkodobých výsledků po náhradě CMC kloubu palce ruky necementovanou protézou IVORY.

Metodika. Zhodnocení RTG a klinických nálezů 6–10 měsíců od implantace u sedmi pacientů.

Výsledky. Definitivní výsledky a závěr budou zhodnoceny v září 2011.

Závěry. Již nyní v krátkodobém hodnocení protéza IVORY přináší pacientům návrat plné funkce jemné motoriky a nebolestivost kořenového kloubu palce.

First experience with trapezio-metacarpal prosthesis IVORY

Aim. Evaluation of short-term results after replacement of the trapezio-metacarpal joint of the thumb by cementless prosthesis IVORY.

Methods. Evaluation of clinical and X-ray results of 7 patients 6-10 months after surgery.

Results. All operations led to restoration of function of the hand and painless movement of the thumb. Post-operative X-ray findings are without signs of loosening or migration of the prosthesis components. In these few cases we haven't recorded a major complication.

Conclusion. In the short-term evaluation this operation brings return of painless movement of the thumb and full function of the hand to patients.

Mid-term results after implantation of 44 cementless prostheses in CMC I joint

Rosenkranz A.

Krankenhaus St. Josef, Braunau am Inn

Objectives. 44 cementless prostheses (Ivory) were implanted in CMC I joint because of rhizarthrosis in the period from Dec. 2006 to Feb. 2009. The purpose of the study was to evaluate the 2 years results with special regards to subjective satisfaction of patients, the function of the hand and radiologic loosening.

Methods. A total of 120 cementless prostheses of CMC I joint were implanted in case of rhizarthrosis from Dec. 2006 to June 2011 in the hospital of Braunau. To get the 2 years result, a follow up evaluation was performed in 42 patients with 44 prostheses, who underwent the procedure during the period from Dec. 2006 to Feb. 2009. We evaluated the Dash Score, the Kapandji Score, the strength of the hand and possible radiologic loosening.

Results We got a favourable result in over 90% of the performed procedures. All patients were satisfied, they got good stability, mobility and normal strength of the hand. The average of the Dash Score (0-100) was 5,6; the Kapandji Score was 9,6; 4 patients underwent a revision procedure in case of cup loosening.

Conclusion Implantation of cementless prosthesis in CMC I joint in case of rhizarthrosis gives the patients normal stability, mobility and strength with a low rate of complications. A learning curve has to be considered, long-term results are necessary.

Silikonová synovialitida

¹Lutonský M., ²Kohout A.

¹Ortopedická klinika LF a FN, Hradec Králové

²Fingerlandův ústav patologie LF a FN, Hradec Králové

Je determinována silikonová synovialitida jako nozologická jednotka, která může komplikovat implantace drobných silastických náhrad kloubů ruky.

Je zmíněno obecné řešení těchto situací, popsány klinické případy výskytu a jejich řešení.

Na základě literárních a praktických zkušeností jsou stanoveny obecné závěry pro implantaci drobných silikonových implantátů ruky.

Silicon synovitis

Silicon synovitis is an important clinical entity which can complicate silicon implants after arthroplasties of small joints of hand. A number of clinical cases relating to the aforementioned problem have been reported along with their treatment.

General conclusions have been established after arthroplasties with silicon implants of hand on the basis of literature and practical experience.

Anatomická studie variability rami superficiales nervi radialis ve vztahu k operačním přístupům do karpometakarpálního kloubu palce

Volný O., Sklenský J.

Anatomický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Detašované pracoviště Kamenice

Ke studiu variability senzitivních rr. superficiales nás vedl zájem o chirurgii ruky a nedostatek studií týkajících se problematiky jeho variability se zaměřením na možnosti operativní terapie artrózy CMC kloubu. Cílem anatomické části práce bylo ověřit skutečnost, zda nejčastěji užívané přístupy jsou skutečně nejbezpečnější nebo přístup na základě výsledků preparace modifikovat.

Vypreparovali jsme 14 kadaverózních končetin po anatomických vrstvách dle *Pitevních cvičení* prof. Žlábka (pocházely z 5 těl – 10 končetin a zbylé 4 končetiny byly z těl různých). Topografické poměry byly u všech končetin dokumentovány fotograficky.

Na průhlednou folii fixovanou na vypreparovanou topografickou oblast jsme pečlivě zakreslili uložení *processus styloideus radii*, kloubní štěrby CMC kloubu – určeny palpačně, průběh šlach *musculus extensor pollicis longus*, *m. extensor pollicis brevis* a *m. abductor pollicis longus* a průběh senzitivních větví.

Nákres byl přenesen na milimetrový papír pro potřeby měření a statistického zpracování. Milimetrovým měřítkem jsme stanovovali topografické poměry a riziko možného poškození *nervus radialis* mezi šlachami extenzorů. Nákresy byly naskenovány pro potřeby grafického zpracování a následně byly vyhotoveny sumační modely pro pravou a levou končetinu pro klinickou názornost a grafickou prezentaci dat.

Na základě našich měření byly končetiny rozděleny do čtyř skupin: **č. 1** – „Bezpečný průběh senzitivních větví“ – 2 končetiny (14,3 %); skupina **č. 2** – „Rizikový průběh“ – 3 končetiny (21,4 %); skupina **č. 3** – „Bezpečný přímý řez podél šlachy EPL“ – 2 končetiny (14,3 %); skupina **č. 4** – „Bezpečný modifikovaný řez blíže šlachy EPB“ – 7 končetin (50 %).

Z výsledků naší práce vyplývá, že z pohledu snížení rizika možného poškození senzitivních větví by bylo výhodnější vést kožní řez a pokračovat v tupé preparaci blíže šlaše EPB (50 % končetin). Znalost anatomických variabilit *nervus radialis* v krajině zápěstí je nutná jak pro operační tak artroskopické přístupy.

Naše poděkování patří za pomoc a cenné rady patří školitelům a prof. RNDr. Petru Dubovému, CSc., doc. MUDr. Pavlu Matonohovi, CSc. a velmi rádi bychom poděkovali za grafické zpracování dat Marku Polčákovi a za fotografickou dokumentaci Stáně Bártové.

Ke studiu variability senzitivních rami superficiales nervi radialis nás vedl zájem o chirurgii ruky a nedostatek studií týkajících se této problematiky se zaměřením na možnosti operativní terapie artrózy CMC kloubu. Cílem anatomické části bylo ověřit skutečnost, zda nejčastěji užívané přístupy jsou skutečně nejbezpečnější nebo přístup na základě výsledků preparace modifikovat.

VROZENÉ VADY, SYSTÉMOVÁ ONEMOCNĚNÍ

Congenital anomalies of upper and lower extremities

¹Smrčka V., ²Kuželka V., ³Povýšil C.

¹Institute of Medicine History and Foreign Languages, Department Plastic Surgery of the 1st Medical Faculty of Charles University

²Department of Anthropology, National Museum, Prague

³Department of Pathology of the 1st Medical Faculty of Charles University

Among 250 bone sections with pathological findings on the upper and lower extremities in the Jedlička's collection deposited at National museum in Prague, there are also two dozens of congenital bone deformities. The collection comprises sections from autopsies dating to 1830- 1950: varieties of the scapula, aplasias and hypoplasias of fingers, synostoses of phalanges and metacarpi, concrescences in elbow joint, aplasias of the radia, congenital deformities of the hip joint head, aplasia of the tibia, congenital deformities of the shape of feet and toes (pes varus, calcaneus, halux duplex, hyperplasia of the toe and polydactylies).

Photographic documentation with description of some radiographs and histological examination have been carried out for the sections. A clinical analysis with comparison of the cases documented from paleopathological point of view has been performed in seldom occurring cases.

The Jedlička's collection seems to us irreplaceable because of the fact that the bone changes are not influenced by diagenesis. Consequently after processing we can highlight the features important for identification of pathology and comparison with clinical cases.

Dysostoses with predominant involvement of limbs by nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision

Mařík I., Smrčka V., Kuklík M., Zemková D., Maříkova A.

Institute of Medicine History and Foreign Languages, Department Plastic Surgery of the 1st Medical Faculty of Charles University

Introduction. Classification system of congenital limb defects based on specific embryologic failure worked up Alfred B. Swanson in 1964 and 1966. In 1976 he published Classification of congenital limb malformations (division into 7 groups) and it was accepted as a standard nomenclature by World Health Organization in 1978. Later in 1997 Toshihiko Ogino on the basis of clinical and experimental studies modified Swanson's classification. The current modified classification of congenital hand deformities according to Ogino was accepted in 2000 by IFSSH. He included a new category. Failure or abnormal induction of digital rays. International Nomenclatures of Constitutional/Intrinsic Di-

seases of Bones was elaborated by committed paediatric radiologists in 1969 in Paris. Only in the first 3 versions were chaotically included dysostoses with predominant involvement of limbs. Into the 6th and 7th version genetically determined dysostoses have been included.

Methods. Diagnostics is based on clinical, anthropological, genetical, radiological and molecular genetical examination. The group of patients with SD and generalized limb defect was classified according to the 7th version of Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders (2006).

Results. During 17 years existence of the Ambulant Centre for Defects of Locomotor Apparatus in Prague the authors diagnosed a cohort of 101 nosologic units (categorized into 34 groups) that contains 501 patients with bone dysplasias, dysostoses and genetic disorders. A few therapeutical achievements are presented as case reports.

Conclusion. Symptomatic comprehensive treatment is focused on achievement of the best function (range and/or arc of joint motion, grasp, equality of limbs), stability and gait stereotype and at the second place on aesthetics. Indications and surgical timing is often completely different (individual) in generalized deformities in comparison with isolated limb defects.

Clinical features and teratogenic mechanisms and classification of congenital hand differences

Ogino T., Presented by Mařík I.

*Hand Surgery & Congenital Hand Differences Center Sapporo
Hokushin-Higashi Hospital*

The talk is focused on clinical features and teratogenic mechanisms of congenital absence of digits. The concept of abnormal induction of digital rays (the new category according to Ogino et al.) seemed useful for classification of congenital hand differences.

Radial club hand – naše současné řešení

Schmoranzová A. a kol.

Ústav chirurgie ruky a plastické chirurgie, Vysoké nad Jizerou

Cíle. Korekce postavení deformity radial club hand se v těžkých případech potýká nejen s nedostatkem kožním, ale hlavně s nemožností zápěstí reponovat do osy předloktí kvůli velkému zkrácení měkkých tkání, šlach a nervů.

Metodika. Šest pacientů, věk 1–3 roky. K předběžné trakci zápěstí jsme použili zevní distraktor Orthofix MiniRail Multiplan. Tento aparát je možné přesně nastavit podle deformity zápěstí v různých rovinách. Pomalou trakcí dochází k předsazení zápěstí před distální konec ulny. Poté následuje operační korekce.

Výsledky. Během trakce 1krát nutnost odstranění aparátu pro nespokojenou rodinu 1krát úprava aparátu (změna rovin), poté úspěšná trakce a operace 4krát úspěšná trakce a následná operace.

Závěry. Ve všech šesti případech byla po distrakci zápěstí na zevním distraktoru Orthofix Mini Rail operační korekce jednodušší, rychlejší a bez poškození stávajícího skeletu či inervace ruky. Obsluha distraktoru je pro spolupracující rodiče jednoduchá. Nevýhoda zevního distraktoru u dětského pacienta je obtížný dohled na bezpečnost (pády), vzhledem k ještě značné nestabilitě dítěte. Tento problém částečně řeší současné dlahování při distrakci.

Pollicizace II prstu při radiální hypoplasii typu blauth IV a V

Schmoranzová A. a kol.

Ústav chirurgie ruky a plastické chirurgie, Vysoké nad Jizerou

Cíle. Rekonstrukce neopalce při vrozené vadě – úbytek tkáně z radiální strany je nejčastěji řešen přenosem II prstu téže ruky. K dobré funkci nového palce je potřeba vystavět pohyb neopalce a to ve všech rovinách.

Metodika. K rekonstrukci pohybu přeneseného palce jsou použity všechny svalové a šlachové struktury přenášeného II prstu, ovšem do jiných funkcí. Současně je vystavěn nový sedlový kloub pomocí hlavičky II MTC.

Výsledky. Během 3 let operováno dynamickým způsobem 13 rukou u dětí ve věku od půl do tří let.

Závěry. Rekonstrukce pohybu v nově vystavěném sedlovém kloubu spolu s rekonstrukcemi dukcí přináší výrazně lepší výsledek pohybu u radiální hypoplasie palce.

Makrodaktýlia – naša skúsenosť s riešením zriedkavej diagnózy

Križko M., Payer J., Boháč M., Žiak P., Fedeleš J.

*Klinika plastickej, rekonštrukčnej a estetickéj chirurgie LFUK a SZU,
UN Bratislava*

Ciele. Makrodaktýlia je zriedkavo sa vyskytujúca kongenitálna anomália prstov a ruky v inervačnej zóne nervus medianus charakterizovaná rôzne závažnou abnormálnou hypertrofiou falangov a mäkkých tkanív postihnutej oblasti. Vo svete uvádzaná incidencia je 1:160 000 a tvorí tak menej ako 1 % kongenitálnych anomálií ruky.

Metodika. Autori uvádzajú case report chirurgického riešenia makrodaktýlie u pacientky s postihnutím II. a III. prsta ľavej ruky vo viacerých operačných sedeniach pri zachovaní všetkých falangov a maximálnej funkcie.

Výsledky. Pacientka je druhým rokom dispenzarizovaná na našej klinickej ambulancii a dosiaľ podstúpila dve operácie, pričom sú plánované ďalšie. Doterajšie výsledky hodnotíme ako uspokojivé.

Závěry. V prednáške sú odprezentované doterajšie výsledky s dôrazom na minimalizáciu agresie voči skeletu detských prstov pri zohľadnení kontroverzií doteraz popisovaných operačných postupov a diskusia o plánovaní ďalšieho chirurgického managementu pacienta s makrodaktýliou.

Deformity palce u spastické ruky

Fialová L.

*ÚCHR a PCH Vysoké nad Jizerou,
Klinika plastické chirurgie FNKV, Praha*

Cíle. Zhodnotit výsledky metod při řešení deformit palce spastické horní končetiny.

Metodika. Typická deformita palce je daná dysbalancí svalů spastických (adduktor palce, I. dorzální interosseus, FPB, FPL) a svalů paretických (APL, EPB, EPL). Často se vyskytuje nestabilita základního kloubu s hyperextenzí (řasíme volárně) a nedostatek kožní v I. meziprstí. Tento řešíme VYZZ plastikou, zřídka jen Z plastikou. Důležitější je sesun svaloviny na I.MTC a reinzerce adduktoru palce. Zkrácený FPL prodlužujeme nejčastěji Z plastikou. Abdukci, extenzi palce posilujeme kombinací transferů PL do APL nebo EPB nebo tenodézou APL na BR. Velmi často používáme metodu re-routing EPL. V období 2004/III – 2011/IV v souboru 210 pacientů s centrální spasticitou jsme operovali celkem 222 horních končetin, z toho 172 deformit palce – 82 % z celkového počtu. Dle etiologie jsme nejčastěji řešili deformity palce u stavů po operacích mozku ve 100 %, po encefalitidě v 90 % a po centrálních mozkových příhodách v 82 %. Při dětské mozko-

vé obrně jsme rekonstruovali palec v 76 % a nejméně často po kraniotraumatech v 72 %.

Výsledky. Devadesát pět procent pacientů mělo nedostatek kožní v I. meziprstí, v 95 % jsme museli sesunovat svaly v I. meziprstí, u všech pacientů bylo třeba posílit abdukci či extenzi palce. Abdukce/extenze palce se v průměru zlepšila o 30°, čímž se výrazně zlepšil úchop a vytvoření špetky. Pacienti tak mohou uchopovat větší, ale i drobné předměty.

Závěry. V 90% rekonstrukce spastické horní končetiny v I. fázi rekonstruuje úchop a současně uvolňujeme I. meziprstí. Neexistuje jednoduchá metoda k řešení deformit palce. Vždy kombinujeme uvolnění kůže a spastických svalů s transfery k posílení extenze a abdukce palce, eventuálně se stabilizací základního kloubu palce.

Komplexní léčba ruky u Epidermolysis bullosa dystrophica

Vokurková J., Samohýl J., Bučková H., Brauner R., Lukášová O.
KPRCH, KDCHOT FN Brno

Cíle. Zhodnocení vývoje chirurgické a rehabilitační léčby rukou u pacientů s Epidermolysis bullosa dystrophica za posledních 10 roků

Metodika. Retrospektivní zhodnocení záznamů pacientů léčených v EB centru FN Brno. Zhodnocení počtu chirurgických zákroků a výsledků chirurgické a fyzioterapeutické léčby u pacientů s dystrofickou formou Epidermolysis bullosa (EBD) v souvislosti s vývojem choroby a věkem pacienta.

Výsledky. Z celkového počtu 161 pacientů je v EB centru registrováno 64 pacientů s EBD, trvalé dlahování s nebo bez chirurgické léčby má 37 pacientů pro akrální projevy. Doba mezi chirurgickými zákroky se prodloužila z 1 na 4 roky v průměru. Pro carcinoma spinocellulare bylo za posledních 10 roků operováno 11 dospělých pacientů, kazuistiky jsou individuální od ojedinělého výskytu po opakovaný mnohočetný výsev.

Závěry. Závažné typy EBD se projevují vždy akrální formou se srůstáním meziprstí a flekčními kontrakturami prstů od raného dětství. Prevenci vzniku pseudosyndaktylií a snížení počtu chirurgických zákroků přinesla cílená rehabilitace, krycí materiály a dlahování rukou. Zákroky pro výskyt spinocelulárních karcinomů končetin v průběhu desetiletí zůstávají stabilní a jsou vysoce individuální.

Rekonstrukce úchopu ruky u pacienta s amyopatickou dermatomyositidou – kazuistika

^{1,2}Justan I.

¹SurGal Clinic, Brno

²Klinika plastické a estetické chirurgie, Fakultní nemocnice U sv. Anny, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Autor prezentuje kazuistiku pacienta sledovaného od roku 2004 pro nejasnou plicní infiltraci, u kterého se posléze diagnostikovala ADM (amyopatická dermatomyositida), ITP antisyntetázový syndrom a pozitivní anti Jo-1 v rámci polymyositidy.

