

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 151
2012, č. 5, s. 229–276
CLC EAL 151 (5)
229–276 (2012)

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

ROČNÍK 151/2012, č. 5

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

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

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

prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6

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

- Lukáš K, Dastych M, Novotný A, Prokopová L, Zbořil V.*
Dlouhodobá udržovací léčba idiopatických
střevních zánětů 231
- Ginter E, Kajaba I, Šauša M.* Statiny do pitné vody? Riziko
vedl'ajších účinků a nízkých hladin cholesterolu 243

Původní práce

- Gürlich R, Kieslichová E, Merta D, Kudla M, Čáp J, Šplíchal I,
Malušková J, Ročeň M.* Cékální ligace a punkce
u miniprasat – metoda studia sepe 248

Speciální sdělení

- Munzarová M.* Lékař a svoboda svědomí 254
- Králíková E.* Nekuřácký Nový Zéland 2025 –
utopie nebo vzor? 257

Dějiny lékařství

- Hučín B.* Česká dětská kardiologie –
historie a současnost 259

Sjezdy

- Bzdúch V.* 11. mezinárodní konference o lyzozómových
poruchách (Londýn, 2. a 3. marec 2012) 268

- Fejřarková Z, Píkner R.* Mezikrajské konference pracovníků
klinické biochemie a hematologie Plzeňského
a Karlovarského kraje (Klatovy, 7. března 2012) 268
- Vašků V.* XXIV. dermatovenerologický seminář jihomoravského
regionu (Brně 15. března 2012) 269
- Sychra L.* Kurz sanační a rekonstrukční chirurgie středního ucha
(Svitavy, 22. a 23. března 2012) 270
- Zvarová M.* Jarní hematologické sympozium regionu jižní Moravy
a kraje Vysočina (Brno, 30. a 31. března. 2012) 270
- Slaný J.* Ostravský den preventivní pediatrie
s mezinárodní účastí (Ostrava, 16. března 2012) 271

- Zprávy** 253, 258
- Knihy** 272

- Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých** 273

Laureáti Nobelovy ceny

- Čech P.* Rodney Robert Porter 275

CONTENTS

(No. 5, 13th May 2011) Journal of Czech Physicians

Review Articles

- Lukáš K, Dastych M, Novotný A, Prokopová L, Zbořil V.* Long-term
therapy of idiopathic inflammatory bowel disease 231
- Ginter E, Kajaba I, Šauša M.* Statins do pitnej vody? Addition
of statins into the public water supply?
Risks of side effects and low cholesterol levels 243

Original Articles

- Gürlich R, Kieslichová E, Merta D, Kudla M, Čáp J, Šplíchal I,
Malušková J, Ročeň M.* Caecal ligation and puncture
in the minipig – a model of sepsis induction 248

Special Articles

- Munzarová M.* Physician and freedom of conscience 254
- Králíková E.* Smoke-free New Zealand 2025 –
utopia or a model? 257

History of Medicine

- Hučín B.* Czech paediatric cardiac surgery –
history and presence 259

Congresses

- Bzdúch V.* 11th conference on lysosome disorders
(London, March 2 to 3, 2012) 268

- Fejřarková Z, Píkner R.* Interregional conference of clinical
biochemistry and haematology workers from the Plzeň
and Karlovy Vary region (Klatovy, March 7, 2012) 268
- Vašků V.* 24th dermatovenerologic seminar
of the South Moravian Region (Brno, March 15, 2012) ... 269
- Sychra L.* Course of sanitation and reconstruction surgery
of the middle ear (Svitavy, March 22 to 23, 2012) 270
- Zvarová M.* Spring haematology symposium of South Moravian
and Highlands Regions (Brno, March 30 to 31, 2012) 270
- Slaný J.* Ostravian day of preventive paediatrics with
international participation (Ostrava, March 16, 2012) 271

- News** 253, 258
- Books** 272

- Instruction to the Authors** 274

Nobel Prize Laureates

- Čech P.* Rodney Robert Porter 275

<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 Pressegrasso, a.s., oddelenie inej formy predaja, P.O.Box 183, Vajnorská 137, 830 00 Bratislava 3,
tel.: 004212444 588 16, 00421 244 458 821, fax: 00421 244 458 819, e-mail: predplatne@abompkapa.sk

Vychází: 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. 5. 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,

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

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

Dlouhodobá udržovací léčba idiopatických střevních zánětů*

¹Lukáš K, ²Dastyh M, ¹Novotný A, ²Prokopová L, ²Zbořil V.

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

²Masarykova univerzita v Brně, Lékařská fakulta, Interní gastroenterologická klinika FN

SOUHRN

Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida jsou chronická zánětlivá onemocnění gastrointestinálního traktu. Léčba indukuje remisi a po jejím dosažení je cílem ji dlouhodobě udržet. Výběr léků závisí na jejich účinnosti, vedlejších účincích, předchozí odpovědi na léčbu a na přítomnosti extraintestinálních manifestací a komplikací. 5-aminosalicyláty jsou účinné pro udržení remise u pacientů s distálním postižením. Thiopuriny jsou doporučovány k dlouhodobé léčbě. U pacientů, kteří na imunosupresivní léčbu nereagují nebo ji netolerují, jsou podávány preparáty anti-TNF- α . Účinné v udržení remise jsou thiopuriny, infliximab a adalimumab.

Klíčová slova: Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, remise, dlouhodobá léčba, aminosalicyláty, glukokortikoidy, thiopuriny, infliximab, adalimumab.

SUMMARY

Lukáš K, Dastyh M, Novotný A, Prokopová L, Zbořil V. Long-term therapy of idiopathic inflammatory bowel disease

Crohn's disease and ulcerative colitis are chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract. Both can be treated with medications that induce and maintain remission. The choice of medication is influenced by the balance between drug potency and potential side-effects, previous response to treatment, and the presence of extraintestinal manifestations or complications. After remission has been achieved, the goal of treatment is to maintain the symptom-free status. 5-aminosalicylic acid derivatives have efficacy for maintenance of remission in patients with distal disease. Thiopurines are recommended for the long-term therapy. For the patients who do not have a response to immunosuppressive therapy or cannot tolerate it, anti-TNF- α agents are gradually being adopted. Effective in the remission maintenance are thiopurines, infliximab and adalimumab.

Key word: Crohn's disease, ulcerative colitis, remission, long-term therapy, aminosalicylates, antibiotics, glucocorticosteroids, thiopurines, infliximab, adalimumab. *Lu.*

Čas Lék čes 2012; 151: 231–242

*Základem pro článek je blok přednášek na téma „Dlouhodobá léčba idiopatických střevních zánětů“ na 32. českém a slovenském gastroenterologickém kongresu v Brně dne 4. listopadu 2011.

ÚVOD

Idiopatické střevní záněty (ISZ) zahrnující Crohnovu nemoc (CN) a ulcerózní kolitidu (UC) jsou chronická zánětlivá onemocnění gastrointestinálního traktu. ISZ se projevují signifikantními příznaky zahrnujícími průjem, bolest břicha, krvácení, anemizaci a úbytek na váze a mohou být spojeny s širokým spektrem extraintestinálních manifestací, např. s artritidou, ankylozující spondylitidou, sklerózující cholangitidou, uveitidou, iritidou, pyoderma gangrenosum a erythema nodosum. Patogeneze ISZ zahrnuje s největší pravděpodobností faktory genetické, imunologické a faktory zevního prostředí (1).