Pacient se na naší ambulanci dostavil s obrazem spastických horních končetin s přidruženou Dupuytrenovou kontrakturou. Jakýkoliv pasivní i aktivní pohyb byl doprovázen v krajních polohách bolestí (pacient v péči Centra pro léčbu bolestí) Na levé horní končetině byl pohyb v zápěstí lehce oslaben v extenzi, v napřímených MP kloubech bez možnosti aktivní flexe prstů, v IP prstech silné kontraktury, thumb-in-palm deformita. Dupuytrenova nemoc kontrahovala malík. Na pravé horní končetině byl obraz méně vyjádřen. Rekonstrukci jsme proto provedli nejprve na horší levé končetině.

Vzhledem k progredujícímu typu onemocnění jsme se roz-

hodli pro konzervativnější přístup a zachování funkčního BR pro eventuelní pozdější augmentaci extenze zápěstí. Provedli jsme prodloužení FPL, FDS II. – IV. prstu na zápěstí, split tenodézu palce, modifikovanou Houserovu operaci pro korekci postavení v MP a rovněž limitovanou aponeurektomii Dupuytrenova pruhu malíku.

Postavení ruky po operaci je fyziologičtější s možností lepšího otevření a flexe prstů. Palec má téměř plnou extenzi, možnost lateral i tip pinch. Pacient hodnotí operaci jako přínosnou.

MIROCHIRURGIE – VARIA

Digitální arteriální volný lalok

Kurial P., Mařík V.
Oddělení plastické chirurgie, České Budějovice

Cíle. Autoři prezentují digitální arteriální volný lalok, který byl použit jako průtokový s žilní drenáží a-v spojkou u mnohočetného amputačního poranění prstů ruky.

Metodika. Kazuistika.

Výsledky. Bylo dosaženo zcela normálního prokrvení laloku bez projevů ischemie nebo kongesce. Hojení bylo primární. Stoprocentní přežití laloku. Optimální kontura a tvar laloku s výborným funkčním výsledkem.

Závěry. Arteriální volný digitální lalok u mnohočetného amputačního poranění představuje jednoetapovou finální rekonstrukci při použití konceptu zachování nereplantovatelných tkání. Plně vyhovuje metodice "like to like reconstruction". Nevzniká sekundární defekt. Umožňuje časnou rehabilitaci. Venózní drenáž laloku založená na back-flow z digit arterie je zcela suficientní.

Skalpační poranění distálních článků prstů ruky

Dvořák Z., Novák P., Stupka I., Hýža P.,
Výška T., Veselý J.
KPECh FN U sv. Anny Brno

Cíle. Cílem prezentace je demantrace metodiky ošetření raritních skalpací části distálních článků prstů ruky.

Metody. Na příkladech konkrétních kazuistik jsou představeny metody ošetření skalpací poranění prstů se zaměřením na zásady replantace skalpu prstu a principy ošetřování při použití metody kompozitního graftu.

Výsledky. V daném malém souboru pacientů bylo dosaženo 100% úspěšnosti přihojení replantátu i chlazených kompozitních graftů skalpovaných prstů.

Závěry. I skalpace distálního článku prstu lze ošetřit replantací nebo metodou kompozitního graftu s vysokým procentem úspěšnosti léčby.

Scalping injuries of the distal phalanges of the hand

Objectives. The aim of this presentation is to demonstrate a methodology of treatment of rare scalping of distal phalanges of the hand.

Methods. Using examples of specific case reports the treatment of scalping injuries of fingers is presented with a focus on the principles of scalping finger replantation and principles of composite grafts treatment.

Results. 100 % success of finger replantation and healing of chilled composite grafts of scalping fingers was achieved in this small group of patients.

Conclusion. Even scalping of distal phalanges can be treated by replantation or reattachments of composite graft with a high percentage of treatment success.

Arterializace venózního řečiště palce při replantaci

Kubek T., Stupka I., Veselý J.
KPECh FN U sv. Anny Brno

Cíle. Přestože je replantace palce v dnešní době rutinní metodou, při které je rekonstruován arteriální a venózní oběh anastomózami tepen a žil, v klinické praxi se setkáváme s případy, kdy není možné konvenčními metodami obnovit prokrvení. Cílem je demonstrovat dva případy replantace palce, při kterých byla použita arterializace venózního řečiště.

Metodika. Z 2240 replantací a revaskularizací provedených v letech 1978 – 2010 byla na našem pracovišti v šesti případech k obnovení prokrvení amputované části těla použita arterializace venózního řečiště. Metoda arterializace se používá v případech, kdy v amputované části těla chybí tepna nebo je těžce poškozena. Metodu arterializace venózního řečiště jsme ve dvou případech použili také při replantaci palce, kdy i přes průchodnou arteriální anastomózu nedošlo k obnovení prokrvení z důvodu neprůchodnosti arteriálního systému amputovaného palce periferně od anastomózy.

Výsledky. V obou případech replantace palce se arterializací venózního řečiště podařilo obnovit prokrvení a výsledky se nelišily od konvenčně prováděných replantací.

Závěry. Naše zkušenosti ukazují, že metoda arterializace žilního řečiště může být s úspěchem použita nejen v případech, kdy jsou tepny v amputovaných částech výrazně poškozeny nebo chybí, ale i v případech, kdy se při použití konvenčních metod nepodaří obnovit cirkulaci amputované části těla.

Replantation of amputated thumbs with venous arterialization

Aims. During replantation, blood circulation of the amputated part of the body is restored by arterial and venous anastomosis. In clinical practice, we meet cases in which the restoration of blood circulation is not possible by conventional methods. The aim of this paper is to report two cases of replantation of completely amputated thumbs with venous arterialization.

Methods. 2240 replantations and revascularizations were performed at our department between 1978 and 2010. Venous arterialization was used in 6 cases. Venous arterialization is used in cases when the arteries of the amputated parts of the body are severely injured or missing and could not be repaired even by a long graft. We used venous arterialization in two cases of thumb replantation when restoration of blood circulation by conventional methods failed due to obstruction of peripheral parts of arterial system.

Results. Blood circulation was restored in both cases of thumb replantation with venous arterialization and results did not differ from conventional replantations.

Conclusions. Our experience shows that venous arterialization can be used with success in cases when the arteries of the amputated part of the body are severely injured or missing and also in cases when restoration of blood circulation by conventional methods failed.

Free ulnar forearm perforator flap – kazuistika

Paroulek J.

Ústav chirurgie ruky a plastické chirurgie, Vysoké nad Jizerou

Cíle, metodika, výsledky. Kazuistika.

Závěry. Lékař plánuje, pacient (příroda) mění. Ukázka, co se někdy může přihodit přes veškeré plánování. Ale s dobrým koncem.

Vaskularizovaná fíbula v rekonstrukci defektů skeletu horní končatiny

¹Palenčár D., ²Hucko J., ²Paukovic J., ²Švec A.

¹Klinika plastické chirurgie LF UK, Bratislava

²Ortopedická klinika LF UK, Bratislava

Kostné autotransplantáty sú dobre známou a často používanou operačnou metódou. Ich hlavnou indikáciou je nehojaca sa fraktúra, kostný defekt a nutnosť skeletálnej podpory. Najhlavnejšou podmienkou inkorporácie kostného transplantátu je revaskularizácia z okolia. Akákoľvek porucha alebo nedostatočnosť v revaskularizácii môže mať za následok nedostatočné prihojenie konvenčného kostného transplantátu. Medzi najčastejšie takého príčiny patria stavy po operáciách, po traume, po infekcii, po ožiarení, excesívny pohyb v mieste fraktúry, dlhé skeletálne defekty. Preto pri problematických prípadoch je vhodné uvažovať o takom konstnom transplantáte, ktorý má vlastnú vaskularizáciu a nie je závislý od revaskularizácie z okolia. Tieto podmienky spĺňa vaskularizovaný kostný transplantát (lalok).

Klinické skúsenosti ako aj zvieracie modely podporujú názor, že vaskularizovaný kostný transplantát je výhodnejší oproti konvenčnému, v zmysle životaschopnosti buniek, rýchlosti kostného hojenia ako aj v hypertrofii kosti. Vaskularizovaný kostný transplantát sa hojí mechanizmom fraktúry.

Fíbula bola pravdepodobne popísaná ako prvý vaskularizovaný kostný transplantát a je dodnes najpoužívanejším donorským miestom v tejto indikácii. Najčastejšou indikáciou vaskularizovanej fíbuly v oblasti horní končatiny sú defekty dlhých kostí. V predkladanej práci sú prezentované indikácie a klinické prípady náhrady diafýzy humeru a stredného a distálneho rádia vaskularizovanou fíbulou. Sú diskutované funkčné ako aj RTG výsledky.

Free fibula for reconstruction of the bone defects in the upper extremity

Bone autografts are well known and often used operative procedure. The main indication for use of bone autografts are ununited fracture, bone defect and need of the skeletal support. Revascularisation of the bone autograft from the surrounding tissue is the most important requirement of incorporation. Any circumstance that leads to insufficient revascularization can be the cause of the failure of the graft. These circumstances could be multiple operations prior to grafting, prior trauma, burns or irradiation, long bone defect.

Clinical experiences as well as animal models support the superiority of pedicle bone grafts over nonvascularized bone grafts in terms of cell viability, the speed of union and graft hypertrophy. Vascularized bone graft heals by the mechanism of fracture union. Fibula was perhaps the earliest described vascularised bone graft and still is very popular donor side for free or pedicled bone flap. Most common indications for vascularised fibula are the long bone defects (in the region of upper extremity). Clinical cases and indications for the reconstruction of humerus and radius are presented in the study. Discussed are functional and X-ray results.

Vaskularizovaný přenos nehtu – součást portfolia mikrochirurgie

Zálešák B., Lysák R., Molitor M., Stehlík D., Kalinová L., Šilhánková J.

Oddělení plastické a estetické chirurgie FN, Olomouc

Možnosti mikrochirurgie a supra mikrochirurgie umožňují řadu složitých patologických stavů.

Autoři prezentují své iniciační zkušenosti s vaskularizovaným přenosem nehtu a zamýšlí se nad vhodnou indikací tohoto výkonu.

Dilacerační a ztrátová poranění nohou u dětí

^{1,4}Vřeský B., ¹Paciorek M., ²Kašpárek R., ^{3,4}Hladík M.

¹Centrum plastické chirurgie a chirurgie ruky

²Ortopedické oddělení

³Klinika dětského lékařství

⁴Ostravská univerzita Lékařská fakulta

Cíl. Ztrátová poranění v oblasti nohy jsou závažná pro omezené možnosti rekonstrukce a krytí vzniklých defektů. V dětském věku je nutné dvojnásob zvážit operační výkony, které vedou k optimálnímu funkčnímu výsledku.

Metodika. Na kasuistikách jsou prezentována ztrátová a dilacerační poranění v oblasti nohy u dětí, způsobená mechanickými stroji. Pro řešení ztrátových poranění jsou voleny vzdálené a místní lalokové posuny, případně kožní štěpy, prováděny jsou reparace neurovaskulárních porušených struktur při subtotálních amputacích. Preferovány jsou jednodobé operační zákroky, u těžkých dilacerací či amputací je na místě egalizace, se zachováním funkčního pahýlu. Nezbytná je multidisciplinární spolupráce – ortopedie, ARK aj.

Výsledky a závěr. Při indikacích operačních výkonů u závažných dilacerací a ztrátách v oblasti dětské nohy, je nutno vždy zvážit únosnost traumatizovaného dítěte k rozsahu plánovaného výkonu a zejména výsledný funkční profit. Nedoporučujeme provádět rozsáhlé výkony bez zázemí dětského ARO. V krajním případě volit egalizaci. Pro oblast nohy preferujeme – lepší funkční protéza než nefunkční bolestivá těžká deformita nohy.

Dilaceration and loss injuries of legs in children

Objective. Loss injuries in leg area are serious due to limited possibilities of reconstruction and coverage of resulting defects. In child age it is therefore necessary to consider twice any operations that may result in an optimal functional result.

Methods. Case reports present loss and dilacerations injuries in leg area in children caused by mechanical machines. To solve loss injuries, remote and local lap transfers or skin grafts are chosen; in case of subtotal amputations, reparations of neurovascular damaged structures are performed. Single-period operations are preferred; in case of heavy dilacerations or amputation, levelling is appropriate, while preserving functional stump. Multidisciplinary cooperation is necessary – orthopaedics, ARC, etc.

Results and conclusion. Where operations are indicated for serious dilacerations and losses in the area of child's leg, it is always necessary to consider the bearing capacity of the traumatised child in respect of scope of the planned surgery and particularly the resulting functional profit. We do not recommend any major surgeries without having the background of a children anaesthesiology and resuscitation department. In extreme case, levelling should be chosen. For the area of leg we prefer – functional prosthesis is better than non-functional painful heavy leg deformity.

Kousnutí hadem na ruce – první česká zkušenost

Molitor M., Zálešák B., Stehlík D., Deák M., Vinter R.

OPECH FN, Olomouc

Cíle. Reference o kazuistice kousnutí jedovatým hadem na ruce – management a výsledek.

Metodika. Autoři ve své prezentaci dokumentují kazuistiku kousnutí jedovatým hadem – zmijí útočnou – na pravé dominantní ruce u mladého pacienta.

Výsledky. Poranění zanechává většinou trvalé následky ve formě více či méně omezené funkce ruky.

Závěry. Kousnutí prudce jedovatým hadem na ruce je v naší geografické oblasti vzácné. Po zvládnutí celkové intoxikace zůstává největším problémem řešení devastace tkání v místě uštknutí. Míra devastace je závislá na množství a toxicitě jedu a na složitosti a jemnosti anatomie zasažené části těla. Z tohoto hlediska je ruka jednou z nejvíce zranitelných oblastí. I přes intenzivní celkovou a lokální péči dochází většinou k vážným následkům s invalidizací pacienta.

Disastrous consequences of electrical injuries of the upper limb following suicidal attempts

Botan A.

The Burn Centre & Plastic Surgery Dept, Teaching Hospital of Targu Mures Medical School, Romania

Introduction. Electrical Injuries are severe complex traumas due to the multiple effects of the electric energy when touching the human body. According with the way in which the electric energy is acting on the living tissues, there are several types of electrical injuries: electrocution, electric arc, and electric flame, natural flash burns and so on. The hand surgeon has usually to face a combination of two or three of the above mentioned electric traumas (for instance a combination between an electrocution and an electric flame, igniting the clothes of the victim). There are also several types of electric currents to which the human body may be exposed accidentally (direct or alternating current, low voltage, high voltage, ultra-high voltage, and so on).

Methods. Medical classification divides the electrical injuries in "low-voltage traumas" (due to the contact with an electric current <1000V), and "high-voltage traumas" (due to the contact with an electric current >1000V).

In the last years, a very common and "in fashion" suicidal attempt (among young people under thirty, especially) was by climbing the electric poles and grasping the power lines. All these patients suffered multiple traumas (electrocution, flame burns, different fractures due to the fall from the electric pole and so on), requiring a qualified, intensive and complex medical care in the Burn Unit. The medical care protocol has the usual steps as follows: fluid resuscitation by one or two CVC (central venous catheters), early debridement of all eschars and necrotic tissues, internal either external fixation of fractures, amputations when required, or careful treatment of the possible complications, cardiac, respiratory, renal and so on). The remaining excisional defects are usually skin-grafted with STSG and sometimes by distant flaps like the groin flap either latissimus dorsi flap

Results and discussions. All the patients included in this study have survived the suicidal attempt but with terrible consequences (loss of the hand, of the fore-arm, extensive mutilating scars, permanent destruction of important motor nerves, etc).

Conclusions. Electrical injuries due to suicidal attempts have disastrous consequences for the most part of victims (upper limb amputations with permanent mutilations and scarring, neurologic complications and other permanent invalidities), requiring handicap compensations either invalidity pensions, meaning a huge financial burden and effort for the society. Beside this, such severe traumas require a very high cost for the very long and complex medical care. Unfortunately, there is no

efficient way to prevent these accidents that seem to be more and more frequent in the last years.

Infekční komplikace po artrodéze DIP kloubu pomocí samokompresního šroubu

Vodička Z., Stehlík J., Krejčí F.
Ortopedické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

Autoři referují o 3letých zkušenostech s artrodézou distálního interfalangeálního kloubu prstů ruky, kterou indikují při léčbě destrukce kloubu erozivní artrózou. Artrodézu provádějí pomocí samokompresního šroubu Na 11 pacientech a 21 kloubech prezentují výsledky, zhojení artrodézy, ústup bolesti, zlepšení DASH skóre. Jako závažnou a poměrně častou komplikaci zmiňují pozdní infekci a nutnost vyjmutí materiálu. Závěrem konstatují, že artrodéza pomocí samokompresního šroubu vykazuje vysoké procento zhojení. Zároveň má však poměrně vysoké procento infekčních komplikací zejména u II. a V. prstu, vzhledem k nepoměru velikosti distálního článku a samokompresního šroubu. V této lokalizaci doporučují použít jiný způsob fixace artrodézy.

Otvorené hojenie pri Dupuytrénovej kontraktúre ťažkého stupňa

Kluka T., Šlárko G., Rochová P.
Klinika Plastickej chirurgie UNLP, Košice

Ciele. Urýchlenie operačného času, lepší výsledný estetický efekt oproti klasickým prístupom, VTK, prípadne „Z“-plastike, neprítomnosť adhézií šliach

Metodika. Metodika spočíva v autormi popísanom prístupe „U“ laloka so stopkou distálne nad proximálnym článkom a PIP kĺbom, ozrejmením si NC zväzkov, discízie fibrotického pruhu s redresom prsta a posunom laloka smerom distálnym, čím sa prekryjú viditeľné šlachy FDP + FDS a otvoreným hojením defektu.

Výsledky. V rokoch 2006-2011 boli na Klinike Plastickej, rekonštrukčnej a estetickej chirurgie v Košiciach ošetrení 54 pacienti týmto spôsobom. Priemerný čas hojenia defektov bol 22 dní, následná rehabilitácia podľa závažnosti cca mesiac. Pri následnom kompletnom odstraňovaní fibrotických pruhov tak nebol deficit kožného krytu.

Záver. Autori pokazujú na skrátenie operačného času pri zachovaní veľmi dobrého kožného krytu aj po otvorenom hojení pri operáciách Dupuytrénovej kontraktúry.

Open wound healing in severe Dupuytren's contracture

Aim. Time-fastening of surgical procedure, preferable aesthetic effect compared to classic methods – skin graft or „Z“ plasty, absence of tendon adhesion.

Methods. The method involves approach of „U“ flap with distally shaped pedicle above proximal phalangeal bone and proximal interphalangeal joint described by authors, clarifying of neurovascular bundle, discision of fibrotic cord with redressment of finger and advancing of „U“ flap distally, so it covers the visible deep and superficial flexor tendons and secondary healing of the defect.