ISZ jsou celoživotní relabující a remitující onemocnění s různým průběhem a nejsou v současnosti konzervativně trvale

yléčitelné. Ale u většiny pacientů umožňuje léčba potlačit příznaky, zabránit komplikacím a zabezpečit dobrou kvalitu života. ISZ vyžadují kontinuální léčbu a trvalé sledování (2, 3). Základním cílem léčby ISZ je odstranění symptomů. Definitivním cílem léčby je udržení remise (4, 5).

Progresivní průběh a rozvoj komplikací je zjišťován u více než 2/3 pacientů s CN (6, 7) a u méně než 1/3 pacientů s UC (8, 9). V současnosti je díky účinné léčbě „přirozený“ průběh ISZ výrazně modifikován efektivní konzervativní léčbou a většina pacientů s ISZ je v symptomatické remisi, nemoc nevrzplane, nebo má aktivitu jen mírnou (10–12).

Hlavními symptomy UC jsou krvavý průjem, kolikovitá bolest břicha, urgentní vyprazdňování a tenezmy. UC má několik možných průběhů: 1. chronický intermitentní, kdy se střídají remise s relapsy (50 % nemocných s UC má relaps každý rok), 2. chronický kontinuální (13, 14), 3. fulminantní nebo 4. proběhne (jen) jedna ataka (15).

Podstatnými symptomy CN jsou bolesti břicha, průjem a úbytek na váze. Průběh CN je chronický intermitentní, probíhá s remisemi a relapsy. Při současné léčbě je většina pacientů buď v remisi, nebo má nemoc jen mírnou aktivitu (12).

Padesát procent nemocných s CN má chirurgický zákrok v prvních 10 letech od stanovení diagnózy a 70–80 % má chirurgický zákrok během života (13).

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

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

Remise je vymezována jako klinická (nepřítomnost symptomů), endoskopická (nepřítomnost lézí), laboratorní (nepřítomnost známek aktivity), histologická (nepřítomnost mikroskopického nálezu) nebo radiologická (nepřítomnost nálezu na rtg, CT, MRI, scintigrafii).

Relaps je určen jako klinický (obnovený výskyt příznaků), endoskopický (obnovený průkaz lézí), laboratorní (obnovená přítomnost známek aktivity), histologický (obnovená přítomnost mikroskopického nálezu) nebo radiologický (obnovená přítomnost nálezu na rtg, CT, MRI, scintigrafii).

Pooperační rekurence CN je definována jako přítomnost nové objektivně zjištěné střevní léze CN po resekci radikální nebo kurativní. Radikální resekce = kompletní excize s odstraněním celého postiženého úseku a lymfatických uzlin, s dostatečnou délkou (dostatečná délka = 5–15 cm) od makroskopicky normálního okraje na obou koncích nemocného segmentu (16).

Pooperační rekurence CN je rozdělována na: 1. morfologickou (zjištěny nové léze prokázané vyšetřovacími technikami), 2. endoskopickou (endoskopicky prokázán výskyt nových slizničních lézí v neoterminálním ileu časně po chirurgické resekci), 3. klinickou (rekurence zhodnocená konvenčními indexy aktivity, do 10 let po operaci se projeví u 32–76 %), 4. chirurgickou (pacient potřebuje reoperaci, do 10 let po první operaci u 20–44 %) (17–19).

Predikci průběhu ISZ lze často předvídat podle věku v čase stanovení diagnózy – čím dříve nemoc začne, tím mívá agresivnější průběh. Tato předpověď je částečně možná i dle primární lokalizace nemoci. Je-li CN postiženo terminální ileum, je zvýšené riziko striktur a penetrací a zvýšená potřeba chirurgických zásahů. Při postižení horní části tenkého střeva je zvýšeno riziko rekurence nemoci (20).

Jedna třetina pacientů s těžkou UC potřebuje kortikosteroidy (14). U pacientů s UC diagnostikovanou do 50 let věku je udáván průměrný čas relapsu po 1. atace 2–3 roky. Tíže a rozsah zánětu při první prezentaci nemoci mají vliv na čas kolektomie, při těžkém průběhu má 50 % nemocných kolektomii do 2 let a při pankolitidě má kolektomii 50 % nemocných do 5 let.

Rozvoj komplikovaného a devastujícího onemocnění lze očekávat u pacientů s CN diagnostikovanou v nízkém věku, mohou mít postiženo tenké střevo a perianální nemoc, striktury, penetrace, jsou často hospitalizováni a potřebují aplikaci glukokortikoidů již při počátečním vzplanutí, nebo vyžadují brzké podání imunoprese a biologické léčby. Těžký průběh může predikovat i trombocytémie. Při vzplanutí ztrácejí nemocní na váze a mají horečky. Těžký průběh je možné předpokládat v případech, kdy je provedena resekce dvou segmentů střeva, nejméně v délce 70 cm, nebo části tračníku, nebo je-li chirurgicky ošetřovaná perianální nemoc, nebo je provedena definitivní stomie. CN probíhá hůře u kuřáků (21).

Medikamentózní léčba indukční má co nejrychleji snížit zánětlivou aktivitu a zajistit ústup známek nemoci klinických, laboratorních a endoskopických. Léčba ISZ zahrnuje režimová opatření (např. dietní, zásadní je zanechání kouření u CN), léčbu konzervativní a chirurgickou (22).

Medikamentózní léčba dlouhodobá udržovací má zabránit návratu subjektivních příznaků i objektivních znaků nemoci. Trvale podávaná udržovací léčba je menším zdrojem protilátek než léčba epizodická. Intermitentní udržovací léčba je výjimečně akceptovatelná u malého počtu UC bez extenzivního postižení. U distální kolitidy je terapií volby udržovací terapie v lokální aplikaci, která nemusí být podávána každý den, ale dobrý účinek je popisován i při aplikaci ob den nebo každý druhý, třetí den.

Léčba chirurgická je nutná u 70–90 % pacientů s CN (ale 90 % má rekurenci) a u 10 % pacientů s UC. Proktokolektomie u UC je definitivním vyřešením nemoci, i když mutilujícím. Indikacemi chirurgického řešení pro UC jsou selhání konzervativní léčby, fulminantní kolitida neřešitelná konzervativní léčbou, toxické megakolon, perforace, nekontrolovatelné – nezvládnutelné krvácení, vedlejší účinky konzervativní léčby,

striktury, high-grade dysplazie, karcinom, retardace růstu u dětí (23).

V současnosti je nahlíženo na léčbu ISZ jako na velmi účinnou, která ale zatím nedokáže nemoc definitivně vyléčit. Působí jako prevence komplikací a prevence progresu a rekurence, tedy k udržení remise. Léčba musí být aplikována včas (tzn. již od stanovení diagnózy), její dlouhodobé podávání je prospěšné pro všechny pacienty bez rozdílu věku (17, 24, 25). Podstatné je doporučení pro včasné podání preparátu anti-TNF- α , který, aby měl dostatečný efekt, musí být aplikován před tím, než dojde k ireverzibilním anatomickým změnám na trávícím traktu (26, 27). Otázkou je dostupnost dlouhodobé udržovací léčby anti-TNF- α (28).

Současná „filozofie“ léčby ISZ říká, že čím dříve léčba začne, tím je na ní lepší odpověď, a že relativní rezistence na léčbu roste s časem. Čím dříve lze léčbou průběh nemoci ovlivnit, tím dříve lze zabránit zhoršování, komplikacím, hospitalizaci, nutnosti chirurgického výkonu a zvyšování dávek kortikosteroidů, a tím jejich vedlejším účinkům. Důležitým úkolem je dosažení kompletního slizničního zhojení (29, 30).

Cílem udržovací medikamentózní terapie ISZ je zabránit relapsu nemoci po navození remise a zamezit vzniku komplikací a udržet dobrou kvalitu života nemocného (31). Volba medikamentózní profylaxe závisí na individuálním přirozeném vývoji nemoci (věk při první manifestaci, frekvence a tíže akutních atak), rozsahu postižení trávícího traktu (lokalizovaná a extenzivní forma) a typu nemoci (zánětlivý, penetrující, stenózující), endoskopickém nálezu (morfologické aktivitě) a komplikacích nebo extraintestinálních manifestacích, ale také na efektivitě a toleranci předchozí zvolené terapie. Důležité je posoudit i adhezenci nemocného k terapii. Prospěch pro nemocného musí převyšovat rizika a kontraindikace terapie. I když jsou již navozeny určité stereotypy v udržovací léčbě, tak její indikace musí být individuálně posouzena u každého nemocného. Časné zavedení udržovací léčby je prospěšné pro všechny pacienty bez rozdílu věku (17, 24, 25, 32, 33).

DLOUHODOBÁ UDRŽOVACÍ LÉČBA

V souvislosti s dlouhodobou udržovací léčbou se pokusíme odpovědět na pět následujících otázek, které jsme si položili:

- Jaké jsou indikace dlouhodobé udržovací léčby?
- Jak dlouho má (může) být dlouhodobá udržovací léčba podávána?
- Kdy se má (může) ukončit dlouhodobá léčba?
- Jak postupovat při relapsu během dlouhodobé udržovací léčby?
- Jaké jsou indikace dlouhodobé léčby po chirurgickém výkonu?

Ad A. Jaké jsou indikace dlouhodobé udržovací léčby?

Při dlouhodobé udržovací léčbě je nutno vzít v úvahu tři důležitá kritéria: 1. průběh nemoci (iniciální projevy, závažnost a tíže vzplanutí), 2. rozsah postižení (lokalizovaná nebo extenzivní) a 3. účinnost a toleranci dosavadní léčby užití k indukci remise a jejímu udržení. V úvahu je zapotřebí vzít i intenzitu zánětu (často sledovanou jen hladinou C-reaktivního proteinu), možnost komplikací a pacientův přístup k léčbě (34, 35). Ve zjednodušené formě uvádí indikace tabulka 1.

Aminosalicyláty

Efekt aminosalicylátů (ASA) u UC je prokazatelný řadou studií. Indikací (dlouhodobé) léčby ASA je mírně aktivní až středně aktivní UC. V závislosti na extenzi postižení je nutné volit perorální terapii v tabletách (extenzivní kolitida) nebo lokální terapii ve formě čípků či klyzmat (proktitida, sigmoiditida a levostranný tvar). ASA jsou u UC podávány mnoho let (od roku 1942), jsou dobré zkušenosti s jejich aplikací, mají minimum nežádoucích účinků a jsou výborně tolerovány.

Tab. 1. Indikace dlouhodobé udržovací léčby léčby ISZ

Aminosalicyláty
• UC mírně – středně aktivní – prokazatelný účinek, časově bez omezení
• CN – efekt sporný, ale hojně užívány
• Nezapomínat na sulfasalazin!
Antibiotika
• Ani UC ani CN nejsou indikovány k dlouhodobé léčbě antibiotiky, efektivita odeznívá krátce po ukončení léčby.
Parenterální výživa
• CN – individuálně dlouhodobě pouze při nemožnosti výživy enterální a/nebo syndromu krátkého střeva s nezbytností trvalé parenterální suplementace
• C – není indikována
Enterální výživa
• CN dlouhodobě (měsíce), pokud stav vyžaduje „bowel rest“
• CN – při postižení tračnicku nefunguje
• UC – není indikována, nemá význam
Probiotika
• CN – bez účinku
• UC s lehkou – střední aktivitou – <i>E. coli Nissle</i> (stejný efekt jako ASA)
• pouchitida – vhodná léčba probiotiky
Kortikosteroidy
• dlouhodobá kortikoterapie u ISZ nemá prokazatelný profylaktický efekt, proto není indikována
• výjimkou je pouze kortikodependence, kterou nelze odstranit jinou farmakoterapií; v takovém případě není stanovena horní časová hranice podávání
• UC ohraničené tvary – budesonid
Imunosupresiva
• thiopuriny – jsou lékem první volby pro dlouhodobou udržovací léčbu, evidentně efektivní v profylaxi CN a UC, udrží prokazatelně navozenou remisi po indukční léčbě kortikosteroidy
• metotrexát – není dostatek evidovaných důkazů
• cyklosporin A – není indikován pro dlouhodobou udržovací terapii ISZ. Chybí údaje o dlouhodobé efektivitě, naopak na horizontu 6-ti měsíců dochází k jejímu selhání. Důvodem jsou i nežádoucí účinky.
Anti-TNF-α
• dlouhodobá udržovací anti-TNF- α terapie je metodou volby pro udržení remise ISZ, aktuálně ji nelze spolehlivě nahradit jinou farmakoterapií
• účinná léčba IFX i ADA
• léčba aplikovaná pravidelně je účinnější než epizodická

Perorálně a lokálně podávané preparáty mesalazinu (5-ASA) mají dobrou účinnost pro udržení remise u pacientů s distální UC a jsou indikovány jako lék k dlouhodobé léčbě první linie u nemocných, kteří na ně dobře odpovídají (23, 36–39). Jako druhá linie k dlouhodobé aplikaci u UC je doporučována kombinace preparátů orálních a rektálních (ve formě čípků či klyzmat) ASA, a tato kombinace je považována za vhodnou i u ohraničeného tvaru UC (31, 40–42). Kombinace je užívána i u mírné až středně aktivní kolitidy extenzivní. Otázkou je vždy pacientova tolerance lokálních forem. Doporučovaná denní p.o. dávka je minimálně 2 g denně, maximálně 4,8 g denně. Minimálně efektivní dávka je 1 g denně, lokálně 3 g týdně. Intermittentní topická léčba 5-ASA se ukazuje jako lepší proti orální 5-ASA při prevenci relapsu nebo při vzplanutí UC. Místo v dlouhodobé léčbě má stále, při dobré toleranci, salazosulfapyridin (sulfasalazin). Nelze jej odmítat, vhodný je zejména při extra-intestinálních manifestacích, při bolestech kloubů, kde výborně účinkuje sulfapyridin (cost-effective oproti mesalazinu). U vysoce aktivní kolitidy – extenzivní UC, ale i těžké UC ohraničeného tvaru nemají ASA prokazatelný efekt (43, 44). Rektálně podávané ASA jsou účinnější než rektálně aplikované steroidy (41). Mesalazinové čípky jsou účinné pro indukci a udržení remise u pacientů s proktitidou (39).

U CN jsou ASA užívány hojně (45), zejména ve formě mikropelet, jejich efekt je hodnocen jako sporný. Prospěšnost ASA

v udržovací terapii medikamentózně navozené remise u CN není jasně definována (1, 2, 12, 13, 34, 44, 46–48).

Při CN je sulfasalazin účinnější u postižení tračnicku, dávka ASA při udržovací léčbě musí být nejméně 2 g/den (38, 41).

Pro léčbu ASA u ISZ mluví letité zkušenosti s jejich aplikací, minimum nežádoucích účinků a výborná tolerance, jsou bezpečně prospěšné a jsou prakticky bez rizika (17).