Results. We treated 54 patients with this method within years 2006-2011 at Departement of Plastic, Reconstructive and Aesthetic surgery of University Hospital in Kosice. The average time that defects took to heal was 22 days and one month of following rehabilitation depending on severity. There wasn't deficiency of skin coverage in consequent complete fibrotic cord excision.

Conclusion. In this article, authors point at time shortening of procedure while preserving good skin coverage despite of open healing in Dupuytren's contracture surgical treatment.

Limitovaná fasciectómia pri Dupuytrénovej kontraktúre ťažkého stupňa

Šlárko G., Rochová P., Kluka T., Zábavníková M.
Klinika plastickej chirurgie UNLP, Košice

Ciele. Skrátenie peroperačného času, urýchlenie skorej funkcie ruky, zníženie nákladov.

Metodika. V prípadoch, ak je semiflexia prstov viac ako 90° (MCP + PIP + DIP) pristupujú autori k limitovanej fasciectómii dvomi rezmi. Prvý nad hlavičkou MCC, kde sa robí percutánna fasciotómia naslepo s redresom. Druhý nad PIP kĺbom s „U“ lalokom s bázou distálne, kde sa stále robí vizualizácia oboch NC zväzkov, s následným limitovaným odstránením pruhu pod kontrolou zraku, redresom prsta do extenzie a posunom laloka distálne.

Výsledky. V rokoch 2006–2011 boli na Klinike Plastickej chirurgie v Košiciach ošetrení 54 pacienti touto technikou. Výsledky záviseli od stupňa kontraktúry a stuhnutosti kĺbov. V prípadoch keď po redrese prstov postačovala extenčná dlaha boli lepšie výsledky, v prípadoch keď na fixáciu v extenčnom postavení bol potrebný aj K-drôt boli výsledky horšie.

Záver. Ide o rýchlu techniku operácií Dupuytrénovej kontraktúry ťažšieho stupňa, hlavne u starých pacientov, ktorí potrebujú mať narovnaný prst len kôli podávaniu rúk, prípadne aby sa im zmestil do rukavice.

Nové metody regionálnej anestezie horní končety

Prášil P., Gabrhelík T.
KARIM FN, Olomouc

Ciele. Vytvorenie a popis metody regionálnej anestezie horní končety se zachovaním motoriky.

Metody. Aplikace lokálního anestetika pod UZ kontrolou k jednotlivým nervům horní končety v místě po odstupu motorických větví, což umožní zachování motoriky. Metodu využíváme při náhradách šlach, revizích po poranění šlach apod. Hlavním důvodem zavedení této metody je zachování předpětí svalů a přesnější našití šlachových náhrad či ozřejmení srůstů při revizích po poranění.

Výsledky. Zpracován protokol metody a provádíme pilotní studii.

Záver. Naše zkušenosti s touto metodou potvrzují funkčnost této blokady a možnost jejího použití v indikovaných případech.

New methods of regional anesthesia of upper limb

Objectives. Description of the method of regional anesthesia with preservation of upper extremity motor activity.

Methods. Application of local anesthetic under ultrasound control to the individual nerves of the upper limb after leaving of motor branches which allows the maintenance of motor function. This method we use for reconstruction of tendons, revisions after tendon injury, etc. The main reason for the introduction of this method is maintaining muscle tension and precise sewing tendon substitutions or revisions of tendon adhesions after the injury.

Results. We have study protocol and conduct a pilot study.

Conclusions. Our experience with this method confirm the functionality of this blockade and the possibility of its use in indicated cases.

Mostový lalok v řešení podélných defektů prstů

Kebrle R., Paroulek J., Hellmuth T.
ÚCHR a PCH, Vysoké nad Jizerou.

Autoři ve svém sdělení popisují jednoduché řešení v rámci terapie podélných defektů prstů. Popisují jimi používaný lalok, jeho preparaci a následnou pooperační péči a na klinických případech demonstrují jeho provedení.

POSTEROVÁ SEKCE

Přidružená poranění karpu u zlomenin distálního radia

Mišičko R., Meluzínová P.
Traumacentrum, Ústí nad Labem

Cíle. Cílem práce je zhodnotit četnost a závažnost přidružených poranění karpu u zlomenin distálního radia.

Metodika. Autoři retrospektivně zhodnotili soubor pacientů za rok 2007–2010 se zlomeninou distálního radia, se zaměřením na přidružená poranění zápěstí, zjištěna časně při úrazu, tak ty poranění zjištěna opožděně při dalších kontrolách.

Výsledky. Četnost přidružených poranění zápěstí u zlomenin distálního radia zjištěna v době úrazu a následně ošetřena byla u 11 pacientů z celkového souboru 215 pacientů. U dalších 10 pacientů bylo diagnostikováno poranění karpu dodatečně při následných kontrolách.

Závěry. Závažná přidružená poranění karpu u zlomenin distálního radia se často diagnostikují opožděně a můžou výrazně zhoršit celkový funkční výsledek. Jejich celková četnost, i těch méně závažných je nejasná a jejich diagnostika obtížná a kontroverzní.

Mezioborová spolupráce oddělení plastické chirurgie a traumatologie FN Plzeň

Sviták M., Dolejš M., Bursa V.
Oddělení plastické chirurgie FN, Plzeň

Cíle. Zhodnocení vzájemné spolupráce oddělení plastické chirurgie a traumatologie FN Plzeň při ošetření otevřených či ztrátových poranění ruky.

Metodika. Statistické zhodnocení spolupráce v letech 2000–2011, s přihlédnutím na jednotlivé případy.

Výsledky. Výsledky jsou zpracovány ve formě přehledných grafů a doplněny ilustračními fotografiemi kazuistik.

Závěry. Vysoké % všech otevřených či ztrátových úrazů ruky je řešeno ve vzájemné spolupráci mezi oběma obory. Komplexní terapie, lepší výsledky konečného zhojení.

Funkční výsledek po skalpací ruky – kazuistika

Stiborová S., Kučerová L., Hýža P., Veselý J., Stupka I., Dvořák Z., Novák P.
KPECh FN U sv. Anny Brno

Úvod. Skalpace ruky je závažné poranění, které se vyskytuje spíše sporadicky a ve většině případů končí špatným funkčním výsledkem.

Soubor a metodika. Prezentována je kazuistika pacienta, který při zachycení ruky gumovými válci utrpěl skalpací ruky s mnohočetnými tříštivými frakturami základních článků prstů. Prokrvení ischemických prstů bylo zajištěno cévními anastomózami ulnárních digitálních arterií s pomocí přemostujících žilních štěpů a žilní drenáž byla obnovena anastomózou

žil na dorzu ruky. Pooperační průběh byl komplikován částečnou nektrózou kožního krytu na dorzu ruky i ve dlani. Kožní defekty ve dlani se zhojily sekundárně s pomocí použití krytu nemodelujícího proteázy, defekt na dorzu ruky řešen kožním transplantátem. V průběhu celého léčení pacient intenzivně rehabilitoval pod dohledem fyzioterapeutů.

Výsledky a závěr. Většina případů skalpace rukou končí špatným funkčním výsledkem, otoky v důsledku lymfostázy a tuhostí kloubů. Použití moderního vlhkého krytí na rány nám umožnilo rychlejší zhojení rány, a tím možnost časné rehabilitace ruky.

SYMPOSIUM PFIZER

NOVÉ MOŽNOSTI V LÉČBĚ DUPUYTRENOVI KONTRAKTURY NEW ADVANCES IN TREATMENT OF DUPUYTREN CONTRACTURE

Where are we now? A review of current treatment for Dupuytren's contracture.
Schmoranzová A.

Ústav chirurgie ruky a plastické chirurgie, Vysoké nad Jizerou

Emerging treatment: new data on collagenase and clinical experiences

Zsolt Szabo, Ph.D.
Miskolc, Hungary

Dupuytren's disease (DD) is a fibroproliferative hand condition causing progressive digital flexion contracture. This deformity results in considerable disability that can limit patient activity and quality of life. Current treatment option includes different medical and surgical procedures which comes with several disadvantages. In the majority of cases the treatment of choice is a surgical one. After surgery complications may occur, convalescence may be prolonged and extensive hand therapy is needed. In addition, not all patients with Dupuytren's disease are appropriate candidates for surgery.

A purified bacterial enzyme, collagenase clostridium histolyticum (Xiapex), has recently been approved for treatment of Dupuytren's contracture by direct injection into the pathologic collagen deposit. It is a minimally invasive, non-surgical approach. Collagenase is injected into the affected cord and the next day the cord is manipulated to attempt the cord rupture. The substance consists of two distinct collagenases that cleave collagen strands at different sites, which leads to partial cord digestion. Two pivotal randomized, double blind, placebo controlled studies (CORD I and CORD II) demonstrated the safety and efficacy of this new treatment approach. Xiapex demonstrates a clinically significant benefit compared to placebo. In CORD I trial 64% of patient achieved the reduction in contracture of all joints treated to 5° or less (compared to placebo 6.8%, $p < 0.001$). Further Xiapex showed significantly greater percent reduction in contracture – 79.3% (as compared to placebo 8.6%, $p < 0.001$) as well as greater improvement in range of motion (36.7° vs. 4.0°, $p < 0.001$).

Xiapex clearly represents novel effective approach to treatment of joint contracture caused by DD. The number and variety of complications has clearly demonstrated the fact that knowledge and understanding of this new treatment are mandatory to achieve good results. The importance of a training before the use of this drug can significantly reduce the possible complications. Xiapex seems a "simple" injection at first glance, but the analysis of existing data and the accumulated experience supports the importance and necessity of knowledge and training previous to administration.

12. konference Tabák a zdraví v Lékařském domě

Tradičně proběhla již dvanáctá konference Tabák a zdraví v zaplněném velkém sále Lékařského domu, tentokrát ve dni magického data 11. 11. 2011. Pořadatelem byla jako obvykle Pracovní skupina pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku ČLS JEP spolu s 1. lékařskou fakultou UK, Všeobecnou fakultní nemocnicí a Společností pro léčbu závislosti na tabáku – představitelé těchto organizací konferenci zahájili.

Byla by konferencí mezinárodní, protože hlavním hostem byl profesor Richard Hurt, vedoucí Nicotine Dependence Center (NDC) na Mayo Clinic, Rochester, USA. Do Prahy sice dorazil, ale pro náhlé onemocnění se musel zase vrátit dříve, než mohl osobně o NDC na konferenci referovat. Svou přednášku si ale připravil, a tak jsme mohli alespoň citovat, že od roku 1988, kdy bylo NDC založeno, jím prošlo na 40 000 pacientů. Právě systém léčby v tomto centru je vzorem našim Centřům pro závislé na tabáku zejména v rámci společného projektu AMVIS – KONTAKT.

Stejně jako každý rok jsme se i letos snažili vyhnout notoricky známým souvislostem kouření a upozornit na ty méně známé. Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc. a MUDr. Alexandra Kmeťová ze III. interní kliniky 1. LF UK a VFN připravili přehlednou přednášku o metabolických vlivech kouření – hlavní část byla věnována změnám hmotnosti u kuřáků a po zanechání kouření, ovlivnění diabetu a inzulínové rezistence, arteriální hypertenze a lipidogramu.

Málokdo si také uvědomuje až překvapivě významnou souvislost kouření a revmatoidní artritidy – také tito pacienti mají kvůli svému onemocnění pádný důvod cigarety odložit. Společnou přednášku prof. Jiřího Vencovského prezentovala MUDr. Olga Šléglová. Jejich společným pracovištěm je Revmatologický ústav.

MUDr. Jan Bělohávek z II. interní kliniky 1. LF UK a VFN naprosto přesvědčivě dal do souvislosti nálezy svých kardiologických pacientů a jejich kouření – mluvil o krátké intervenci u kuřáků = kardiologických pacientů a o reálných možnostech kardiologa v běžné praxi. Taková intervence je nejen možná, ale velmi žádoucí.

Poměrně nově vzniklý internetový portál www.toplekar.cz prezentoval Mgr. Jaroslav Klupal spolu s přehledem o tom, ja-

ký obraz kouření vytvářejí média. Konkrétní nadpisy článků a fotografie známých osobností oživily sál.

Legislativa týkající se tabáku je u nás poněkud roztržštěná v mnoha zákonech a nepřehledná. Proto jsme rádi, že nám Tomáš Kindl z Právnické fakulty UK podal kompletní přehled nejen na této konferenci, ale také jej připravil pro stánky Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku a je k dispozici na www.slzt.cz.

Odvykající kuřáci se často bojí nežádoucích účinků léků závislosti na tabáku, aniž by si uvědomili devastující vliv cigaret či jejich farmakologické interakce. Realistický pohled na skutečné nežádoucí účinky hlavních léků závislosti na tabáku – nikotinu, vareniklinu a bupropionu – nabídla PharmDr. Hana Vondráčková-Bakhouche z 1. LF UK a VFN.

MUDr. Lenka Štěpánková z Centra pro závislé na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK a VFN mluvila o možnosti intervencí v rámci sítě nemocnic podporujících zdraví a Nekuřáckých nemocnic včetně konkrétních kroků, které proběhly ve VFN, jedné z našich nemocnic do sítě zapojených. Referovala také o přehledu léčby v zemích EU v rámci projektu e.SCCAN – více je na www.ofta-asso.fr/escan.

Podstatnou a u nás stále málo využívanou roli v léčbě závislosti na tabáku mají sestry. Kolektiv sester v rámci Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku své kolegyně systematicky školí a připravuje pro ně další vzdělávací akce – referovala Vladislava Felbrová (VFN) za kolektiv autorek Stanislava Kulovaná (VFN) a Kateřina Malá (ÚVN). Také na Mayo Clinic je většina intervencí u kuřáků právě na bedrech speciálně vyškolených sester.

Třináctá konference Tabák a zdraví bude na stejném místě poslední pátek v listopadu – 30. 11. 2012.

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

Podpořeno grantem AMVIS-KONTAKT ME09014.

Treating Tobacco Dependence at Mayo Clinic

Richard D. Hurt
College of Medicine, Mayo Clinic

Tobacco dependence should be treated for the serious medical problem that it is because if left untreated tobacco dependence will kill 60% of smokers. Combining face-to-face or telephonic counseling with pharmacotherapy offers the best treatment currently available. We utilize Certified Tobacco Treatment Specialists to provide treatment under the supervision of a physician. There is a dose response to counseling with more intensive counseling of longer duration increasing smoking abstinence in smokers trying to stop smoking. We also provide an eight day Residential Treatment Program to assist more dependent smokers in becoming smoke-free.

Individualized pharmacotherapy tailored to meet the patient's needs also improves outcome. We utilize a longer-acting medication (nicotine patch, bupropion and/or varenicline) as a base medication and combine it

with a short-acting nicotine replacement product (nicotine gum, lozenge, nasal spray, and/or inhaler) for withdrawal symptom relief. We often use higher than standard nicotine patch doses and combination pharmacotherapy is the rule rather than the exception.

Public policy (increased cigarette taxes and smoke-free workplace laws) are also important as both of these public health policies decrease consumption in continuing smokers, increase the chances of a smoker stopping smoking, and decrease the chances of a young person ever starting. Smoke-free work place laws also reduce the incidence of both myocardial infarction and sudden cardiac death. Therefore, combining good treatment with good policy optimizes the smoking abstinence outcome in smokers and prevents both smoking start-ups and morbidity and mortality associated with secondhand smoke. Healthcare professionals should be strong and vocal advocates for making treatment services available and also for effective public health policies on tobacco.

Kouření a metabolické změny

¹Martin Haluzík, ²Alexandra Kmeťová

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

²Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK a VFN a Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN, Praha

Kouření ovlivňuje celou řadu metabolických pochodů v organismu. Mezi ty nejdůležitější patří ovlivnění hmotnosti, hypertenze, lipidogramu, diabetu, koagulace a kardiovaskulárního rizika.

Jedním z hlavních efektů je vliv na tělesnou hmotnost, který je zprostředkován zejména nikotinem. Nikotin působí urychlení bazálního metabolismu cestou oxidace mastných kyselin, zpomaluje tranzitní čas ústa-cékum vlivem na peristaltiku GIT, ale má i centrální účinky. Právě v důsledku stimulace proopiomelanokortinového systému v hypotalamu mají kuřáci sníženou chuť k jídlu. Kuřáci tedy váží v průměru o 3–4 kg méně a mají i menší procento tělesného tuku navzdory méně zdravému životnímu stylu. Současně mají ale větší obvod pasu a daleko větší kardiovaskulární riziko. Naopak, po zanechání kouření se u naprosté většiny pacientů dostaví váhový přírůstek, dle studií v průměru 5–6 kg. Kromě zvýšeného energetického příjmu při odvykání v důsledku nahrazování cigaret jídlom byla popsána i menší fyzická aktivita.

Kouření vede k akutnímu zvýšení krevního tlaku i tepové frekvence, zvýšení tonu sympatiky v důsledku zvýšení hladiny katecholaminů. Větší arteriální tuhost se objevuje i u chronických kuřáků. Chroničtí kuřáci mají navíc i zvýšené riziko těžších forem hypertenze, metaanalýzy naznačují maskovanou hypertenzi.

Kouření negativně ovlivňuje hladiny sérových lipidů, více u žen a mladých kuřáků. Je patrné zvýšení LDL a TAG a snížení HDL. Kouření zhoršuje inzulínovou rezistenci, která je více vyjádřena u těžších kuřáků, riziko ale představuje i pasivní kouření. Již vykouření jedné cigarety vede k akutnímu zvýšení glykémie a inzulínemie. Kouření vede ke zhoršení endoteliální dysfunkce a vyvolává prokoagulační stav.

Zanechání kouření výrazně snižuje celkové kardiovaskulární riziko včetně snížení rizika mikro- i makrovaskulárních komplikací u diabetiků.

Problémy s intervencí u kuřáků v běžném provozu

Jan Bělohlávek

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

Kouření je významný rizikový faktor ischemické choroby srdeční, a to především v mladém věku. U nemocných s předčasnou koronární aterosklerózou je kouření nejtypičtějším rizikovým faktorem. Kouření zdvojnásobuje riziko kardiovaskulárních onemocnění zejména toxickým vlivem na cévní stěnu a její endoteliální funkci, ale kuřáci mají i vyšší počet erytrocytů (chronické otrava CO), leukocytů (chronické záněty) a změny v koagulačním systému ve smyslu prokoagulačního stavu. Kouření rovněž zdvojnásobuje riziko diabetes mellitus II. typu a zhoršuje dyslipidémii, další klíčové rizikové faktory aterosklerotického postižení tepen nejen v koronárním řečišti.

V kardiologii řešíme nejzávažnější komplikace ischemické choroby srdeční, a tak krátká intervence, tj. dotaz na kouření a jasné doporučení přestat, by měly být samozřejmou součástí každodenní kardiologické praxe. Je to jednoduchá a neúčinnější kardiologická prevence. V řádu několika minut je možné v každé ordinaci takovou intervenci provést a navíc, prožitá koronární příhoda pacienta k respektování doporučení motivuje. Toto platí i v dlouhodobém horizontu, protože i po prodělaném infarktu myokardu se do roka zhruba polovina kuřáků k cigaretám vrací.

Kouření a revmatoidní artritida

Jiří Vencovský, Olga Šléglová

Revmatologický ústav, Praha

Revmatoidní artritida (RA) je chronické zánětlivé onemocnění postihující především klouby. Část pacientů má systémové projevy. Důvod vzniku RA není jasný. Většina nemocných má vrozenou predispozici, představovanou především variantami sdíleného epitopu v HLA DR genech. Tito nemocní vyvinou autoprotilátky proti citrulinovaným peptidům (ACPA) a/nebo revmatoidní faktory, které jsou pro toto onemocnění velmi typické a diagnostické. Ukázalo se, že tvorba těchto protilátek je až 15krát častější u nemocných s genetickou predispozicí, kteří zároveň kouří. Odhalení této asociace v posledních letech vedlo i ke kalkulacím, které ukazují, že kouření může pravděpodobně až za 35–50 % případů RA. Riziko je větší u homozygotů pro sdílený HLA DR epitop.

Existují momentálně dvě ověřované hypotézy, jaký může být mechanismus, který stojí za možným vlivem kouření na vývoj RA. První ukazuje na podstatně vyšší přítomnost citrulinovaných peptidů u kuřáků v plicích, a nabízí tak hypotézu o nadprodukcii antigenu, který nakonec vyvolá vznik ACPA. Ty byly popsány uvnitř kloubů, reagující se zde přítomnými citrulinovanými antigeny a vyvolávající pravděpodobnou reakci v důsledku nahromadění imunních komplexů. Za vyšší výskyt citrulinovaných antigenů v plicích může vliv kouření na vyšší aktivitu peptidylarginindeiminázy, která citrulinaci vyvolá.

Druhá hypotéza pochází z pozorování, podle kterého mají nemocní s RA častěji periodontitidu. Ta je spjatá s výskytem bakterie *Porphyromonas gingivalis*, která je vysoce účinná v citrulinaci proteinů. Kouření usnadňuje vznik periodontitidy, a tedy opět možnou nadprodukcii citrulinovaných proteinů. Nemocní s RA, kteří nepřestanou kouřit, mají horší odpověď na léčbu nejen běžnými syntetickými léky modifikujícími průběh choroby, ale také i biologickými léky, jako jsou především látky neutralizující TNF. Doporučení skončit s kouřením by se tedy mělo stát důležitou součástí praktických terapeutických přístupů k nemocným s RA.

Tabák a média

Jaroslav Klopal

Portál www.toplekar.cz

Média jsou ve vyspělých zemích světa považována za nevlivnější a nejmocnější instituce vůbec a jsou nenahraditelným nástrojem v procesu řešení celospolečenských problémů, včetně problematiky kouření. Jsou však převážně komerčními institucemi, které jsou přímo či zprostředkovatelsky pod tlakem významných obchodních partnerů, tabákový průmysl nevyjímaje a často záměrně nepodávají objektivní informace či o určitých závěrech neinformují vůbec. Tabákový průmysl si je dobře vědom, že veřejné mínění je tvořeno zejména masmédií, která zároveň slouží jako hlavní zdroj zdravotních informací.

Regulace reklamy na tabákové výrobky v České republice je pouhou minimálně povinnou implementací regulace EU, prakticky bez vlastní ambice českého zákonodárce o skutečnou ochranu obyvatel před expozicí tabákovému kouří. Její efektivita je nad to do velké míry snižována zejména mediálním vyobrazením kouření mimo formální rámec reklamy – jako aktivity spojené se sociálním začleněním, uznáním vrstevníků, posílením mínění o sobě samém, zábavou a uvolněním napětí. Je silným zájmem tabákového průmyslu takto působit zejména na mladistvé, kdy se rozhoduje o síle budoucí klientely, což je jen stěží realizovatelné bez spolupráce s médií.

Média však sama o sobě jako nástroj šíření informací mohou sehrávat i v rámci boje proti kouření i pozitivní roli. Řada poznatků ukazuje, že má-li být protikuřácká kampaň efektivní, musí být součástí širšího programu zaměřeného na změ-

nu společenského postoje, kombinovat více strategií, obsahovat sdělení se silným emočním apelem, obsahovat přesvědčivé informace a perspektivy týkající se zdravotních rizik a zejména se jí musí dostat náležitá publicity po významné časové období, což je nerealizovatelné bez využití masmédií.

Právní úprava kontroly tabáku

Tomáš Kindl

Právnícká fakulta UK, Praha

Právo na ochranu před kouřem v prostředí je součástí základního lidského práva na ochranu života a zdraví. Svoboda jedinice kouřit končí tam, kde začíná svoboda jiného nekouřit.

Účelem právní úpravy kontroly tabáku je ochrana před kouřem v prostředí, ale i celkové snížení spotřeby tabáku a jejích škodlivých zdravotních, ekonomických a sociálních dopadů. Množství různých právních norem můžeme systematicky rozčlenit na pět veřejnoprávních oblastí.

Právní normy týkající se výroby tabákových výrobků regulují, jakým způsobem a z čeho smějí být tabákové výrobky vyrobeny a jak má vypadat jejich obal (včetně zdravotních varování). Finanční právo odpovídá na otázku, jaké daně z tabákových výrobků a kam jsou odváděny (spotřební daň a většina daně z přidané hodnoty jsou neúčelovým příjmem státního rozpočtu). Třetí okruh norem stanoví zákaz tabákové reklamy, propagace a sponzorství a výjimky z něj (např. v místě prodeje). Další normy upravují, za jakých podmínek, v jakých místech, jakým způsobem a komu lze tabákové výrobky prodávat (např. zákaz prodeje osobám mladším 18 let). Konečně pátý okruh norem tvoří zákazy kouření (obecnou výjimkou jsou tzv. „stavebně oddělené“ prostory; neexistující kontrola nedefinovaného pojmu způsobuje, že účel ochrany před kouřem v prostředí není naplněn – např. restaurace).

Kam veřejnoprávní regulace nesáhá, mohou se uplatnit soukromoprávní prostředky, jako je žaloba ze sousedských imisí, žaloba o náhradu újmy na zdraví a žaloba na ochranu osobnosti. Jejich praktické využití je však velmi obtížné (chybí průlomový případ).

Současná česká úprava kontroly tabáku zatím jen kopíruje minimální standardy požadované Evropskou unií a je neúčinná z důvodu vágních definic, nelegitímních výjimek a zcela nedostatečné kontroly. Probíhající ratifikace Rámcové úmluvy o kontrole tabáku sama o sobě zlepšení nepřinese (většina požadavků má jen doporučující charakter).

Nežádoucí účinky léčiv pro léčbu závislosti na tabáku – vareniklin, nikotinová substituce, bupropion

Hana Vondráčková-Bakhouché

Farmakologický ústav 1. LF UK, Praha
a Všeobecná fakulturní nemocnice, Praha

Přestože negativní vliv kouření na organismus je nezpochybnitelný, přestat kouřit není pro pacienta téměř nikdy snadné. Proto farmaceutický trh nabízí léčiva, která odvykání kouření pacientovi usnadňují. Avšak jako skoro všechna léčiva mají dnes dostupné preparáty i své nežádoucí účinky. Dle vý-

sledků registračních studií, postmarketingových studií a dat uváděných kontrolními autoritami jsme se snažili objasnit zejména praktický význam těchto nežádoucích jevů. Zabývali jsme se především nejnovějším a nejdiskutovanějším léčivem vareniklinem (kardiovaskulární a na centrální úrovni se vyskytující nežádoucí účinky). Dále je stále v oblíbenosti nikotinová substituční terapie, kde se nežádoucí účinky odvíjejí i v závislosti na použité lékové formě. Neopomněli jsme ani bupropion.

Pacientům, kteří by mohli být vystaveni vyššímu riziku nežádoucích účinků, by měla být věnována zvýšená péče, nicméně stále přetrvává fakt, že negativní dopady kouření předčí veškerá rizika s farmakoterapií spojená. Hlavním cílem tedy zůstává, aby se pacient definitivně zbavil závislosti na nikotinu, přičemž farmakoterapie respektující doporučení a kontraindikační omezení je vítaným pomocníkem v odvykací léčbě.

Možnosti intervencí v rámci sítě Nemocnic podporujících zdraví a Nekuřáckých nemocnic, sebehodnocení center pro závislé na tabáku v rámci projektu e.SCCAN

Lenka Štěpánková

Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN, Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK a VFN, Praha

ENSH (Global Network for Smoke-Free Health Care Services, původně European Network for Smoke-Free Hospitals) je mezinárodní síť, která sdružuje národní organizace i jednotlivé nemocnice. Snaží se o důslednou kontrolu užívání tabáku. Nejedná se pouze o to, aby vnitřní i vnější prostory nemocnic byly zcela nekuřácké (což je dlouhodobým cílem), ale především o důsledné a trvalé hledání cest, jak toho dosáhnout. Cíle jsou proto shrnuty do 10 oblastí, které zapojené nemocnice hodnotí každoročně samy pomocí sebehodnotícího dotazníku. Jedná se například o nabízení léčby závislosti na tabáku pacientům i personálu, důsledné značení nekuřáckých prostor, zákaz prodeje tabákových výrobků v areálu nemocnice, akce zaměřené na problematiku kouření pro veřejnost, vzdělávání personálu v krátké intervenci a další. Podrobnosti o možnostech vstupu, přístupové listiny, sebehodnotící dotazník i další informace o síti možno nalézt v anglickém jazyce na www.ensh.cz, v češtině pak na stránkách Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku www.slz.cz pod heslem Nekuřácké nemocnice.

S poskytováním léčby závislosti na tabáku souvisí i druhý zmiňovaný projekt, e.SCCAN (The European Tobacco Cessation Clinics Assessment) zaměřený na sjednocení názvů a doporučených standardů ke sledování kvality léčby v jednotlivých centrech i jejich dostupnosti. Projektu se účastní zástupci všech 27 států Evropské unie. Prvním bodem bylo zjištění současného stavu v jednotlivých státech. Počet a fungování center pro závislé na tabáku a systém postgraduálního vzdělávání v problematice tabáku v některých evropských státech byl prezentován v rámci příspěvku. Nyní je v druhé fázi projektu distribuován dotazník, ve kterém centra hodnotí některé parametry léčby, kterou poskytují. Zástupci všech stupňů služeb pro odvykání kouření a především všech Center pro závislé na tabáku byli požádáni o spolupráci a vyplnění tohoto krátkého dotazníku (dostupného i v češtině) na stránkách projektu www.ofta-asso.fr/escan, sekce e.SCCAN Tools, část self-audit.

ZPRÁVY Spolek českých lékařů v Praze

Spolek českých lékařů v Praze pořádá
v lednu, únoru a v březnu 2012
pravidelné přednáškové večery s diskuzí.
Začátek je vždy v 17 hodin v **Lékařském domě v Praze 2**, Sokolská 31.

DNE 20. ÚNORA 2012 Slavnostní přednáškový večer Spolku českých lékařů v Praze

Předseda: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

Maydlova přednáška Vývoj radikální chirurgické léčby v onkogynekologii

Přednášející: prof. MUDr. David Cibula, CSc.

DNE 27. ÚNORA 2012

Přednáškový večer 1. interní kliniky 3. LF UK a FNKV
Přednosta: prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

Jonášův večer Kazuistiky

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.
1. J. Horák: Úvod (5 min)
2. M. Mokřejšová: Akutní renální selhání u pacienta s ehrlichiozou (10 min)
3. J. Horák: Těhotenství při imunosupresivní léčbě pro autoimunitní hepatitidu (10 min)
4. M. Grussmannová: Terapie Guillain Barrého syndromu plazmaferézou (10 min)
5. M. Havrda: Granulomatózní intersticiální nefritida u nemocného s boreliózou (10 min)
6. K. Krátká: Dramatický průběh akutní tubulointersticiální nefritidy (10 min)
7. Š. Bandur: Membranoproliferativní glomerulonefritida s monoklonálními depozity (10 min)
Diskuze

DNE 5. BŘEZNA 2012

Přednáškový večer Ústavu biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN

Přednosta: doc. MUDr. Milada Kohoutová, CSc.

Seklův večer Od experimentu ke genetickým aspektům lidských chorob

Koordinátor: doc. MUDr. Milada Kohoutová, CSc.

1. M. Kohoutová: Úvod (5 min)
2. O. Šeda: Genetika metabolického syndromu: od experimentálních modelů k populaci (15 min)
3. F. Liška: Syndrom snadné dekapitace spermií – experimentální modely a genetické determinanty v populaci neplodných mužů (15 min)
4. A. Šípek: Reprodukční poruchy u osob s heterochromatinovými variantami karyotypu? (15 min)
5. M. Krupková: Fakmakogenetický nexus propojující morfogenezi a metabolický syndrom (15 min)
Diskuze

DNE 12. BŘEZNA 2012

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

Pelnářův večer Kardiomyopatie

Koordinátor: prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.
1. A. Linhart: Úvod (5 min)
2. T. Paleček: Zánětlivá kardiomyopatie – kde jsme a kam směřujeme (15 min)
3. P. Kuchynka: Srdeční amyloidóza – stále infaustní prognóza? (15 min)
4. Š. Havránek: Tachykardií indukovaná kardiomyopatie (15 min)
5. M. Mašek: Magnetická rezonance v diagnostice kardiomyopatií (15 min)
Diskuze

DNE 19. BŘEZNA 2012

Přednáškový večer Centra diabetologie IKEM Praha
Přednosta: prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

Syllabův večer

Koordinátor: prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

1. T. Pelikánová: Úvod (5 min)
2. A. Jirkovská: Charcotova osteoartropatie – novinky v diagnostice a léčbě (15 min)
3. R. Kožnarová: Technologie v diabetologii (15 min)
4. F. Saudek: Buněčná léčba diabetu od léčby několika k vyléčení všech (15 min)
5. H. Kahleová: Vegetariánská dieta v léčbě diabetu 2. typu (15 min)
Diskuze

DNE 26. BŘEZNA 2012

Přednáškový večer Kliniky dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol
Přednosta: prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc.

Kafkův večer

Dětská chirurgie

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc.
1. J. Šnajdauf: Úvod (5 min)
2. P. Kuklová: Brániční kýly – 20leté zkušenosti (10 min)
3. M. Šimsová: Malrotace – 20leté zkušenosti (10 min)
4. M. Pýchová: CPAM – 20leté zkušenosti (10 min)
5. L. Kavalcová: Hirschsprungova choroba a medulární karcinom štítné žlázy – 15 let zkušeností s molekulárně genetickým screeningem (10 min)
6. A. Kučera: Závažná poranění jícnu u dětí (10 min)
Diskuze

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

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

Mezinárodní konference Analytical Cytometry VI Praha, 8. až 11. října 2011

Ve dnech 8. až 11. října 2011 se v Praze konala mezinárodní konference Analytical Cytometry VI. Hlavním organizátorem byla Česká společnost pro analytickou cytometrii. Konference byla pořádána ve spolupráci s Českou hematologickou společností, Českou imunologickou společností a Českou společností alergologie a klinické imunologie ČLS JEP. Konference se uskutečnila s dvouletým odstupem od poslední konference v Olomouci a byla opět určena experimentálně i klinicky zaměřeným pracovníkům zabývajícími se různými aspekty analytické cytologie a cytometrie. Česká společnost pro analytickou cytometrii byla založena v roce 2001 a sdružuje odborné pracovníky zabývající se aplikací průtokové cytometrie v základním teoretickém a aplikovaném klinickém výzkumu (www.csac.cz).

Programová skladba konference navázala již na tradiční schéma – v prvním dnu plenární přednáška přesahující „medicínský prostor“ prof. RNDr. Stanislava Komárka věnovaná významu vědy a jejímu místu v životě společnosti. Místem slavnostního zahájení se stalo historické sídlo Univerzity Karlovy – pražské Karolinum pod záštitou děkana 2. lékařské fakulty UK – doc. MUDr. Ondřeje Hrušáka Ph.D.

Sobota byla věnována pozvaným řečníkům, jejichž plenární prezentace představovaly špičkové přednášky v daných oblastech průtokové cytometrie. Maria Arrozo z Portugalska se věnovala významu moderních vyšetřovacích metod v klinické hematologii, Romaris Lacroix z Marseilles prezentoval poslední poznatky o významu endoteliálních mikročástic a jejich uplatnění v diagnostice různých patologických stavů. Derek Davis z UK zaujal velmi fundovanou přednáškou o aplikacích průtokové cytometrie u nádorových onemocnění. Kelly Lundsten přesvědčila, že temperament a šarm není na překážku vysoké vědecké kvality. Její prezentace o posledních objevech na poli fluorescenční chemie byla velmi působivá. Joerg Fuchs se věnoval aplikaci průtokové cytometrie při výzkumu fyziologie rostlin. Alberto Orfao je vůdčí osobností na poli imunofenotypizace hematologických onemocnění. Alisson R. Muotri publikum

seznámil s významem pluripotentních kmenových buněk v modelu lidské fyziologie a patologie.

Pondělí a úterý pak bylo věnováno prezentacím formou přednášek a posterů od účastníků z České a Slovenské republiky. Prezentace vzhledem k velmi bohatému programu probíhaly v paralelních sekcích, kde byla zastoupena jak část klinická, tak průtoková cytometrie ryze experimentální. Prezentace měly velmi dobrou odbornou úroveň. Na závěr konference byly vybrány nejlepší prezentace formou posterů, jejichž autoři obdrželi finanční odměnu. Abstrakta prezentací jsou kompletně publikována ve sborníku konference, který byl vydán – ISBN 978-80-260-0676-3.

Společenská část programu využila „genius loci“ naší nádherné Prahy s nepřehledným množstvím příležitostí, jak zajímavě strávit – bohužel jen velmi krátké chvíle volna v nabitém odborném programu. Volnou chůzí dostupný Pražský hrad, Malá Strana a Kampa v místa konání konference – hotelu DAP na Praze 6 byly nesmírnou výhodou. Hotel DAP v Praze 6 perfektně naplňuje podmínky pro dobře dostupné a příjemné místo. Poprvé byla konference zabezpečována profesionální firmou – AMCA, která splnila po všech stránkách požadovanou profesionalitu.