Dávka orálního mesalazinu při léčbě udržovací by měla být stejná jako dávka, která indukovala remisi. Někteří pacienti mají tendenci snižovat dávky na polovinu, na třetinu; při relapsu je potřebné se vrátit na dávku původní. I s lokálně aplikovaným mesalazinem se musí zacházet stejně, ačkoliv existují starší studie, které připouštějí aplikaci ob den, nebo každý třetí den atd. Rychlé vysazení není doporučováno, protože může dojít k tzv. „rebound“ relapsu (12).

Antibiotika

Dlouhodobost aplikace antibiotik (ATB) u ISZ je velmi relativní.

U UC byl zjišťován dlouhodobý efekt ciprofloxacinu, metronidazolu (MT) a rifaximinu. Ale ATB nejsou indikovány k dlouhodobé udržovací terapii UC (49).

ATB by měla být podávána vždy jen po omezenou dobu, maximální délka aplikace p.o. ATB většinou nepřesahuje při léčbě CN 3 měsíce. ATB mají své místo především při sep-

tických komplikacích ISZ (zánětlivý infiltrát, bakteriální přerůstání v souvislosti se strikturou, perianální nemoc, píštěle) (41). Vysoká dávka MT (20 mg/kg/den) po dobu 3 měsíců má profylaktický efekt na klinickou a endoskopickou rekurenci po dobu 1 roku a s numerickou, nikoliv statistickou, prospěšností po dobu dalších 2–3 let (45, 50).

Při chronické pouchitidě je podávána terapie řádově týdny (alespoň 4 týdny). Užíván je ciprofloxacin, MT p.o., většinou v kombinaci s budesonidem, nebo lokální léčba MT čípky s eventuální malou dávkou kortikoidů.

Obecná doporučení říkají, že ATB u UC ani u CN nejsou indikovány k dlouhodobé léčbě, výjimkou je jen chronická pouchitida, ale jsou i názory, že jsou nedostatečné studie pro tuto léčbu a její pokračování není zcela vyloučeno (12).

Enterální výživa

Enterální výživa (EV) má u ISZ dvě zásadní indikace:

1. U pacientů malnutričních (BMI pod 18,5, pokles albuminu, klinicky významný váhový úbytek) je indikována dlouhodobě:

a) vždy formou sippingu (popíjením v dávce 300–600 kcal/den),

b) nebo přechodně plnou EV sondou či formou nočního podávání (1000 kcal) s následným sippingem, a to jak u UC tak u CN. Malnutrice je rizikový faktor průběhu choroby a nežádoucích účinků léčby.

2. K ovlivnění aktivity a udržení remise vlastní choroby:

a) U UC nemá význam, nezlepšuje průběh, ani nesnižuje riziko relapsu.

b) U CN snižuje EV riziko relapsu při dávce větší jak 1000–1200 kcal/den popíjením nebo sondou. Čím je dávka vyšší, tím je riziko relapsu menší. U CN tračniku je bez efektu (51–54).

Parenterální výživa

Parenterální výživu (PV) lze užít u ISZ v indikaci „udržovací“ do doby definitivní operace nebo nástupu účinku biologické léčby v trvání několika měsíců.

U CN po operaci je aplikována dlouhodobě individuálně u syndromu krátkého střeva. U UC není PV indikována (51–54).

Probiotika

Bakteriální střevní flóra bezesporu hraje roli v etiopatogenezi ISZ. Proto jsou probiotika (PB) jasným kandidátem léčby. Ale ačkoliv mnoho pacientů probiotika užívá, není zcela jasně prokazován efekt u UC ani CN.

Jsou ojedinělé studie se *Sacharomyces boulardii* u UC, kde efekt u udržení remise byl prokázán, ale sestavy jsou malé a ne zcela validní, jsou v nich dohromady pacienti jak bez resekce, tak s resekci (55).

Kmen *Escherichia coli* Nissle1917 (200 mg/den) aplikován u UC s lehkou až střední aktivitou – není méně účinný než 5-ASA (1,5 g/den) (56).

Při metaanalýze studií (od roku 1948 do roku 2009), které se zabývaly podáváním probiotik u UC bylo zjištěno, že *Escherichia coli* Nissle 1917 má stejné výsledky při udržení remise u UC jako mesalazin. Léčba samotným *Lactobacillus rhamnosus* GG nebo v kombinaci s mesalazinem dává nesignifikantní výsledky. Při podávání bifidobakteriemi fermentovaného mléka dochází k signifikantní redukci exacerbací UC ve srovnání s pacienty, kteří mléko nedostávali (57).

U CN v udržení remise nebyl účinek *Sacharomyces boulardii* prokázán (58).

Při pouchitidě byl prokázán efekt v udržení remise a při vzplanutí zánětu při vysokém dávkování VSL#3® (přípravek obsahuje živé lyofilizované probiotické bakterie, směs osmi různých kmenů bakterií mléčného kvašení a bifidobakterií: *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plan-*

tarum, *Streptococcus thermophilus*). *Lactobacillus rhamnosus* GG byl v této indikaci bez efektu (41).

U CN jsou PB bez efektu.

Kortikosteroidy

Kortikosteroidy (KS) jsou pilířem léčby ISZ (1), ale v dlouhodobé léčbě u CN ani u UC nejsou indikovány ani nejsou účinné ani bezpečné (2, 41, 45, 59), výjimku pochopitelně tvoří kortikodependence. Dlouhodobá léčba KS je spojena s vedlejšími účinky, zejména s osteoporózou (34, 41, 60–62). Délku podávání KS obvykle limitují vedlejší účinky léčby (41).

U ohraničených tvarů distální UC bývá lokálně v nálevkách podáván topický kortikoid (budesonid), ale není určen typicky pro udržovací léčbu. Budesonid oddaluje vzplanutí relapsu, ale v udržení remise po dobu jednoho roku není účinný (2, 34, 38). Osteoporóza je při léčbě budesonidem mírnější než u klasických KS, ale zcela eliminována není (34).

Imunosupresiva

Ze skupiny imunosupresiv (IS) jsou nejčastěji užívány thiopuriny, které jsou doporučovány, je-li 5-ASA neúčinná, nebo není dobře snášena nebo je-li pacient kortikosteroiddependentní (23). Azathioprin (AZA) je účinnější než placebo. Vedlejší účinky této léčby, kam patří akutní pankreatitida a potlačení krvetvorby v kostní dřeni, se vyskytují ve více než 10 % případů (63). AZA je doporučován při extenzivní CN (34).

Udržovací terapie IS v profylaxi recidivy po medikamentózně navozené remisi KS je indikována (2).

Udržovací terapie UC po medikamentózně navozené remisi je doporučována pro všechny nemocné s rizikem relapsu. Prediktory zvýšeného rizika relapsu pro UC v remisi jsou: předchozí krátké trvání remise a mladý věk, vysoká frekvence relapsů v předcházejícím období, extenzivní kolitida, potřeba terapie systémovým KS, intolerance a rezistence KS, dependence KS (až 22 % nemocných), předcházela-li indukční terapie cyklosporinem A (CyA), extraintestinální projevy, dieta s nízkým obsahem vlákniny, nezávislým rizikovým faktorem jsou perzistující histopatologické změny v rektální biopsii. Dále je volba udržovací terapie UC determinována extenzí, průběhem, neúspěchem předchozí terapie, stupněm aktivity posledního relapsu, terapií zvolenou pro indukci remise posledního relapsu, bezpečností udržovací terapie a neopomenutím prevence manifestace malignity.