Velmi zajímavou a významnou součástí konference byla prezentace firem, zejména v kontextu s novými technologiemi, které se v poslední době na trhu objevily. Zmínil bych platformu akustického fokuzujícího cytometru „Attune“ nebo technologii „ImageStream“ spojující průtokovou cytometrii s mikroskopií.

Protože uplynulo volební období pro stávající výbor Společnosti pro průtokovou cytometrii, Valné shromáždění odborné společnosti zvolilo výbor nový do dalšího funkčního období.

MUDr. Miroslav Průcha
Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
e-mail: miroslav.prucha@homolka.cz



XVIII. jihočeské onkologické dny Český Krumlov, 13. až 15. října 2011

Tři sta padesát lékařů, sedmdesát středních zdravotnických pracovníků, třicítka farmaceutických firem a osm vydavatelů odborných titulů se zúčastnilo v prostorách Jízdárny českokrumlovského zámku XVIII. jihočeských onkologických dnů v Českém Krumlově.

Po Brněnských onkologických dnech druhý nejvýznamnější kongres v oboru, kterého se účastní především onkologové, radioterapeuti a lékaři odborností podílejících se na diagnostice a léčbě zvolené diagnózy, je vždy monotematický. Každoročním cílem je podat ucelený aktuální obraz o jednotlivé diagnóze od screeningu a epidemiologie až po follow-up. Letos byla na programu diagnostika a léčba nádorů jícnu, žaludku a tlustého střeva.

Dvoudenní akci zahájila přednáškou Epidemiologie nádorů jícnu, žaludku a kolorekta prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc. Pak se u řečnického pultu vystřídaly tři desítky dalších

odborníků, z nichž řada patří ve své specializaci mezi špičky oboru. Například prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D. s prof. MUDr. Alenou Skálovou, CSc. se ujali aktuálního pohledu patologů na dané diagnózy. Screening, diagnostiku a endosonografické vyšetření kolorektálního karcinomu prezentoval prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D. Prof. MUDr. Pavel Paško, DrSc. se zaměřil na chirurgickou terapii karcinomu jícnu, aktuální problematikou operativy kolorektálního karcinomu se zabýval prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc. Prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc. prezentoval současný pohled na léčbu jaterních metastáz u pokročilého kolorektálního karcinomu, prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc. hovořil o cílené biologické léčbě. K chemoterapii a k dalším léčebným možnostem karcinomu žaludku se vyjádřil prof. MUDr. Jiří Petera, PhD. Prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc. přednesl soubornou přednášku o úloze radioterapie a chemoradioterapie,

prof. MUDr. Ludovít M. Jurga, DrSc. z trnavské univerzity přednášel o metronomické léčbě.

O zájmu podělit se s auditoriem o nejnovější poznatky svědčí skutečnost, že řada kvalitních sdělení se nevešla do vyměřeného času pro odborný program, který představoval celý pátek a sobotu dopoledne, takže je organizátor, tedy Onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s., musel přeřadit do sekce posterů.

Samotný vědecký program byl nejdůležitější, ale nikoliv jedinou příčinou, proč na jih Čech vážili cestu lékaři z celé České republiky a ze Slovenska. Dalším důvodem byla prezentace novinek na stáncích farmaceutických firem. Kromě prezentační formou výstavy nabídly Jihočeské onkologické dny v předvečer oficiálního programu sedm vysoce kvalitních satelitních symposií, kde měli především VIP partneři akce možnost hovořit s lékaři o trendech v onkologické léčbě, ne vždy však zaměřené jen na hlavní tematiku kongresu. Velkou pozornost si získalo jednání Kooperativní skupiny pro neuroendokrinní nádory. Bohatě navštívené byly i satelity firmy Novartis Oncology, ale také firem Bayer s.r.o., Nutricia, a.s., Roche s.r.o. i AstraZeneca Czech Republic s.r.o.



Naplněný kongresový sál

Tak, jako je u velkých kongresů dobrým a jistě účelným zvykem, tak rovněž Jihočeské onkologické dny byly platformou pro řadu neformálních setkání lékařů z různých částí repub-



Prim. MUDr. Václav Janovský z pořádajícího Onkologického odd. Nemocnice České Budějovice, a.s. při slavnostním zahájení

(Foto Jiří Králík)

liky, kteří se běžně v tak velkém počtu nevidají. Především se zde letos potkávali onkologové s gastroenterology a s chirurgy.

V rámci XVIII. jihočeských onkologických dnů proběhl v pátek po odborném programu společenský večer v hotelu Zlatý anděl, v sobotu odpoledne byl pak kongres zakončen koncertem duchovní hudby v nedalekém klášteře Zlatá Koruna.

Kromě nejnovějších medicínských poznatků a důležitých čerstvě získaných kontaktů si lékaři a sestry z Jihočeských onkologických dnů odvezli Sborník přednášek k probíranému tématu (ISBN 978-80-260-0192-8) a samozřejmě i pozvání na XIX. jihočeské onkologické dny, které se uskuteční v Českém Krumlově ve dnech 18. až 20. října 2012. Tématem bude Diagnostika a léčba nádorů hlavy a krku.

prim. MUDr. Václav Janovský

Onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

PhDr. Marie Šotolová

Informační oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

B. Němcové 585/54, 370 01 České Budějovice 7

XXIV. kurz endoskopické endonazální chirurgie Praha, 1. listopadu 2011

Kurzy endoskopické endonazální chirurgie byly spjaty s ORL klinikou v Hradci Králové. Po přechodu jednoho ze zakladatelů této letité tradice (vždyť kurzy se konají každoročně od roku 1990) doc. J. Vokurky, CSc. do motolské nemocnice, konal se 24. kurz na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku tamtéž. Při zahájení kurzu 1. listopadu 2011, zdůraznil přednosta kliniky prof. J. Betka, DrSc. důležitost předchozích kurzů pro rozvíjení metody funkční endonazální chirurgie stejně jako pro výchovu mladých lékařů, budoucích operátorů u nás. Po krátkém ohlédnutí se za předchozími kurzy vysvětlil doc. Vokurka účastníkům co to je funkční endoskopická chirurgie nosu a vedlejších nosních dutin a nastínil soudobé trendy vývoje. Endoskopicky lze nyní přes nos operovat nádory spodiny lební, hypofýzu, očníci, dekomprimovat zrakový nerv a další stále se rozšiřující spektrum výkonů. Podtrhl zejména nutnost dokonalé erudice a výcviku v této metodě, která znamená pro pacienty sice veliký

přínos a zcela změnila staré zevní přístupy. Na druhé straně však těsné sousedství nosní dutiny a vedlejších nosních dutin se životně důležitými strukturami, jako je zrakový nerv, vnitřní krkavice a další cévy, pleny mozkové a samotný mozek, mohou znamenat těžké až smrtelné komplikace. Ve své edukaci musí začínající lékař procházet podobnými kurzy. Starší, jichž operující lékaři, se jich účastní z hlediska nabytí dalších znalostí i výměny zkušeností. První zásadní přednáškou byla anatomie oblasti nosu, paranasálních dutin, báze lebni a okolních struktur. Přednesl ji tradičně jako na minulých kurzech zakladatel tradice kurzů endoskopické endonazální chirurgie emeritní profesor UK a bývalý přednosta hradecké ORL kliniky prof. Ivan Hybášek, DrSc. Jeho pojetí anatomie akcentuje klinické či přímo chirurgické potřeby a není suchým výčtem jednotlivých částí a názvů. Porovnával anatomické struktury s obrazy na CT vyšetření a vysvětlil vývojové variety, které jsou významné pro patofyziologii



Společné foto účastníků 24. kurzu endoskopické, endonazální chirurgie po jeho ukončení a předání certifikátů

nemoci, nebo pro orientaci chirurga. Mezi přednášky se vkládaly operace v přímém přenosu z operačních sálů. Operátér komentuje jednotlivé kroky operace, demonstruje použití jednotlivých nástrojů. Účastníci mají možnost dávat operátorovi během operace dotazy. Přenosy operací patří k vrcholům kurzu a zpešťují jeho průběh. Účastníci vidí skutečnou realizaci bez příkras, jak to dovoluje třeba videoprezentace. Proto jsou také obecně kurzy s operacemi ze sálů vždy atraktivní a navštěvované. V průběhu 4 dnů byly demonstrovány typově téměř všechny důležité operační postupy. Od jednoduchých intervencí u cyst čelistních dutin, přes delikátní operace čelních dutin typu Draf I–III až po operace nádoru rostoucích do oblasti klínové dutiny, spodiny lební. Vrcholem byla potom počítačem navigovaná operace cysty lokalizované v klivu. Byly demonstrovány nejmodernější nástroje, které se ve světě používají, a bylo ukázáno jejich použití. Díky firmám, které se podílely na organizaci, zabezpečení a podpoře kurzu, měli účastníci možnost vidět vše důležité, co je možné v technologii endoskopických operací paranazálních dutin a spodiny lební v současnosti použít. Po skončení přednáškového programu následovaly instruktážní kurzy, na které se účastníci rozdělili do menších skupin. Jeden instruktážní kurz vedl dr. J. Kastnerem názorně ukázal, jak lze postupovat při ambulantním ORL vyšetření pomocí endoskopů. Doc. J. Plzák a dr. M. Kratochvíl vedli disekční kurz, kdy si účastníci mohli vyzkoušet operační postupy, které viděli při přenosech z operačního sálu na kompletech kostí z kadaverů. Disekce je nezbytná pro větší důvěrnost začínajícího operátéra s anatomickými vztahy a strukturami. Dalším instruktážním kurzem byla ukázka shaverů, rotačních nožů, které ostře oddělené tkáň pomocí podtlaku odsávají z operačního pole. Sami si mohli vyzkoušet účinnost těchto vynikajících, ale agresivních nástrojů na různých tkáních. Měli možnost porovnat shavery US provenience s evropskými. Tento instruktážní kurz vedl doc. Vokurka a byl spojen s instruktáží o počítačové navigaci, která se postupně zabydluje i v naší zemi na ORL pracovištích. Byly demonstrovány oba ve světě používané systémy, elektromagnetický a optický, pracující s paprskem infračerveného světla. Další dny odezněly postupně přednášky zabývající se indikacemi, operačními postupy, ale také komplikacemi a jejich prevencí, nebo, když vzniknou, jejich řešením. Paralelní přenosy z operačních sálů přinášely složitější operace. Lékaři se mohli účastnit prvních dvou dnů určených pro začínající operátéry, nebo absolvovat celý, čtyř-



Účastníci měli příležitost studia anatomie i vyzkoušení si některých operací v disekčním kurzu, který je důležitou součástí celé akce

denní kurz, který poskytl ucelený pohled na komplexnost metody, peri- i pooperační péči. Ve čtvrtek, 3. den kurzu, se odpoledne, po skončení operačního programu, konalo již tradičně, rinologické odpoledne, akce Rinologické sekce České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP. Vynikající úroveň zosobňoval pozvaný špičkový operátor v oblasti septorinoplastik, prim. M. Kováč z Banské Bystrice. Jeho vystoupení bylo přínosné pro všechny účastníky a bylo výbornou prezentací práce tohoto významného slovenského kolegy. Posledním dnem kurzu byl pátek, kdy byly předvedeny operace v počítačové navigaci týkající se čelní dutiny a reoperace po předchozích endoskopických operacích, na kterých bylo dobře vidět přínos endoskopické chirurgie pro pacienta, ale jen za předpokladu, že operátor bezvadně zvládá techniku, má hluboké znalosti z anatomie a je přiměřeně sebekritický. Celkem 42 účastníků z Čech a Moravy a také řada ze Slovenska podtrhla významnost této tradiční, převážně edukační akce. V současné době není v České republice významný chirurg v této oblasti, který by neabsolvoval některý z předchozích ročníků. Účastníci vyjadřovali spokojenost. Vzrostla technická kvalita obrazů přenášených operací ze sálů, které jsou zařízeny systémem OR1, kdy obraz je v HD kvalitě a zejména na kliniku nově pořízených velkoplošných obrazovkách se bylo na co dívat. Při předávání absolventských certifikátů pozval prof. Betka na jubilejní 25. kurz endoskopické endonazální chirurgie, který se bude konat koncem října a první týden v listopadu 2012. Budeme se snažit úroveň odpovídající tradici dosavadních 23. kurzů, kterou se nám podařilo v Motole během skončeného 24. kurzu udržet, ještě dále zlepšit. Zlepšovat je vždycky co.

*doc. MUDr. Jan Vokurka, CSc.
předseda Rinologické sekce České společnosti ORL
a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: jan.vokurka@fnmotol.cz*

Beskydské alergologické a imunologické dny 2011

Malenovice, 18. až 19. listopadu 2011

Ve dnech 18. až 19. listopadu 2011 se uskutečnily v Malenovicích pod Lysou horou již XIII. Beskydské alergologicko-imunologické dny. Program pro odborné účastníky symposia byl opět koncipován z teoretického a praktického nadhledu.

V přednášce MUDr. M. Dostála (Program Ostrava – nemocnost předškolních dětí) se mohli všichni seznámit se závěry této studie hodnotící vztah dětské nemocnosti ke zhoršování ekologických podmínek na Ostravsku. MUDr. M. Balner informoval o významu diagnostiky GER u dospělých ve vztahu k astmatickým i jiným klinickým potížím. Kombinovaná prezentace doc. MUDr. V. Petru a zdravotní sestry J. Šimoníčkové uvedla přítomné do aktuální problematiky provádění a hodnocení kožních testů v praxi. Přednáška MUDr. I. Krčmové seznámila s novými možnostmi alergogenné imunoterapie v současnosti. Závěrem prvního přednáškového dne zazněla přednáška MUDr. M. Grimmové o nové klinické studii týkající se léčby antileukotrieny v alergologické praxi.

Druhý přednáškový den byl ve znamení klinických kazuistik. Kazuistiky v pneumologii (MUDr. R. Tyl), kazuistiky v kojenecké alergologii (MUDr. J. Matuška), přednáška na téma přecitlivělosti na vyšetřovací a operační rukavice (MUDr. T. Rohovský).

Závěrem bloku prezentací byli účastníci seznámeni s novými laboratorními perličkami v diagnostice alergických a imunologických onemocnění (RNDr. I. Lochman) a s novinkami našeho oboru v roce 2011 (MUDr. J. Bystrouň).

Podle názorů účastníků semináře splnilo odborné setkání své poslání, byly vysloveny podněty a náměty pro tvorbu programu Beskydských dnů v roce 2012, na které jsou všichni, kdo budou mít zájem, srdečně zváni.

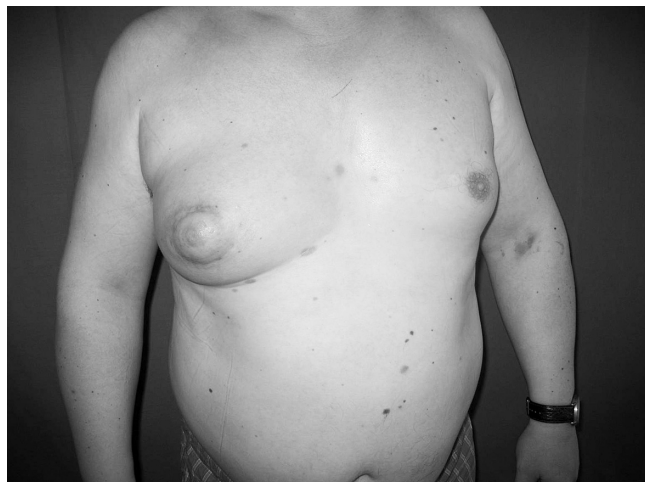
MUDr. Mořic Jurečka
ambulance AKI Příbor
742 58 Příbor
e-mail: moric.jurecka@seznam.cz

Moravský kazuistický seminář

Olomouc, 24. listopadu 2011

Odborníci na kožní a pohlavní choroby se sjeli do Olomouce 24. listopadu 2011 na tradiční Moravský kazuistický seminář. V posluchárně neurologické kliniky (byvalé kapli řádových sester) se sešla stovka lékařů a všeobecných zdravotních sester z celé Moravy na akci zaměřenou především na zajímavá a instruktivní kazuistická sdělení.

Blok deseti lékařských přednášek zahájil odb. as. M. Tichý, Ph.D. problematikou biologické léčby psoriázy, uvedením vlastních pětiletých zkušeností s adalimumabem v léčbě těžkých forem lupénky. Bohatá diskuze zdůraznila průlomový význam biologik v léčbě i výzkumu imunopatogeneze psoriázy, limitací zůstává finanční náročnost této léčby. Autoři ze Šumperské nemocnice uvedli zajímavý případ Sweetova syndromu včetně diferenciální diagnostiky a úspěšné léčby. Další přednášky olomouckých autorů prezentovaly složitější mezioborová témata (kožní lymfomy, Gorlinův-Goltzův syndrom, sarkoidózu, méně obvyklé kontaktní dermatitidy, eruptivní pigmentové névy aj.), vše doplněno kvalitní makro i mikromorfologickou ikonografií. Po přestávce se představili mladí lékaři pořadatelské kliniky. Jejich zajímavé prezentace budou postupně připraveny k publikaci do odborného tisku. Posttraumatická panikulitida prsu (obr. 1), problematika dermatóz v těhotenství či problematika kožních změn u Crohnovy nemoci měly doškolovací charakter a vyvolaly u posluchačů řadu diskuzních vystoupení a sdělení vlastních komentářů. Třetí blok sesterských přednášek byl zaměřen na rostoucí výskyt kožních nemocí z povolání a jejich prevenci (připravila Klinika pracovního lékařství FN a LF UP) a dále na složitou problematiku bezdomovectví (připravila Klinika chorob kožních a pohlavních FN a LF UP). Závěrečné vystoupení brněnských autorek (Dermatovenerologická klinika Brno-Bohunice) připomnělo nedoceňovaný význam kompresivní terapie v léčbě chronické žilní insuficience. Sdělení vlastních



Obr. 1. Posttraumatická panikulitida prsu

dlouholetých zkušeností doplněných názornými obrázky se setkala s velkým ohlasem u přítomných středně zdravotnických pracovníků.

Tato odborně edukační akce přinesla jako každoročně nejen nové odborné poznatky, ale i příjemná společenská setkání a pozvání na další klinickou akci plánovanou do hotelu Flóra 16. března 2012 (XV. olomoucká dermatologická konference).

doc. MUDr. Dagmar Ditrichová, CSc.
Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: dagmar.ditrichova@fnol.cz

Otologický den k 85. narozeninám prof. MUDr. Lubomíra Faltýnka, DrSc. Hradec Králové, 1. prosince 2011

Dne 1. prosince 2011 se konal ve Výukovém centru Lékařské fakulty Fakultní nemocnice Hradec Králové 51. otologický den, pořádaný Českou společností otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP. Seminář se nesl v duchu jubilea (85. narozeniny) bývalého přednosty ORL kliniky v Hradci Králové prof. MUDr. Lubomíra Faltýnka, DrSc.

K životnímu jubileu prof. MUDr. Lubomíra Faltýnka, DrSc. gratulovali prof. J. Betka (předseda ORL společnosti), prof. P. Pudil (proděkan LF HK), prof. R. Prymula (ředitel FN HK) a dr. Z. Fink (primátor HK). Bronzová medaile ČLS JEP a kytice byla v nepřítomnosti prof. L. Faltýnka, který se bohužel nemohl zúčastnit osobně, předána jeho manželce prim. R. Beranové.

Úvodní dopolední blok „Převodní ústrojí středního ucha“ moderoval prof. V. Chrobok, zahájil dr. J. Mejzlík sdělením „Mechanické a fyzikální vlastnosti převodního ústrojí“, v nichž představil modelové vlastnosti středoušního komplexu na počítačovém modelu. Následně dr. J. Skřivan představil materiály používané k rekonstrukci řetězce středoušních kůstek, s důrazem na nové biokompatibilní materiály. Primář M. Navara zmínil komplikace osikuloplastik.

Hlavním sdělením byla zahraniční vyzvaná přednáška prof. L. Michaels: New Concepts in Otosclerosis Pathology. V následném bloku dr. V. Salač promluvil o diferenciální diagnostice převodních nebo kombinovaných poruch sluchu při normální otomikroskopii, dr. J. Vodička prezentoval současné zobrazovací metody u onemocnění ucha a dr. M. Světlík představil tzv. Smart piston se samoschopností tvarování. Následovaly prezentace o vztahu otosklerózy a prolaktinomu (dr. J. Gregová), operacích na jediném slyšícím uchu (prof.

A. Pellant), usuře do kochley (dr. J. Valvoda) a možnostech sluchadel BAHA u jednostranné hluchoty (dr. Skřivan).

Následný odpolední kulatý stůl „Objektivní metody vyšetření sluchu a screening sluchu novorozenců“ (moderátor doc. P. Komínek) se vedl v duchu diskuzí jak optimálně nastavit fungování celoplošného screeningu sluchu novorozenců, byly prezentovány práce z jednotlivých pracovišť (dr. J. Dršata – ORL Hradec Králové; doc. O. Dlouhá – Foniatrická klinika Praha; dr. E. Havlíková a dr. R. Kolářová – Ostrava; dr. Z. Hložek – Olomouc, dr. B. Štefflová – České Budějovice; dr. J. Praisler – Pardubice; dr. L. Povová – Liberec). Nakonec doc. Z. Kabelka seznámil auditorium se současnou a připravovanou legislativou screeningu sluchu v České republice. Hlavní novinkou je uzákonění screeningu sluchu v České republice platné od roku 2012, pro něž však dosud chybí prováděcí předpisy, byly schváleny kódy vyšetření screeningu sluchu.

V bloku varií a experimentálních prací zazněly přednášky z pokusů na zvířatech (J. Popelář, O. Novák, J. Bartošová, G. Pavlíková), poslední přednáška prof. J. Syky o změnách v centrálním sluchovém systému doprovázející presbyacusi dokladuje, že i primární výzkum může mít v důsledku praktické aplikace.

51. otologický den věnovaný jubileu prof. Faltýnka proběhl v přátelském duchu, byl úspěšným setkáním odborníků a zdrojem nových informací.

MUDr. Jakub Dršata, Ph.D.

*Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
fax: +420 495 832 033, mailto: drsata@fnhk.cz*

PROF. MUDr. LUBOMÍR FALTÝNEK, DrSc.

Jubilant, který byl uznávanou osobností v bývalé Československé republice i v zahraničí, byl v letech 1962–1971



přednostou zdejší ORL kliniky. Kromě toho ve své vědecké práci věnoval prof. Faltýnek značnou pozornost teoretickým otázkám z oblasti elektrofyziologie vnitřního ucha a jako zkušený otochirurg publikoval i řadu prací zabývajících se výsledky tympanoplastických operací.

Zásadní zlom ve slibně započaté odborné dráze nastal v roce 1968. Za podporu tehdejší podpisové ak-

ce 2000 slov a nesouhlas se vstupem zahraničních vojsk byl prof. Faltýnek v roce 1971 odvolán z funkce přednosty katedry a v roce 1975 byl prakticky donucen z kliniky odejít. Nastoupil zprvu jako sekundární lékař, později jako primář na

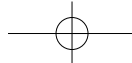
ORL oddělení v Jičíně, následně se stal i ředitelem jičínské nemocnice, pro kterou připravil moderní koncepci a zajistil její přestavbu. Na ORL kliniku do Hradce Králové se již nevrátil. Teprve u příležitosti svých 85. narozenin byl slavnostně přivítán na pracovišti, které po 10 roků úspěšně vedl.

Za zásluhy prof. Faltýnka o rozvoj otorinolaryngologie se Česká společnost otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku rozhodla požádat Českou lékařskou společnost J. E. Purkyně o udělení bronzové medaile. Pro vážné onemocnění jubilanta však musela uvedené ocenění společně s gratulacemi a přáním brzkého uzdravení od vedení Fakultní nemocnice, Lékařské fakulty, zástupců města Hradec Králové, předsedy Společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku i od řady jeho žáků a přátel převzít jubilantova manželka.

I přes nepřítomnost jubilanta byl sjezd velmi pozitivně hodnocen pro bezchybnou organizaci i odbornou náplň, kterých se úspěšně zhostila Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku v Hradci Králové pod vedením prof. MUDr. Viktora Chroboka, Ph.D.

prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc.

*Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku
Pardubická krajská nemocnice, a.s.*



Ve dnech 11. a 12. května 2012 se koná 11. setkání lékařů ČR a SR v Litomyšli nejen pro alergology a pneumology, ale také pediatry, praktické lékaře a další obory. Konference je zařazena do systému kontinuálního postgraduálního vzdělávání a ohodnocena 11 kredity. Bližší údaje na: www.astmalitomysl.cz.

Minulé, 10. setkání na zámku v Litomyšli se konalo 21. a 22. května 2011 na téma Astma, CHOPN, alergie a imunita: Novinky a reminiscence. Odborný program konference byl rozdělen do tří bloků se zastoupením oborů alergologie, imunologie, pneumologie, pediatrie, a dermatologie. Při zahájení bylo organizátorovi MUDr. Jiřímu Novákovi předáno čestné uznání.

I. blok: novinky

INFLAMASOM A IL-33 V PATOGENEZI BRONCHIÁLNÍHO ASTMATU (prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc. Ústav klinické imunologie a alergologie LF a FN v Hradci Králové)

V přednášce byly rozvedeny některé nejnovější prvky současné patofyziologické koncepce zánětu charakteristického pro bronchiální astma. V určité fázi patofyziologické kaskády se zapojuje inflamason NLRP3 (někdy zvaný NALP), který přispěje tvorbou prozáněťových cytokinů IL-1 a IL-18 k další akcentaci zánětlivé reakce. Zcela unikátní postavení mezi cytokiny zaujímá interleukin 33. Současné technologie umožňují analýzu SNP polymorfismů v obrovském počtu genů na velkých populačních vzorcích. Tento přístup se označuje jako GWAS (Genome-Wide Association Studies), jsou jím identifikovány geny, které obecně predisponují rozvoj konkrétní nemoci. Z výsledků studií GWAS bylo prokázáno, že geny pro IL-33 a pro receptor IL-33, tj. receptor ST2, jsou jedněmi z genů vykazujících nejvýznamnější riziko pro rozvoj bronchiálního astmatu. Interleukin 33 je spojen se sestavením funkčního inflamasonu. Na rozdíl od běžných cytokinů slouží interleukin 33 jednak jako cytokin, jednak jako nukleární faktor, který reguluje genový přepis. Zcela nedávno se ukázalo, že při poškození buněk dochází ke změně lokalizace IL-33, který se primárně nachází v jaderném aparátu buňky. Interleukin 33 je spojen se sestavením funkčního inflamasonu, který je označován jako HMGB1. IL-33 a HMGB1, jsou-li uvolněny z umírající buňky v procesu nekrózy či jiných buněčných smrtí (především pyroptóza), slouží jako tzv. alarmin. Stimuluje prozáněťové aktivity v těle. Pro IL-33 bylo prokázáno, že v jeho přítomnosti dochází k přesmyku k aktivitě TH2 lymfocytů, tedy k potenciaci alergického zánětu. V primární lokalizaci v jádře slouží jako represor genové transkripce. Je nutné zdůraznit, že právě epitelové buňky, včetně buněk plicního epitelu a také endotelové buňky jsou nejvýznamnějšími producenty IL-33. Lze shrnout, že nejnovější informace, které získáváme o úloze inflamasonů a úloze IL-33 v zánětu dýchacích cest budou zřejmě významným přínosem v chápání patofyziologie zvláště těch nejtěžších případů bronchiálního astmatu, které nereagují na běžnou terapii.

PARACETAMOL VE VZTAHU K TOXICITĚ, SENSITIVITĚ, ASTMATU A ALERGIÍ (MUDr. Jiří Novák, Klinická imunologie a alergologie při ÚVN Praha)

1. **Toxicita.** Paracetamol je chemickou strukturou příbuzný toxickému anilinu a své-

mu předchůdci fenacetinu, jehož abúzus zaplatilo mnoho lidí chronickou renální insuficiencí. Je nejčastější příčinou *akutního jaterního selhání* ve Velké Británii a USA, kde jsou toxikologická centra nejvíce využívána pro léčbu intoxikací paracetamolem. Léčebné dávky způsobují pokles redukovaného glutathionu v alveolárních makrofázích a pneumocytech II, a tím mohou vést ke *chronickému poškození plic* při snížení jejich antioxidantní kapacity. Pro paracetamol je příznačný malý rozdíl mezi léčebnou a toxickou dávkou, kterou je u dospělých již 4krát denně 1500 mg s tím, že pro citlivé jedince je tato hodnota podstatně nižší. V České republice povolena maximální jednotlivá dávka 1000 mg kontrastuje s 650 mg povolenými americkou FDA. U dětí se za toxickou jednorázovou dávku považuje 90 mg/kg, tedy necelé 2 tablety po 500 mg desetikilovému dítěti.

2. **Hypersenzitivita na paracetamol**, obdobná senzitivita na acetylsalicylovou kyselinu (ASA), se vyskytuje asi u 2 % dospělých astmatiků, kteří jsou současně vysoce senzitivní na ASA. Jedinci reagující bronchospazmem na průměrných 1227 mg paracetamolu jsou současně senzitivní v průměru na 47 mg ASA. Trvání bronchospazmu po paracetamolu je podstatně kratší než po ASA – průměrných 2 : 9,5 hod., intenzita je mírnější. V dětském věku jsou známy jen ojedinělé případy senzitivity na paracetamol. Analýza je vzácná.

3. **Užívání paracetamolu v každém věku zvyšuje riziko vývoje astmatu s 8krát častější těžkou formou, alergické senzibilizace, atopického ekzému, alergické rinitidy a CHOPN.** Jde o závěry četných a rozsáhlých studií potvrzené metaanalýzami, které platí i pro nečasté užívání. Nejde o nahodilý nálezy nebo omyl způsobený faktory modifikujícími výsledky studií (např. infekce), ale důsledek vlivu paracetamolu na metabolismus buněk respiračního systému.

4. **Paracetamol v těhotenství.** Podle západních průzkumů užívá paracetamol 25 až 50 % žen v graviditě, nejčastěji pro bolest. Dle četných studií, zvýšené riziko astmatu, alergické senzibilizace a atopického ekzému jejich dětí vzniká při užívání paracetamolu kdykoli v graviditě. Plod je na paracetamol obzvláště citlivý pro své metabolické zvláštnosti. Pro těhotné neexistuje bezpečné analgetikum – antipyretikum. Febrilie jsou však také rizikovým faktorem pro plod, umírněná medikace paracetamolem zde lékem volby zůstává při využití nefarmakologických způsobů léčby. Ostatní antipyretika jsou v graviditě prakticky kontraindikována.

V *newyorské studii* bylo sledováno 1442 těhotných (Perzanowski, Thorax, Sept. 2010). V 5 letech měly děti matek s prenatálním paracetamolem častější známky astmatu i urgentní péči. Velikost rizika astmatu odpovídá počtu dní intrauterinní expozice k paracetamolu, stoupá již při užívání jednodenním. Významné zvýšení rizika nastává při minor alele genu pro glutathion transferázu (GSTP1 A 105G), velmi časté i v Evropě. Polymorfismy GSTP ovlivňují

konjugační aktivitu glutathionu uplatňující se vedle paracetamolu také u detoxikace nejrozličnějších škodlivin.

5. **Nárůst konzumace paracetamolu časově odpovídá zdvojení prevalence astmatu** u dětí v období 1980–1995. Také potenciace vrozeně slabší detoxikací paracetamolu i výfukových plynů cestou GSTP může být jedním z mechanismů, vedoucí k nárůstu astmatu.

Prevence bolestivých stavů a lékového abúzu má začínat u dětí se zapojením zdravotníků i rodičů. Zkratková a přemrštěná preskripce léků se v České republice stále častěji stává náhražkou řádné lékařské péče. Vzrůstající sevření naší populace do kleští farmak by mělo být alarmující.

Další vystoupení

Vitamin D, alergie a astma (MUDr. Bronislava Novotná, FN Brno-Bohunice); Syndrom kombinované fibrózy a emfyzému (CPFE) (MUDr. Monika Žurková, Olomouc); Kolik způsobů smrti budeme ještě muset poznat pochopit? (prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc., Hradec Králové); Respirační systém dětí a adolescentů a tělesná zátěž (doc. MUDr. Jiří Radvanský, CSc., Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF UK, Praha); Očkování u pacientů s alergiemi a jinými imunopatologickými stavy (prim. MUDr. Eva Daňková, CSc., Immunia, Praha).

II. blok: reminiscence

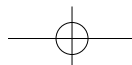
Reminiscence s dnešním pohledem na vybraná témata Setkání lékařů ČR a SR z let 2002–2010 připravili MUDr. B. Novotná, PhD., MUDr. J. Novák a prof. RNDr. J. Krejsek, CSc.

III. blok: diskuze a vystoupení expertů akademie alergie, imunity, astmatu a ekzému

V rámci tohoto bloku proběhly krátké přednášky a živá diskuze, která je naším cílem.

- MUDr. Jiří Novák (ÚVN Praha). Nový portál akademie
- doc. MUDr. J. Radvanský, CSc. (Praha): Respirační systém a tělesná zátěž
- MUDr. Jiří Novák (ÚVN Praha): Dětská alergologie
- MUDr. Bronislava Novotná, PhD. (Brno): Alergologie a astmatologie těhotných
- doc. MUDr. Karel Ettl, CSc. (Hradec Králové): Atopický ekzém
- MUDr. Květuše Ettlrová (Hradec Králové): Potravinové alergie
- prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc. (Hradec Králové): Imunologie
- prim. MUDr. Eva Daňková, CSc. (Immunia, Praha): Očkování u pacientů s alergiemi
- doc. MUDr. Jaromír Musil, CSc. (Mělník): Nové postupy v léčbě CHOPN
- MUDr. Ivan Hlinka (Kežmarok): Rezistentná urtika

MUDr. Jiří Novák
Klinická imunologie a alergologie při ÚVN
U Vojenské nemocnice 1200
169 02 Praha 6
e-mail: novakjji@gmail.com





Prof. MUDr. Rostislav Kodousek, DrSc. se narodil 1. července 1926 ve Žďáru nad Orlicí. V roce 1951 promoval na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Po studiích nastoupil jako odborný asistent do Ústavu patologie LF UK prof. Fingerlanda v Hradci Králové. Zde se zabýval především problematikou histopatologické laboratorní metodiky včetně elektronové mikroskopie. Je nutné zmínit, že u prof. Fingerlanda pracoval Rostislav Kodousek jako pomocná síla již v době „totálního nasazení“ za druhé světové války. Zde se začal seznamovat s tehdy pro něj novými obory jako anatomie, histologie, mikroskopická a laboratorní technika a mnoho dalších a právě toto odborné zaměření se stalo jeho celoživotním osudem. Po ná-

Prof. Kodousek pětadesátiletý

sledném působení v Hradci Králové začala další významná životní etapa prof. Kodouska. Od roku 1953 začal působit v Ústavu patologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci. Titul DrSc. získal na Karlově Univerzitě v Praze v roce 1979 a v roce 1982 byl jmenován řádným profesorem. V letech 1974–1994 zastával funkci přednosty Ústavu patologie LF UP. Dlouhé roky byl členem výboru Českých (dříve Československých) patologů České lékařské společnosti JEP a zakladatelem a předsedou Cytodiagnostické komise společnosti českých patologů. Jmenovaný absolvoval přednáškové pobyty na významných zahraničních pracovištích v Lipsku, Malmö, Schwerinu, Bonnu, Vídni a dalších.

Odborně se prof. Kodousek profiloval na problémy obecné etiologie a patogeneze včetně jím uvažované kvantové patologie (anoxie jako významný obecný faktor v kvantově energetické patogeneze ischemických lézí CNS a časných stadií infarktu myokardu – viz studia dehydrogenáz Krebsova cyklu na makroanatomických preparátech – spolu s dr. A. Kolínem a dr. L. Neoralem 1960). V roce 1963 stál u průkazu bakteriálního etiologického agens Whippleovy nemoci, původně považované za metabolickou lipodystrofii. Úspěchem, kterým si v roce 1970 zasloužil mimořádnou pozornost vědecké komunity, byl kolektivní objev nové nozologické jednotky v medicíně – diseminované granulomatózní adiaspiromykózy plic u člověka.

Prof. Kodousek byl zakladatelem Výzkumné laboratoře histochemie, na

jejíž činnost postupně navázala současná Výzkumná laboratoř molekulární patologie. Tím přispěl významnou měrou k rozvoji metodické základny diagnostické histochemie v ústavu. Během své lékařské a vědecké kariéry vychoval řadu lékařů, kteří šli v jeho stopách. Rovněž v didaktické činnosti je prof. Kodousek stále aktivní. Přednáší medikům, je předsedou Oborové rady postgraduálních doktorandských studií pro patologii a soudní lékařství na LF UP. Je autorem 265 původních vědeckých prací a sdělení. Profesor Kodousek se významným dílem podílel na vědeckém rozvoji Lékařské fakulty UP v Olomouci. Za to mu byla v minulosti udělena řada cen a uznání včetně Zlaté medaile UP, Ceny Statutárního města Olomouce a nyní Zlaté medaile České lékařské společnosti JEP.