Léčba IS je vhodná u konzervativně léčených nemocných s CN s vysokým rizikem relapsu a nepříznivého vývoje onemocnění, tzn. u pacientů kortikosteroiddependentních (relaps při snížení dávky KS < 15 mg/den), u pacientů kortikosteroidrezistentních, při intoleranci kortikosteroidů a po první атаce CN, byla-li remise navozena systémovým KS (u lokalizované formy CN je možné i v tomto případě při příznivém vývoji nezvolit udržovací terapii), objeví-li se relaps do 3 měsíců od ukončení terapie KS, při nutnosti opakovaného podávání KS 2krát (a více) za rok, u extenzivní formy CN (vždy!), u penetrující formy CN, u formy luminální i perianální (perianální CN i s využitím chirurgických postupů u komplexních fistulí) a u extraintestinálních manifestací (34, 40, 44, 49, 64–67).

Léčba thiopurinem (TP) je spojována se zvýšeným, i když nízkým, rizikem lymfoproliferativních onemocnění (< 1 případ na 1000 pacientů za rok) (68). Lehká leukopenie ukazuje, že lék je účinný. Při udržovací léčbě by měl být krevní obraz kontrolován po 3 měsících. Je uváděno, že léky indukovaná pankreatitida se vyskytuje u 3–5 % pacientů v prvních 6 týdnech léčby pomocí AZA nebo 6-MP. Pankreatitida je kontraindikací dalšího podávání IS (1).

TP jsou u ISZ v dlouhodobé terapii lékem první volby, protože udrží prokazatelně navozenou remisi po indukční léčbě KS.

Dávka IS při udržovací léčbě má být stejná jako dávka počáteční. Rutinní snižování dávky není doporučováno u pacientů s normálním krevním obrazem a tzv. jatrnými testy a pokud nejsou přítomny vedlejší účinky léčby (12).

Metotrexát (MTX) podáván i.m. nebo s.c. jednou týdně

v dávce 25 mg. Po 40 týdnech bylo v remisi 65 % nemocných (při placebo 39 %). Vyskytnou-li se vedlejší účinky, je doporučená dávka snížena na 15 mg (69).

Anti-tumor necrosis factor alfa

U nemocných s ISZ, kteří neodpoví na imunosupresivní léčbu nebo ji netolerují, je plně indikována léčba anti-tumor necrosis faktorem alfa (anti-TNF- α). V současnosti jsou aplikovány dvě formy anti-TNF- α : infliximab (IFX) u UC i CN a adalimumab (ADA) u CN (35). Dne 4. dubna 2012 byla schválena EMEA nová indikace pro ADA: ulcerózní kolitida u dospělých pacientů (EMA/H/C/481/III/82 + 91). Prospěšné je časně nasazení biologické léčby u kortikoiddependentních nemocných (70).

Po podání IFX u UC (a prokazované jeho přítomnosti v cirkulaci) je zjišťována vysoká míra remisí a zlepšení endoskopického nálezu, následně je nižší potřeba kolektomií (71).

ADA je účinný v léčbě indukční i udržovací u pacientů s aktivní středně těžkou – těžkou CN, naivních k anti-TNF- α nebo s intolerancí nebo ztrátou odpovědi k IFX a u pacientů s perianální fistulizující formou CN (72–74).

Pacienti se středně těžkou a těžkou CN léčení IFX a AZA nebo IFX monoterapií přejdou do remise spíše než ti, kteří jsou léčení monoterapií AZA (75).

V dlouhodobé léčbě je účinná léčba IFX i ADA (2, 76). Biologická léčba aplikovaná pravidelně je účinnější než léčba epizodická (34).

Dávka léku při udržovací léčbě má být stejná jako dávka, která vedla k indukci remise (IFX 5 mg/kg, ADA 40 mg každý druhý týden). Je možné dávku zvýšit nebo zkrátit intervaly při ztrátě odpovědi (12).

Kalcineurinov \acute{e} inhibitory

Cyklosporin A (CyA) může být podáván jako přemostující („bridge“), dokud se neprojeví účinek AZA/6-MP (39).

Ad B. Jak dlouho má (může) být dlouhodobá udržovací léčba podávána?

Názory na dlouhodobé podávání udržovací léčby nejsou příliš rozporné. Přehledně délku léčby uvádí tabulka 2.

Tab. 2. Délka podávání dlouhodobé udržovací léčby

Aminosalicyláty
• časově neomezeně
Antibiotika
• vždy co nejkratší dobu
Parenterální výživa
• u syndromu krátkého střeva i trvale, CAVE! komplikace
Enterální výživa
• dlouhodobě, nemá nežádoucí účinky
Probiotika
• UC a pouchitida – dlouhodobě, účinkují-li
Kortikosteroidy
• léčba systémovými KS by neměla být prodloužována na > 12 týdnů
• horní hranice není stanovena při kortikodependenci
Imunosupresiva
• thiopuriny – u CN – dlouhodobě
• metotrexát – individuálně
Anti-TNF-α
• dlouhodobě
• léčba je účinná a dobře tolerovaná

Aminosalicyláty

Preparáty 5-ASA jsou užívány již mnoho let nejen k léčbě lehké a středně těžké aktivní UC a CN, i k udržení remise.

5-ASA mají zřejmě potenciál jako chemopreventivní agens u kolorektálního karcinomu vznikajícího jako komplikace ISZ. Kolorektální karcinom je považován u 10–15 % zemřelých pacientů s ISZ za příčinu úmrtí (78, 79). Metaanalýza 116 studií uvádí prevalenci kolorektálního karcinomu u 3,7 % pacientů s UC a 5,4 % u pacientů s pankolitidou. Kumulativní riziko je vysoké při dlouhém trvání, po 30 letech až 18 % (80).

Udržovací léčba aminosalicyláty u UC je účinnější než podávání placebo. Je podáván mesalazin i sulfasalazin (81).

Dlouhodobá léčba 5-ASA je podávána u pacientů s CN tenkého střeva a u pacientů, kteří přestali kouřit (79).

ASA lze podávat časově neomezeně.

Antibiotika

ATB se mají aplikovat vždy co nejkratší možnou dobu. Maximální doba by neměla překročit 3 měsíce a následně by měl být pacient převeden na jinou terapii, nabízí se imunosuprese nebo chirurgické řešení.

Je k dispozici práce, při které byl podáván ciprofloxacín u pacientů s UC refrakterní k léčbě mesalaziem a KS po dobu 6 měsíců. V remisi nezůstalo 21 % pacientů (82).

Enterální výživa

EV má u ISZ je podávána dlouhodobě zejména u CN, není paušálně indikována u všech, ale má být užitá u komplikovaných případů, často rezistentních na léčbu, po opakovaných resekcích a s rizikem další resekce a u pacientů se syndromem krátkého střeva. Po resekci je užitá jako sipping po dobu jednoho roku a eventuálně i déle dle vývoje.

EV je možno aplikovat dlouhodobě, nemá nežádoucí účinky.

Parenterální výživa

PV je v některých případech nutné podávat trvale, ale je zapotřebí upozornit na komplikace z ní vyplývající. Jedná se o pacienty se syndromem krátkého střeva po opakovaných resekcích (51–54, 82, 84).

Probiotika

PB jsou dlouhodobě aplikována u UC a pouchitidy (57).

Kortikosteroidy

KS systémově nejsou efektivní v prodloužení medikamentózně navozené remise UC. Léčba systémovými KS by optimálně neměla být prodloužována na více než 12 týdnů, s výjimkou specifických situací. Protrahovaná terapie systémovým KS zvyšuje riziko závažných nežádoucích účinků, které nemusí být závislé na délce a dávce podávání. Pochopitelně horní hranice není stanovena při kortikodependenci.