Profesor Kodousek je člověk, který je obdařen mimořádným entuziasmem pro vědeckou práci. Je typickým příkladem člověka, na kterém se podepsalo tzv. „klasické“ vzdělání se širokým záběrem znalostí od přírodních k humanitním vědám.

Vážený a milý pane profesore. Dovoluji, abych Vám jménem svým a jménem ostatních členů ústavu popřál mnoho dobrého do dalších let a stálý životní optimismus, kterým tak vřele obdarováváte všechny, kteří s Vámi spolupracují.

*Za Ústav klinické a molekulární patologie LF UP v Olomouci a FN Olomouc
Ing. Bc. Ivo Überall, Ph.D.*

Geny KRT1, KRT10

Oba geny kódují proteiny patřící do rodiny keratinů, skupiny více než dvaceti proteinů rozdělené na typ I (KRT10) a II (KRT1). Ačkoliv jsou exprimovány společně v během konečné fáze diferenciace epidermis, nacházejí se na různých chromozomech. Konkrétně gen KRT1 v oblasti 12q12-q13 a gen KRT10 v oblasti 17q21. Proteiny utvářejí obligátní heterodiméry, které se skládají do intermediálních filamentů. Tyto intermediální filamente jsou stavebními kameny cytoskeletu a zajišťují strukturální stabilitu a pružnost epidermálních buněk. Mutace v těchto genech byly asociová-

ny s autozomálně dominantní bulózní kongenitální ichtyoziformní erythrodermií (BCIE). Jedna z mutací genu KRT1 byla také asociována se zvláštním typem ichtyózy: ichtyózou histrix Curth-Macklin (IHCM). Provádí se vyšetření celé kódující sekvence obou genů včetně exon-intronových spojů (9 exonů genu KRT1, 8 exonů genu KRT10). K vyšetření se používá PCR amplifikaci daných úseků a přímé sekvenování.

Literatura

1. **Oji V, Traupe H.** Ichthyoses: differential diagnosis and molecular genetics. *Eur J Dermatol* 2006;16(4): 349–359 (Review. PubMed PMID: 16935789).

2. **Richardson ES, Lee JB, Hyde PH, Richard G.** A novel mutation and large size polymorphism affecting the V2 domain of keratin 1 in an African-American family with severe, diffuse palmoplantar keratoderma of the ichthyosis hystrix Curth-Macklin type. *J Invest Dermatol* 2006; 126(1): 79–84 (PubMed PMID: 16417221).

3. **Lacz NL, Schwartz RA, Kihiczak G.** Epidermolytic hyperkeratosis: a keratin 1 or 10 mutational event. *Int J Dermatol* 2005; 44(1): 1–6 (Review. PubMed PMID: 15663649).

P. Barták

Motschnig R., Nykla L.:
KOMUNIKACE ZAMĚŘENÁ
NA ČLOVĚKA
ROZUMĚT SOBĚ
I DRUHÝM

Praha: Grada Publishing 2011, 172 s., 237 Kč. ISBN 978-80-247-3612-9.

Recenzovaná práce patří mezi psychologickou literaturu zabývající se tím, co je člověku nejvlastnější – komunikací (domlouváním, sdělováním významů) v rámci meziosobních vztahů. Proto zasluhuje pozornost i čtenářů našeho časopisu, neboť většina z nich se bez komunikace s nemocnými a jejich blízkými neobejde a není náhodou, že toto téma patří mezi významná témata posledních let. A práce rakouských psychologů Renaty Motschnigové a Ladislava Nykla přispívá k porozumění světu našich osobních zkušeností, ale i vnitřnímu světu pacientů a současně vystupuje proti dehumanizaci, tedy odcizení, odlidštění v běžném životě i profesní činnosti.

Knižka nás seznamuje se základy komunikace inspirované významným humanistou 20. století, americkým psychologem C. R. Rogersem (1902–1987). Teoretické východisko vztahující se k našemu tématu lze vyjádřit větou, že osobnostní rozvoj a psychiku člověka příznivě ovlivňuje prostředí, druhého bezvýhradně akceptující, jež je současně chápat, empatické a v němž jsou lidé vůči sobě taktně autentičtí – kongruentní. Zmíněná charakteristika meziosobního vztahu (a z něho plynoucí komunikace) v souvislosti s různými stránkami lidského života (např. vztah lékař – pacient, psychoterapie, výchova a vzdělávání, řízení organizací, sociální práce) byla a je průběžně zkoumána, nejedná se tedy o odvážná a optimistická tvrzení, nýbrž o poznatky mající oporu v empirickém výzkumu.

Publikace je rozdělena do třech hlavních částí a řady kapitol, závěrem pak nalezneme poděkování autorů, seznam doporučené a užité literatury. Recenzovanou knižku si ve zkratce přiblížíme tím, že se seznámíme s obsahem zmíněných tří částí.

1. Teorie a praxe komunikace zaměřené na člověka. Na osobu zaměřená komunikace je postavena na upřímné sdílnosti, akceptaci druhého a na empatickém porozumění. Ze strany příjemce probíhá tehdy, jestliže je příjemce schopen a ochoten vnímat základní a výše uvedené charakteristiky v projevu toho, kdo sděluje. V prvé části knihy nás autoři obeznámí s hlavními pravidly komunikace a s jejich vlivem na duševní život lidské bytosti. Přirovnána je k ledovci, kdy si uvědomujeme jen její menší část, větší část zůstává skryta a je nesena zejména vztahově a vnitřním světem člověka. Podrobněji jsou probrány otázky kolem naslouchání druhému, porozumění

ní i vlastního sdělování. Humanistický obraz člověka, tedy že založení lidské bytosti je pozitivní a rozvíjející se ve směru naplňování vlastních možností společně s druhými a ohledem na ně, prostupuje celou teorií komunikace. Druhému i nám samým lze principiálně důvěřovat, byť se v realitě setkáváme i se skutečnostmi, jež tomu nenasvědčují. Humanistickým obrazem se však vyjadřuje základní lidská naladěnost a směřování, jež je optimistické – i z vývojového hlediska.

2. Působnost komunikace zaměřené na člověka. Autoři přisuzují velký význam skupinám setkání (Encountergruppen), při nichž účastníci skupin na sobě zakoušejí příznivý účinek nedirektivní, včítující a akceptující interakce. Mohou sebe prožívat svobodně a otevřeně vůči druhým, což jsou kvality přispívající k žádoucím změnám v osobnosti i chování. Jinak vyjádřeno: Jedinec, jenž je druhými skutečně přijat a potvrzen, má možnost se v sobě i ve svých vztazích lépe orientovat, uvědomí si své skutečné preference a hodnoty. Současně se uvolňuje jeho aktualizací tendence potencující osobnostní růst (i auto-sanační mechanismy) – a v dospělém věku i svobodné rozhodování. Závěrem druhé části knihy je stručně pojednáno o nedirektivní (na člověka zaměřené) pedagogice s přihlédnutím k možnostem při užití nových komunikačních technologií. Klasická nedirektivní pedagogika, jejímž hlavním evropským představitelem a zakladatelem je německý psycholog R. Tausch (* 1921), je již dostatečně výzkumně probádána a rozvinuta. Integrace nových technologií do pedagogicko-výchovného procesu je slibná a zdá se, že je lze začlenit i do oblastí jako je psychoterapie, ovšem živý vztah mezi terapeutem a pacientem je podstatný a nezaměnitelný.

3. Klasické a aktuální formy komunikace zaměřené na člověka. Třetí a poslední část recenzované práce je rozdělena do dvou rozsáhlejších kapitol a několika kapitol menších. Zprvu je podrobně probrána problematika dialogu, jehož pojetí se v dějinách lidského myšlení vyvíjí a mění. Dialog není diskuzí (v níž se argumentuje ve prospěch vlastního stanoviska), v dialogu dojde k „plynutí smyslu“ tehdy, jestliže se dva nebo více lidí „setkávají“ a bez obav si sdělují své niterné zkušenosti, jež jsou mnohdy intimní povahy. Ukazuje se, že tento důvěrný a subjektivně blízký rozhovor je usnadněn základními proměnnými rogersovské psychoterapie, zmíněnými na začátku recenze (akceptace, empatie, autenticita – kongruence). Dialog a diskuze se mohou v průběhu rozhovoru prolínat, potom nalézají uplatnění i v oblastech lidské činnosti, jako je práce s organizacemi, při tvořivém řešení problémů apod. V této části knihy nalezneme i zcela konkrétní návody jak postupovat při navozování atmosféry a žádoucích interakcí při práci se skupinami setkání.

Druhá rozsáhlejší kapitola je věnována komunikaci prostřednictvím počítačů – samozřejmě s přihlédnutím k rogersovskému přístupu orientovanému na člověka. Jedná se zvláště o využití internetu a e-mailu. Je zřejmé, že lidskou blízkost nelze nahradit komunikací online, avšak uplatní se všude tam, kde chceme posílit intelektuální část učení, třeba i proto, aby zbylo více času pro živý a nezprostředkovaný kontakt. I v poradenství a při krizové intervenci lze využívat moderních komunikačních technologií, ovšem základem i zde zůstává bezprostřední meziosobní vztah, který se může vhodně (s mírou) doplňovat s komunikací zprostředkovanou počítači.

Závěrečná část knihy je doplněna kapitolkou o reflexi (tzv. sebeexploraci), čili procesu, kdy cestou introspekce verbalizujeme a upřesňujeme naši intuici. Ta je významná i pro porozumění sobě (sebezpoznání), jelikož se v sobě orientujeme zejména prostřednictvím řeči, vnitřního monologu, tedy komunikací o sobě samém, obzvláště v předivě meziosobních vztahů. Dále zde nalézáme část týkající se srozumitelnosti písemného vyjádření a charakteristiku písemného projevu C. R. Rogerse. Zcela závěrem se pak dovíme, jak si osvojujeme způsob komunikace příznačný pro rogersovský přístup – konkrétně jde o účast na skupinách setkání, nápodobou osob, jimž je tento projev vlastní, četbou atd. Doplnili bychom, že nejlépe si nedirektivnímu, akceptujícímu a empatickému projevu naučíme v psychoterapeutickém vzdělávání a výcviku, jenž je i u nás dostupný.

Recenzovaná kniha rakouských psychologů je psána v duchu přístupu zaměřeného na člověka, čili osobně a způsobem vybízejícím ke spolupromyšlení a zpřítomnění vlastních zkušeností. Proto i její celková struktura je volnější, hlavní myšlenky a poučení se opakují, a tím jsou zdůrazňovány. Čtivost a didaktická hodnota je posilována názornými příklady z praxe a nekomplikovaným vyjadřováním. Osobně mne v recenzované publikaci zaujaly části věnované novým médiím a jejich aplikaci v poradenském a psychoterapeutickém procesu. Pokud jde o rogersovský přístup, setkáváme se zde prvně s pokusem o systematické zpracování této důležité oblasti, jíž je využití moderních komunikačních technologií.

Při celkovém zhodnocení konstatuji, že se jedná o seriózní práci, kterou lze lékařům i ostatním zdravotníkům doporučit, neboť přináší řadu podnětů k zamyšlení a může přispět ke kultivaci komunikace s druhými lidmi, tedy i s pacienty.

prof. PhDr. Jan Vymětal
Ústav pro humanitní studia v lékařství
1. lékařská fakulta
Univerzity Karlovy v Praze
Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha 2

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 ČLS 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](http://www.cls.cz/dokumenty/objednavka_publicace.doc) – 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 redakci posuzovány, ale autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávky publikace. Pokud ani pak NTS objednávku neobdrží, bude dedikace v korektuře vyškrtuta.

Na stejné [www stránce](http://www.cls.cz/dokumenty/prohlášení_autoru.doc) (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, odborní 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 *Cas 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, nepožádejte 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 (Système international d'Unités). Hodnoty pulzu, teploty a krevního tlaku je možné uvádět v konvenčních jednotkách.

NÁZVY LÉČIV

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

ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. **V nadpisu a souhrnu zkratky nepoužívejte.** 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 velké 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 původním dopisu při zaslání 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 právnické 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 (tezaurus MeSH).

LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. **Nesmí 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. **Domínek J, Žáček 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 soudobé endokrinologie, štítná žláza*. Praha: Galén 2006; 227–237.

3. **Dunovský J.** Umluva 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 ©). Vyžádejte 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.

PRÁVO K UVEŘEJNĚNÝM PŘÍSPĚVKŮM

Česká lékařská společnost má k uveřejněným příspěvkům výlučné nakladatelské právo. Za informování autorů v tomto smyslu zodpovídá vedoucí redaktor.

ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

AKTUALNÍ 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 proběhlem recenzním řízení a případných úpravách bude uveřejněn v anglické mutaci časopisu na internetu. Redakce překlady nezajišťuje, vyhrazuje si však právo nekalitní překlad vrátit autorovi k přepracování.

ZPRÁVY ZE SJEZDŮ, DĚJINY LÉKAŘSTVÍ, DOPISY REDAKCI, DISKUZE

Titulní strana: krátký, výstižný název práce; 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.

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

Redakce nepřijme práce: které neodpovídají uvedeným požadavkům; které byly nepříznivě posouzeny recenzenty; jestliže redakce v poslední době práci stejného tématu přijala nebo již publikovala; není-li v záměru redakce a poslední 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.

1. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: horak@fnkv.cz

Instruction to the Authors the Journal of Czech Physicians

Journal of Czech Physicians charges publication of articles with a dedication to a grant or otherwise supported research and development from the public sources. One page of the black-white journal page costs 1800 CZK, the colour page 2000 CZK, including VAT which can be drawn from the specified public sources.

If authors wish to publish the grant support, research plan support, etc., they should send a written order (available at address: http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych?&confirm_rules=1) to the address: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, Marcela Havlíková (tel./fax: 224 266 226, e-mail: havlikova@cls.cz). The invoice will be send with the proofs; the tax certificate will be send after the issue is printed. Manuscripts with the dedication but without the accompanying order will be evaluated by the editorial board, but the author will be notified about the obligation to send the order. If publisher does receive the order, the dedication will be erased during proofreading.

At the same www page (http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych?&confirm_rules=1) authors can find **Authors' statement** which should be signed by all authors and send to the address of the publisher. **Authors' statement** should be attached to each scientific article.

JOURNAL OF CZECH PHYSICIANS

Is published by the Czech Medical Association of Jan Evangelista Purkyně. It is a multidisciplinary journal, strictly scientific which brings review articles and original contributions from all fields of medicine. It also brings information on the meetings, congresses, abstracts, book reviews, chapters from the history of medicine, personal information, casuistics, articles about the pre- and postgraduate medical education, answers for specialized questions of readers etc.

This Instructions for Authors are in accordance with "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (3rd revision, 1988, Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – published in full translation in *Cas Lék Čes* 2000; 139(1): 31.

GENERAL REQUIREMENTS FOR THE LAYOUT OF THE MANUSCRIPT

Accepted for publication in the Journal of Czech Physicians can be only the **manuscript not simultaneously being considered by other journals**. Exception is the abstract from scientific conferences.

Manuscript should be submitted only in an electronic form. Files larger than 5 Mb should be mailed to the Editor in Chief (address see below) using an electronic medium. Electronic text should not be graphically formatted. Along with e-mail address of the corresponding author, the phone number should be added.

During proofreading authors cannot change or extend the text. **The corrected proofs should be send immediately (not later than the 8th day) back to the Editorial Office.** Retarded proofs cannot be considered.

UNITS OF MEASUREMENT

Results of the chemical, physical and clinical examination should be reported in SI form units (Système international d'Unités). Values of the heart rate, temperature, and blood pressure can be reported in conventional units.

NAMES OF DRUGS

Drugs should be referred to by their brand names along with their generic names.

ABBREVIATIONS AND SYMBOLS

When an abbreviation is first used, the word in full, followed by the abbreviation in parentheses should be given. Avoid using abbreviations in the title and abstract. Alphabetical list of abbreviations along with their explanation should be given at the end of manuscript.

TABLES

Extensive tables with many data will not be accepted. Include table title, footnotes and symbols of statistical evaluation. Tables should be numbered and the number should be referred in the corresponding part of the text.

FIGURES

Illustrations and photographs should reach the professional level. **Line drawings, photos and instrument outputs are acceptable only in file formats: TIF, EPS, JPG, and graphs from the Excel program processed for single-coloured print.** To preserve the quality, figures in JPG format should be of the highest resolution (the best is the compression rate 10-12). Titles of figure files should root from the author's name and the figure number (e.g. MACEK1.tif). **Names and initials of the referred patients have to be erased. Figures (graphs) should be numbered** and the number should be referred in the corresponding part of the text.

In the accompanying letter to the Editor in Chief, author has to state which figures should be in colour and for the above given Editor's address the written consent with the payment must be send. **Colour pages**, regardless how many figures they include, **must be covered by authors** (2000 Kc for a single printing page). The exact address of the payer should be included and payers of the physical or legal entity have to include their personal or VAT identification number. Figures not fulfilling the requirements will be published in blacked-white mode.

KEY WORDS

Three to ten key words for indexing purposes should be supplied below the abstract. Use terms/phrases taken from Index Medicus (thesaurus MeSh)

REFERENCES

Only authentic sources referred to in text can be cited. No formal references should be included. **In the text, references should be cited using Arabic numerals in parentheses in the order in which they appear.** Avoid references to abstracts, unpublished data and personal communications. Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for the correct text citation.

Examples of reference styles: from a book (1), chapter in a book (2), proceedings (3), journal article (4), online article (5).

1. **Dominik J, Záček P.** Chirurgie srdečních chlopní (... nejen pro kardiologii) ve 200 vyobrazeních. Praha: Grada Publishing 2008.

2. **Jiskra J.** Autoimunitní polyorgánové syndromy. In: Límanová Z, et al. Trendy soudobé endokrinologie, Stítná 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>

THE USE OF FOREIGN MATERIAL

Material (diagrams, figures, graphs) taken from another sources/publications can appear only with a written consent of the author/publisher who is in possession of the copyright (copyright ©). Ask the authors of papers in print, unpublished data or personal communications for the consent. Send their written approval to the publisher together with the Authors' statement (see above).

ETHICAL ASPECTS

To all manuscripts reporting data from studies involving human participants, approval of an appropriate institutional ethics committee must be added. **In the presented material names, initials of patients, hospital or protocol numbers should be avoided.** When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed or include the statutory declaration on the institutional review body's approval

CONFLICT OF INTEREST

Author must disclose any funding from a company whose products were used in the study. Authors of the review articles on pharmacotherapy are expected not to have any financial interests (or a concurrency) in the company whose products are referred. All information provided to the Editors will be kept confidential.

REQUIREMENTS FOR MANUSKRIP FORMATS

CURRENT TOPICS, REVIEW ARTICLE, PHARMACOTHERAPY, CASUISTICS, SPECIAL CONTRIBUTIONS

Title page: short concise name of the article, full name of author/authors; institutional affiliations, city and country.

Summary: identical Czech and English versions, maximal extend 200 words, no internal division, should be followed by 3 to 10 key words.

Text of the article – list of abbreviations – references.

Address of the corresponding author: full name and titles, address, fax number, e-mail address.

ORIGINAL ARTICLE, EXAMINATION METHODS

Title page: short concise name of the article, full name of author/authors; institutional affiliations, city and country.

Structured abstract: identical Czech and English versions, maximal extend 200 words, with the following headings:

Objective: 2 to 4 sentences providing the context or background for the study, 2 to 3 sentences characterizing the aim of the study

Methods and results: characteristics of the studied cohort, methods used, principal results expressed in the numeric form, the level of significance

Conclusions: should include an evaluation of the study and areas for further research

Key words: 3 to 10.

Text of the article – methods – results – discussion - list of abbreviations – references.

Address of the corresponding author: full name and titles, address, fax number, e-mail address.

IMPORTANT NOTICE

Since January 1, 2008 Editorial board will accept all manuscripts of the primary studies type and examination methods only with English translation supplied by the author. English manuscript should follow the requests of reviewers similarly as the Czech version and after the editorial procedure and corrections it will be published in the English version of the journal at Internet. Editors do not provide translations but they reserve the right to return translations of the inferior quality for revision.

INFORMATION FROM CONGRESSES, HISTORY OF MEDICINE, LETTERS TO THE EDITOR, DISCUSSION

Title page: short concise name of the article; full name of author/authors; institutional affiliations, city and country.

Text of the article

Address of the corresponding author: full name and titles, address, fax number, e-mail address.

IN ALL MANUSCRIPT CRIPTFORMATS

In all types of manuscripts after the references information on the grant support (full name of the agency, number of the project) should be given together with the full address of the affiliate institution.

Each manuscript is evaluated by the editorial board and reviewed by two expert reviewers. Not accepted manuscripts are commonly returned within 3 months.

Editors can refuse the manuscript that does not correspond to the published instructions; those negatively reviewed; when editors recently accepted or published another manuscript in the same topics; if the studied subject does not meet the aims of the Journal or editors.

All manuscripts meeting the given requirements should be send for the address of the Editor in Chief:

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 1970 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu tři badatelé v oblasti nervového přenosu – britský biofyzik Bernard Katz, švédský fyziolog a farmakolog Ulf Svante von Euler a americký biochemik Julius Axelrod.

JULIUS AXELROD

(1912–2004)

Na přelomu 19. a 20. století připluli do newyorského přístavu dva čtrnáctiletí přistěhovalci z Haliče. O několik let později se tu potkali, Isadore „Izzie“ Axelrod se s Molly Leichtlingovou oženil a živil ji svým košíkářským řemeslem. V židovské East Houston Street na manhattanském Lower East Side se jim 30. května 1912 narodil syn Julius, po celý život zvaný „Julie“.

Chlapec vychodil Seward Park High School, přičemž jeho pravou školou byla Hamilton Fish Park Library, kde hlíal několik knih týdně od Uptona Sinclaira a Tolstého po šestákové nickcarterovky. Na matčino přání se rozhodl, že bude lékařem, a v roce 1929 začal studovat na New York University, po roce však už nezbyly peníze, a tak přestoupil na City College of New York, kde se školné neplatilo („proletářský Harvard“, jak říkal), a přestože musel po škole pracovat a učit se mohl jen cestou v přeplněné a hlučné podzemní dráze, úspěšně vystudoval biologii a chemii a ještě úspěšněji historii, filozofii a literaturu. V roce 1933 se pak ale marně hlásil na několik lékařských fakult (později vzpomínal, že pro židovské studenty byla tehdy medicína těžko přístupná – on sám prý sice nebyl obzvlášť dobrý, ale kdyby se jmenoval Bigelow, byl by asi přijat).

Najít práci v oboru při dvacetiprocentní nezaměstnanosti za velké hospodářské krize bylo velmi obtížné. V letech 1933–1935 pracoval Julie jako technický asistent v Harrimanově výzkumné laboratoři Bakteriologického ústavu Lékařské fakulty Newyorské univerzity za pouhých 25 dolarů měsíčně, ale rád, že pracuje v laboratoři. Asistoval biochemiku K. Georgi Falkovi při výzkumu enzymů u zhoubných nádorů, purifikoval soli pro přípravu tlumících roztoků a určoval jejich pH přístrojem, jehož skleněná elektroda zabírala půl místnosti.

Když v roce 1935 vyčerpala Harrimanova laboratoř všechny prostředky, uchytil se Julie jako chemik v obecně prospěšné Laboratoři průmyslové hygieny zřízené Ústavem zdraví města New Yorku k testování právě tehdy zaváděných vitaminových přísad v potravě. Axelrodovým úkolem bylo modifikovat metody měření vitaminů A, B, B₂, C a D v různých potravinách, zvláště mléce. Hned zpočátku měl nešťastný pracovní úraz, když mu do obličeje vybuchla lá-

hev čpavku, on přišel o levé oko, a byl tím ztracen pro vojenskou službu. Dne 30. srpna 1938 se oženil se Sally Taubovou, studentkou Hunter College a pozdější učitelkou základní školy. Po válce se jim narodili synové Paul Mark (1946) a Alfred Nathan (1949). Julie navštěvoval večerní kurzy Newyorské univerzity a za práci o chemickém rozkladu enzymů ve tkáni rakovinných nádorů tam dosáhl v roce 1941 magisterského stupně v chemii.

Předpokládal, že až do důchodu nejspíš zůstane u nepřilíživější a přiměřeně placené práce v Laboratoři průmyslové hygieny. Její přednosta George B. Wallace však počátkem roku 1946 dostal z Ústavu pro studium analgetik a sedativ nabídku malého grantu na hledání příčiny, proč neaspirinové analgetické preparáty jako Bromo Seltzer vyvolávají methemoglobinemii. Wallace přidělil úkol Axelrodovi a doporučil mu, aby se poradil s farmakologem Brodiem v Goldwater Memorial Hospital na newyorském ostrově Welfare Island. V únoru tam Julie zašel, porada se protáhla na několik hodin, Bernard „Steve“ Brodie Axelroda pozval, aby po nějaký čas pracoval na úkolu u něho. Julie nabídku přijal a začal zkoumat metabolismus analgetických medikací. Pod vedením Brodieho ověřoval domněnku o přeměně acetanilidu v lidském těle v anilin, **vyvinul metodu měření nanogramových množství anilinu v moči a plazmě**, touto metodou společně s Brodiem **prokázal, že acetanilid je deacetylován v anilin a ten způsobuje methemoglobinemii**, dále pak **prokázal, že acetanilid je převážně metabolizován v acetaminofen a navrhl nahradit acetanilid v preparátech acetaminofenem** (The Fate of Acetanilide in Man. J Pharmacol Exp Ther 1948; 94: 29–38; s Brodiem). Brodie mu pak navrhl, aby u něho ve studiu metabolismu analgetik pokračoval.

Když pak byl Brodie jmenován přednostou Laboratoře chemické farmakologie Národního kardiologického ústavu, součásti Národních ústavů zdraví v marylandské Bethesdě, navrhl Axelrodovi, aby ho následoval. A tak tam Julie v roce 1949 jako chemik-výzkumník začal zkoumat účinky vitamínu C na lékový metabolismus. Po analgetikách se předmětem jeho zájmu staly sympatomimetické aminy: studoval účinky kofeinu a **vyvinul nové metody měření metabolismu kofeinu v krvi** (The Fate of Caffeine in Man and a Method for Its Estimation of Biological Material. J Pharmacol Exp Ther 1953; 107: 519–523; s Reichenthalem), prováděl srovnávací studie metabolismu sympatomimetických aminů, při nichž **objevil demetylacii efedrinu v norefedrin mikrozmálmími enzymy** (Studies on Sympathomimetic Amines. I. The Biotransformation and Physiological Disposition of l-Ephedrine and l-Norephedri-

ne. J Pharmacol Exp Ther 1953; 109: 62–73), **odhalil metabolismus amfetaminu** (Studies on Sympathomimetic Amines. II. The Biotransformation and Physiological Disposition of D-Amphetamine, D-P-Hydroxyamphetamine and D-Methamphetamine. J Pharmacol Exp Ther 1954; 110: 315–326) a **v mikrozomech krysích jater objevil enzym deaminující amfetamin** (The Enzymatic Deamination of Amphetamine /Benzedrine/. J Biol Chem 1955; 214: 753–763).

Tehdy Julie zřetelně vnímal, jak mu k plnému uznání badatelských výsledků chybí doktorát. V roce 1954 si vzal v Národních ústavech zdraví studijní volno a zapsal se k doktorskému studiu ve Farmakologickém ústavu washingtonské soukromé Univerzity George Washingtona. Jeho školitel George Mandel mu povolil pojmout doktorskou práci (The Fate of Phenylisopropylamines) jako kompilaci z dosavadních publikací, což dobu jeho doktorského studia značně zkrátilo: už v roce 1955 obdržel Ph.D. z farmakologie a ve věku 42 let si konečně otevřel cestu k nezávislému výzkumu.

Zakrátko byl jmenován přednostou Farmakologického oddělení Laboratoře klinické vědy Edwarda V. Ewartse v Národním ústavu duševního zdraví, kde mu první vědecký ředitel ústavu Seymour S. Kety, průkopník moderní biologické psychiatrie, vytvořil ideální pracovní podmínky. Od září 1954 do března 1958 jako jeden z prvních amerických vědců prováděl Axelrod důkladný experimentální výzkum metabolismu dietylamidu kyseliny lysergové (The Distribution and Metabolism of Lysergic Acid Diethylamide. Ann N Y Acad Sci 1957; 66: 435–444; s Bradym, Witkopem a Ewartsem).

Tehdy také Julie, dlouhodobě zaujatý biogenními aminy, **pochopil úlohu norepinefrinu jako primárního neurotransmiteru sympatické nervové soustavy a také objevil, že po dosažení postsynaptického nervového zakončení jsou neurotransmitery získávány zpět presynaptickým nervovým zakončením a později znovu užity k přenosu**. Studoval enzymy uvolňované s norepinefrinem z nervových zakončení, mezi nimi monoaminoxidázu. Zprvu se domníval, že po dosažení postsynaptického zakončení jsou neurotransmitery těmito enzymy deaktivovány, domněnku však vyvrátil zjištěním, že monoaminoxidáza zvyšuje hladiny katecholaminů v nervovém zakončení (Metabolism of Epinephrine and Other Sympathomimetic Amines. Physiol Rev 1959; 39: 751–776).

Zájem o neurotransmiterové hormony ho vedl ke studiu šišinky. Rok poté, co Aaron B. Lerner izoloval a nazval šišinkový hormon melatonin, Axelrod s Herbertem Weissbachem **zjistil, že melatonin je chemicky přeměněný**

neurotransmitter serotonin a že je s norepinefrinem ukládán v nervových zakončeních pro pozdější uvolňování. Také identifikoval a charakterizoval enzym katechol-*o*-metyltransferázu a několik dalších metyltransferáz působících v metabolismu biogenních aminů (Enzymatic O-Methylation of N-Acetylserotonin to Melatonin. *Science* 1960; 131: 1312; s Weissbachem). S Richardem J. Wurtmanem objevil, že melatonin uvolňovaný v ústřední nervové soustavě účinkuje jako mocný neurotransmitter, že umožňuje šišince působit jako „biologické hodiny“, a **vyslovil „melatoninovou hypotézu“**, podle níž **melatonin je secerován v odpověď na změny osvětlení prostředí a tyto změny postihují nejen šišinku, ale i reprodukční funkce u savců** (The Pineal Gland. *Sci Am* 1965; 213: 50–60; s Wurtmanem). Se Solomonem H. Snyderem zjistil u krys uvolňování velkých množství serotoninu kolem půlnoci a pokles produkce kolem poledne, **prokázal nezbytnost serotoninu pro udržování spánkového cyklu** u krys a šišinku pojal jako retranslační stanici pro serotonin v nervové soustavě, regulující uvolňování a distribuci serotoninu ve dvanáctihodinových cyklech (Control of the Circadian Rhythm in Serotonin Content of the Rat Pineal Gland. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1965; 53: 301–305; se Snyderem, Zweigem a Fischerem).

V roce 1970 dostal Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu s Bernardem Katzem a Ulfem von Eulerem „za své objevy týkající se humorálních přenašečů v zakončeních nervů a mechanismu jejich skladování, uvolňování a inaktivace“. Na slavnostním shromáždění ve Stockholmu 10. prosince 1970 je představil profesor farmakologie Karolinského institutu a člen Nobelova výboru Börje Uvnäs. Řekl, že jejich dílo má počátek v již dříve oceněném Daleově a Loewiho objevu chemické povahy přenosu nervových vzruchů vedoucím ke zrodu neurochemie a neurofarmakologie i nových otázek a k jejich zodpovězení zásadně přispěl každý z trojice laureátů: Katz, zaměřený na elektrické děje při indukci svalového stahu vzruchy v motorickém nervu prostřednictvím nervosvalové ploténky, prokázal objevem miniaturních ploténkových potenciálů, že přenašeč vzruchů mezi motorickým nervem a nervosvalovou ploténkou – acetylcholin – je z nervových zakončení uvolňován v malých kvantech. Euler při

studiu sympatického nervstva určil, že adrenergním přenašečem je noradrenalin, s Nils-Åkem Hillarpem později prokázal, že noradrenalin je v nervech syntetizován a skladován v granulech o průměru jedné desetitisíciny milimetru, a významně přispěl ke studiu vlastností těchto tělísek. Axelrod, který zkoumal hlavně osud noradrenalinu po uvolnění z nervových zakončení, objevil a studoval enzymatickou inaktivaci přenašeče metylací a především prokázal reabsorpci noradrenalinu nervovými zakončeními jako rychlý, účinný a hospodárný způsob zkrácení účinku nervového vzruchu. Základním výzkumem podstaty chemického procesu nervového přenosu se trojice badatelů zasloužila o významný pokrok v teoretické medicíně i v léčebné praxi u nervových chorob periferního i centrálního původu. 12. prosince 1970 měl Axelrod nobelovskou přednášku (Noradrenaline: Fate and Control of Its Biosynthesis. In: Nobel Lectures. Physiology or Medicine, 1963–1970. Amsterdam: Elsevier 1972; 445–467).

Jako laureát Nobelovy ceny se Axelrod stal veřejným činitelem často oslovaným a dotazovaným na stanoviska k aktuálním otázkám. Tuto úlohu uvědoměle přijímal. S Anfinsenem a Nirenbergem organizoval v roce 1973 mimořádné shromáždění Federace amerických vědců proti omezování prostředků na biomedicínský výzkum. Ochotně vysvětloval novinářům, že marihuana je problémem právním, nikoliv zdravotním. Protestoval proti umlčování jaderného fyzika Andreje Sacharova i neuropatologa Ilji Glezera v Sovětském svazu i proti hrozbě sankcí UNESCO vůči Izraeli. Když se ho pak ředitel Národních ústavů zdraví ptal, jaké má osobní přání, Julie se krátce zamyslel a odpověděl: „*Parkovací místo by bylo hezké.*“

Při výzkumu metabolické funkce serotoninu aplikoval teorii signální transdukce molekulárního biochemika Martina Rodbella a **šišinku pojal jako „neurochemický převodník“** (The Pineal Gland: A Neurochemical Transducer. *Science* 1974; 184: 1341–1348). Pokračoval ve výzkumu působení neurotransmiterů (Catecholamine Neurotransmitters, Psychoactive Drugs, and Biological Clocks. *J Neurosurg* 1981; 55: 669–677) včetně nové práce o stresových hormonech (Stress Hormones: Their Interaction and Regulation. *Science* 1984; 224: 452–459; s Reisinem).

V roce 1984 odešel formálně na od-

počinek, ve skutečnosti však jako neplacený hostující badatel pracoval dále v Laboratoři buněčné biologie Národního ústavu duševního zdraví. Napsal půvabný a poučný autobiografický článek (An Unexpected Life in Research. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1988; 28: 1–24). V roce 1992 ztratil svou dlouholetou životní souputnici Sally. Do své laboratoře pilně docházel pracovat doslova až do posledních dnů.

Julius Axelrod zemřel 29. prosince 2004 ve svém domě v marylandském Rockville. V literárním epilogu zmiňuje opožděný začátek vědecké dráhy, uznává však, že byla zato dlouhá, a že on se za svým dílem ohlíží se zadostučiněním, protože přineslo prostředky úlevy od bolesti a deprese (Journey of a Late Blooming Biochemical Neuroscientist. *J Biol Chem* 2003; 278: 1–13).

LITERATURA

1. **Axelrod J.** An Unexpected Life in Research. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1988; 28: 1–24.
2. **Coyle JT.** Julius Axelrod (1912–2004). *Mol Psychiat* 2005; 10: 225–226.
3. **Iversen L.** Julius Axelrod. 30 May 1912–29 December 2004: Elected ForMemRS 1979. *Biogr Mems Fell R Soc* 2006; 52: 1–13.
4. **Magill FN. (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 1095–1101.
5. **McMurray EJ. (ed.)** Notable Twentieth-Century Scientists. New York: Gale Research Inc. 1995; 1: 78–79.
6. **Rubin RP.** A Brief History of Great Discoveries in Pharmacology: In Celebration of the Centennial Anniversary of the Founding of the American Society of Pharmacology and Experimental Therapeutics. *Pharmacol Rev* 2007; 59(4): 289–359.
7. **Shampo MA, Kyle RA.** Julius Axelrod – American Biochemist and Nobel Prize Winner. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic* 1994; 69(2): 136.
8. **Snyder SH.** Julius Axelrod. *Proc Am Phil Soc* 2007; 151(1): 81–90.
9. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004: 338–339.
10. **Wasson T. (ed.)** Nobel Prize Winners. New York: The H. W. Wilson Company 1987: 42–44.

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