Budesonid je ve formě rektálního nálevu indikován u ohrazených tvarů UC pro udržovací terapii 2. volby spolu s 5-ASA perorálně. Účinnost rektálních nálevů 5-ASA a topického steroidu rektálně podávaného jsou srovnatelné.

KS systémově a budesonid nejsou efektivní v prodloužení medikamentózně navozené remise CN. Léčba systémovými KS by optimálně neměla být prodloužována > 12 týdnů, s výjimkou specifických situací. Protrahovaná terapie systémovým KS zvyšuje riziko závažných nežádoucích účinků, které ale nemusí být závislé na dávce a délce podávání.

Budesonid, u lokalizované ileocékální formy CN, která je mírně až středně aktivní, může v terapii nahradit systémový KS. Budesonid u ileocékální formy CN může oddálit relaps po medikamentózně navozené remisi. Remisi v takovém případě neprodlouží na déle než 12 měsíců (40, 44, 64, 65).

Thiopuriny

Optimální délka léčby u pacientů s UC není zatím známa. U pacientů s CN jsou k dispozici studie s udržovací léčbou AZA/6-MP v trvání 5 let (31, 86, 87).

TP u ISZ jsou podávány dlouhodobě. Je-li nemocný s CN v dlouhodobé remisi na udržovací terapii AZA, ukončení léč-

by může být zváženo po 4 letech (34, 88). Data ukazují že, je-li po > 3,5 letech terapie AZA vysazen, riziko relapsu v průběhu dalších 18 měsíců stoupá na 8–21 %. Kumulativní riziko relapsu v 1. roce je 14 %, ve 3. roce 53 % a v 5. roce je 63 %.

Problematickým může být „restart“, tedy návrat na AZA, který je spojen s vyšším rizikem selhání. Je třeba nezapomínat na riziko non-Hodgkinova lymfomu při terapii AZA, zejména u mladých pacientů (89). Na druhé straně je plnohodnotná remise na AZA prospěchem převyšujícím z hlediska kvality života rizika.

Vysoké procento relapsu (50 %) se objeví u CN do 3 let po vysazení AZA u pacientů, kteří byli v remisi při 5leté léčbě (45, 90).

Dlouhodobá léčba TP by měla být ukončena při manifestaci nežádoucích účinků a selhání léčby nebo při ztrátě odpovědi na léčbu.

Pro MTX nejsou evidence-based doporučení pro dobu trvání udržovací terapie. Prolongování léčby je přípustné, ale posouzeno musí být individuálně. U MTX se nepotvrdilo zvýšené riziko těžké hepatotoxicity. Po ukončení léčby MTX je riziko relapsu vysoké (91). MTX je doporučován k léčbě v zemích, kde není k dispozici anti-TNF- α (41).

Anti-TNF- α

Dlouhodobá léčba anti-TNF- α je účinná a dobře tolerována.

Při IFX u UC podávaném dlouhodobě (52 týdnů) v dávce 5 mg/kg byla klinická odpověď 69 %. ADA v dávce 40 mg s.c. každý druhý týden nebo každý týden udržel remisi po jednom roce u 68 %, resp. u 83 %. ADA je účinný i u některých pacientů s CN, kteří dříve odpověděli na IFX, ale u kterých došlo ke ztrátě odpovědi, nebo měli alergickou reakci po infuzi a nemohli tak v léčbě pokračovat (12).

Kalcineurinové inhibitory

Cyklosporin A (CyA) pro udržovací terapii ISZ není indikován. Ale, je-li podáván perorálně, je možné pokračovat po dobu 3–6 měsíců, než je možná operace nebo než nastoupí účinek AZA. Pacient s dlouhodobou profylaxí CyA je ohrožen pneumonií způsobenou *Pneumocystis jiroveci*. Jako profylaxe se podává trimetoprim-sulfametoxazol (31).

Ad C. Kdy se má (může) ukončit dlouhodobá léčba?

Tato otázka není ve všech případech definitivně dořešena, současné názory jsou přehledně v tabulce 3.

Aminosalicyláty

Dlouhodobost terapie provedené studie neřeší, ASA jsou dobře tolerovány, stále zvažován možný profylaktický efekt stran snížení rizika vzniku kolorektálního karcinomu. Pokud jsou ASA dobře tolerovány, lze je podávat neomezenou dobu (78, 79).

Antibiotika

Oficiální data jsou nejednotná a sporná, některé práce a klinická praxe prokazuje efekt ATB terapie, jejíž maximální doba by neměla překročit 3 měsíce (většinou kombinace ciprofloxacin a MT). Jde o prevenci předpokládaných septických komplikací u aktivní choroby. Následně je nezbytné převedení na jinou terapii (imunoprese, chirurgické řešení) (41, 49).

Při chronické pouchitidě je podávána ATB terapie řádově týdny (4 týdny).

Enterální výživa

EV je obvykle ukončena u UC a CN bez resekce, pokud se normalizoval stav výživy (83, 84).

Parenterální výživa

PV je možno ukončit, když gastrointestinální trakt, po navení remise nebo obnovení střevní pasáže, dokáže udržet nutriční nároky organismu (51–54).

Tab. 3. Ukončení dlouhodobé udržovací léčby

Aminosalicyláty
• ?
• jsou dobře tolerovány
Antibiotika
• maximální doba podávání by neměla překročit 12 týdnů
Parenterální výživa
• když GIT stačí udržet nároky organismu
Enterální výživa
• UC a CN bez resekce – při normalizaci výživy
Probiotika
• při relapsu
Kortikosteroidy
• do 12 týdnů
• CAVE! kortikorezistence
Imunosupresiva
• thiopuriny – při dlouhodobé remisi lze ukončení zvážit po 4 letech
• metotrexát – po ukončení léčby – vysoké riziko relapsu
Anti-TNF-α
• po vysazení 50– 57% riziko relapsu!
• doporučováno vysadit při:
– cestě do epidemické oblasti TBC
– ztrátě odpovědi na léčbu
– rozvoji vedlejších účinků
– rozvoji malignity
– odmítnutí pacienta pokračování v léčbě
• určitě neukončit dlouhodobou léčbu anti-TNF- α – je-li v remisi a má v OA:
– četné operace
– intoleranci mnoha léků
– obtížně kontrolovatelnou nemoc

Probiotika

Léčba PB je ukončena při relapsu (57).

Kortikosteroidy

Jak již bylo řečeno, podávání KS by nemělo překročit 12 týdnů, s výjimkou kortikodependence (64, 65).

Thiopuriny

V případech, že uvažujeme o ukončení léčby TP, je nutné zhodnotit rozsah a aktivitu onemocnění (včetně morfologie), adheenci nemocného k terapii a potenciální komplikace a nežádoucí účinky léčby. Je-li dávka IS optimální, nejsou důkazy, že by další navýšování dávky bylo efektivní, naopak jde o velmi rizikový krok. Při intoleranci nebo nežádoucích účincích IS se doporučuje převést pacienta na jinou alternativu imunoprese (MTX nebo anti-TNF- α).

Selhává-li léčba IS, je vhodné se vyhnout použití systémových KS, pokud to není nevyhnutelné. Krátkodobé podání KS může být nezbytné k překlenutí doby nástupu efektu jiného IS, dávka KS by měla být (s ohledem na minimalizaci nežádoucího účinku terapie) postupně snižována (40, 44, 64, 66, 67). Při dlouhodobé remisi lze ukončení aplikace TP zvážit po 4 letech (34, 88).

CAVE! Po ukončení léčby MTX hrozí vysoké riziko relapsu!

Anti-TNF- α

Anti-TNF- α jsou podávány dlouhodobě, i když je pacient asymptomatický. Vysazovány jsou při: 1. plánované cestě, zejména do oblastí s endemickou TBC, 2. ztrátě odpovědi na léč-

bu, 3. rozvoji vedlejších účinků, 4. rozvoji malignity, 5. nechuti pacienta pokračovat v léčbě.

CAVE! Po vysazení anti-TNF- α se do 6 měsíců objeví relaps v 50–57 %.

Určité nelze ukončit dlouhodobou léčbu anti-TNF- α u pacienta s CN (i když je v remisi), ale v anamnéze má četné operace, nesnáší mnoho léků a jeho nemoc je obtížně kontrolovatelná (92).

Prolongovaná terapie biologickou léčbou je přípustná s respektováním kontraindikací (34, 40, 41, 64–67).

Ukončení léčby údajně ovlivňují i místní zvyklosti, pacientova preference nebo proplácení léku, ale dostupná data nejsou dostatečná, aby bylo možné přikazovat zastavení aplikace (70). Padesát procent pacientů s CN léčených déle než jeden rok IFX a antimetabolity mají do jednoho roku po ukončení léčby IFX relaps (6, 88).

Kalcineurinové inhibitory

CyA je užíván prakticky jen při akutní těžké UC, neměl by být podáván déle než 6 měsíců, protože působí renální insuficienci a hypertenzi. Po vysazení CyA jsou popsány časté koliektomie (1, 41).

Ad D. Jak postupovat při relapsu během dlouhodobé udržovací léčby?

Postup při relapsu při dlouhodobé léčbě se příliš neliší od obvyklé léčby step-up, záleží na aktuální terapii, názory jsou přehledně uvedeny v tabulce 4.

Aminosalicyláty

ASA jsou dlouhodobě podávány často jak u UC, tak i u CN. V případě, že je léčba jen p.o., přidáváme při postižení terminální části tračnicku nebo rekta ASA lokální. A naopak, pokud má pacient jen lokální ASA, zintenzivníme léčbu současnou aplikací léků perorálně. Nebo přidáme krátkodobě lék jiné skupiny (KS), nebo pacienta převedeme na jinou („vyšší“) terapii (37).

Antibiotika

Nejsou (nemají být) v dlouhodobé léčbě podávána.

Enterální výživa

Objeví-li se relaps při sippingu, převedeme pacienta na plnou EV nebo PV. Je-li relaps u pacienta, který je na plné EV, převedeme jej na PV. A v obou případech pokračujeme v intenzivní léčbě klasické (KS, anti-TNF- α) (83, 84).

Parenterální výživa

Pokračujeme v klasické léčbě (KS, anti-TNF- α), u které zvýšíme dávku nebo zkrátíme intervaly aplikace a zvažujeme chirurgickou intervenci (83, 84).

Probiotika

U CN je možné PB vysadit, protože v indukční léčbě efekt prokázán nebyl.

U UC možno PB ponechat a navýšit současně ASA nebo KS.

Při pouchitidě je vhodné PB vysadit a podat ATB. Po zklidnění je možné znovu PB podat.

Kortikosteroidy

U pacientů s dlouhodobou léčbou KS, tedy kortikoiddependentních, je při relapsu nutný rychlý zásah – podat CyA u UC, ATB nebo anti-TNF- α a převést pacienta na EV nebo PV, a začít aplikovat TP, jejichž účinek nastoupí v odstupu několika měsíců.

Selhává-li léčba IS, je lépe se vyhnout použití systémových KS (pokud to není zcela nezbytné).

Krátkodobé podání KS může být nevyhnutelné k překlenutí doby nástupu efektu jiného IS, dávka KS by měla být (s ohledem na minimalizaci nežádoucích účinků terapie) postupně snižována.

Thiopuriny

Dojde-li k relapsu, je nutné přehodnotit rozsah a aktivitu onemocnění (včetně morfologie), adheřenci nemocného k terapii a potenciální komplikace a nežádoucí účinky léčby. Je-li dávka imunosupresiva optimální, nejsou důkazy, že by další navýšování dávky bylo efektivní, naopak jde o velmi rizikový krok. Pak přichází v úvahu jiná alternativa (KS nebo MTX nebo anti-TNF- α). V úvahu přichází EV nebo PV a je potřebné zvážit i chirurgické řešení.

Stejně tak při intoleranci nebo nežádoucích účincích při léčbě TP, lze převést nemocného na methotrexát nebo anti-TNF- α (34).

Asi 13 % nemocných s UC má tzv. „indolentní (benigní) formu UC“, tedy onemocnění s příznivým průběhem, bez relapsů v prvních 5 letech od diagnózy. U těchto nemocných je možné ukončení medikamentózní terapie a další pravidelné sledování vývoje (93).

Anti-TNF- α

Při relapsu při léčbě anti-TNF- α , je v první řadě doporučeno navýšit dávku nebo zkrátit intervaly mezi aplikacemi, přejít na druhý preparát (pokud je nemocný léčen IFX, zaměnit za ADA), eventuálně přidat KS a ATB a zavést EV nebo PV. Jsou-li tato opatření bez efektu, zvážit chirurgické řešení (41).

Ad E. Jaké jsou indikace dlouhodobé léčby po chirurgickém výkonu?

Patofyziologie pooperační rekurence u CN je neznámá, pravděpodobně je stejná jako u CN před operací a je nepředvídatelná. Roli hrají zřejmě bakteriální flóra, vlivy zevního prostředí (např. kouření, dieta), imunitní odpověď a obviňováno je i genetické vybavení (94–96). Kouření cigaret zdvojnásobuje riziko rekurence a je nejen rizikovým faktorem rozvoje CN, ale má vliv i na aktivitu nemoci po resekci (97). Vyšší pooperační rekurence je sdružena s vyšší předoperační aktivitou nemoci a lokalizací nemoci v době diagnózy (17).

Dvacet až dvacet pět procent pacientů s UC vyžaduje chirurgický zákrok v případě, že konzervativní léčba nestačí, nebo při přítomnosti dysplazie. Chirurgická resekce (proktokolektomie) u UC je pokládána za kurativní.

Sedmdesát až sedmdesát pět procent pacientů s CN při neúčinnosti konzervativní léčby nebo při komplikacích potřebuje chirurgický zákrok. Operace u CN je málokdy kurativní, po chirurgickém zákroku často nemoc rekuruje. Ale u některých pacientů může operace vést i k dlouhodobější remisi (41, 98). Zásadním opatřením po operaci pro CN je ukončení kouření (34, 41)!

Endoskopická rekurence po ileokolické resekci pro CN je popisována ve 28–93 % během jednoho roku, a klinický relaps je popisován ve 20 % během prvního roku a ve 34 % během 3 let. Průměrně 30 % pacientů potřebuje reoperaci během 10 let (38). Radikální resekce u CN není prevencí rekurence (99).

Prevence rekurence po střevní resekci je zásadním cílem v léčbě CN v této fázi. Po kompletní resekci se endoskopické léze objeví do jednoho roku u 70–90 % operovaných, ale jen 10–20 % má příznaky (5).

V preventivní dlouhodobé léčbě nebyla prokázána účinnost při podávání budesonidu (95, 100, 101), kortikosteroidů (102), interleukinu 10 (103), probiotik (104), kombinace probiotik s prebiotiky (105) a rybího oleje (102).

Po operaci musí klinik spolu s pacientem pečlivě rozvážit, jak pokračovat: 1. bez léčby nebo s léčbou ASA – u pacientů s velmi nízkým rizikem rekurence, 2. imunosupresivy (eventuálně v kombinaci s MT na omezenou dobu) – u pacientů se středním rizikem rekurence, 3. anti-TNF- α – u nemocných s vysokým rizikem rekurence. Kolonoskopie má být provedena za 6–12 měsíců po operaci k identifikaci rekurence (106) (tabulka 5).

Tab. 4. Léčba relapsu při dlouhodobé udržovací léčbě

Aminosalicyláty
• UC i CN
– je-li podávána jen jedna forma (p.o., lokální) – přejít na jejich kombinaci
– použít farmakoterapii s rychlým nástupem účinku, tzn. KS nebo cyklosporin A (u UC) nebo anti-TNF- α , v určitých situacích lze použít také ATB a EV či PV
– převést na jinou léčbu
Antibiotika
• nemají být standardně dlouhodobě podávána, proto by neměla tato situace nastat
Parenterální výživa
• individuálně – přejít na klasickou léčbu (KS, anti-TNF- α)
• zvážení chirurgické intervence
Enterální výživa
• relaps při sippingu
– plná EV, plná PV
– klasická léčba (KS, anti-TNF- α)
• relaps na plné EV
– plná PV
– klasická léčba (KS, anti-TNF- α)
– chirurgický výkon
Probiotika
• CN – vysadit, nemají efekt!
• UC – ponechat a navýšit ASA nebo KS
• pouchitida – vysadit, podat ATB
Kortikosteroidy
• dlouhodobá léčba KS není vhodná pro nulový profylaktický potenciál a nežádoucí účinky
• relaps při dlouhodobé léčbě KS je důsledkem chybné léčebné strategie a vyžaduje nasazení léčby s rychlým nástupem účinku: cyklosporin A (při UC) nebo ATB nebo anti-TNF- α , event. PV/EV
• výjimkou je kortikoiddependence
Imunosupresiva
• thiopuriny
– dlouhodobá terapie – prokazatelně účinná
– relaps musí být analyzován z hlediska doby remise, objektivní efektivity thiopurinové imunosuprese, adekvátnosti dávkování a předchozího průběhu nemoci a léčby
– pokud není indikováno chirurgické řešení – metodou volby je farmakoterapie s rychlým nástupem účinku: KS nebo cyklosporin při UC nebo anti-TNF- α . Podle individuálního stavu je nutné zvážit ATB a PV/EV.
Anti-TNF-α
• vzhledem k převažující strategii „step-up“ léčby ISZ je efektivní spektrum farmakoterapie u většiny pacientů omezené
– možnost zvýšení dávek zvoleného anti-TNF- α
– přechod na druhý preparát formou switche nebo reverzního switche
• indikovat chirurgického řešení
• farmakoterapie s rychlým nástupem účinku – KS a zvážit ATB a PV/EV. U všech však nutné počítat s dočasným efektem.
• není aktuálně dostupná spolehlivá náhrada selhávající anti-TNF- α terapie
Chirurgická intervence
• fulminantní průběh ISZ a toxické megakolon (zejména u UC)
• závažné komplikace ISZ (zejména u CN), které nelze řešit konzervativně (subileózní a ileózní stavy, abscesy, píštěle, toxické megakolon)

Aminosalicyláty

U pacientů s UC po operaci s vytvořenou ileorektální anastomózou je považována za vhodnou lokální terapii ASA. Při UC po operaci s vytvořením pouche s následnou pouchitidou není efekt spolehlivě prokázán.

Při CN je účinek sporný, pokud jsou ASA podávány, jsou doporučovány dávky nejméně 3 g perorálně/den. Některé výsledky prokazují snížení rizika endoskopické rekurence CN o 18 % a klinické rekurence o 15 %. Existuje i názor, že pooperační udržovací léčba p.o. podávanou 5-ASA snižuje frekvenci a tíži rekurence (38, 41, 107).

Antibiotika

ATB nejsou k dlouhodobé léčbě indikována, výjimkou jsou infekční komplikace.

Metronidazol 20 mg/kg po dobu 3 měsíců signifikantně snižuje incidenci závažné endoskopické rekurence po dobu jednoho roku (zejména u pacientů po ileocekální resekcii). Podávání je limitováno vedlejšími účinky MT (dysgeuzie a neuropatie). Ornidazol podávaný od 10. dne po operaci v dávce 1 g/den a pokračující jeden rok je prospěšnější než placebo jak v procentu klinické, tak endoskopické rekurence (38, 41).

Tab. 5. Indikace dlouhodobé udržovací léčby po chirurgickém výkonu

ASA
• UC – ileorektální anastomóza – lokální preparáty
• UC – pouchitida – efekt není spolehlivě prokázán
• CN – účinek sporný – dávka musí být > 3 g/den!
ATB
• kromě infekčních komplikací není indikace
Parenterální výživa
• CN se syndromem (výrazně) krátkého střeva
Enterální výživa
• CN – po resekci – sipping – dlouhodobě
Probiotika
• pouchitida po kolektomii
Kortikosteroidy
• nejsou indikovány
• výjimkou je kortikoiddependence
Imunosupresiva
• thiopuriny vysoce efektivní!
Anti-TNF-α
• ISZ zachovává po operaci stejné chování jako před operačním výkonem, netýká se většinou UC po kolektomii s ileorektální anastomózou, ale CN, kde je potřebné v léčbě pokračovat
• dle doporučení revmatologů by biologické léky neměly být používány jeden týden před operací a jeden týden po operaci

Při pouchitidě jsou podávána antibiotika (metronidazol, ciprofloxacin nebo rifaximin) délka podávání se řídí aktivitou onemocnění (23).

Enterální výživa

Indikací EV jsou komplikované případy CN, často rezistentní na léčbu, po opakovaných resekcích s rizikem potřeby další resekce při relapsu a rozvojem syndromu krátkého střeva. Protože enterální výživa nemá nežádoucí účinky je možné ji aplikovat dlouhodobě a opakovaně.

Doporučováno je pravidelné cyklické podávání plné EV (2krát ročně na dobu 2 měsíců). Má dobrý účinek na oddálení relapsu. Po roce vyhodnocujeme efekt léčby. Sipping je indikován po resekci terminálního ilea na dobu 6–12 měsíců (51–54, 84).

Parenterální výživa

PV není indikována k udržovací léčbě CN, ale může být podávána dlouhodobě individuálně při CN se syndromem krátkého střeva, kdy trávicí trakt nedokáže zajistit potřeby organismu (51–54, 84).

Probiotika

PB (VSL#3) jsou indikovány při pouchitidě (108). Incidence pouchitidy je vysoká, je prokazována až ve 40 % a zůstává chronickou až ve 20 % (109). Příčinou pouchitidy je nescifický zánět pravděpodobně způsobený nově se vyskytujícími bakteriálními kmeny v ileálním pouči, kdy dojde k bakteriální nerovnováze, dysbióze (110). PB jsou podávána dlouhodobě, jsou účinná v prevenci rekurence. Při selhání funkce pouče je provedena jeho excize, která je nahrazena trvalou stomií (23).

Kortikosteroidy

KS podávané po dobu kratší než 1 měsíc mohou být rychle vysazeny. KS (v dávce 20 mg a větší/den) podávané po dobu 1–3 měsíců, mají být po operaci vysazovány postupně snižováním dávky o 5 mg/den každý týden. KS podávané po dobu 3–6 měsíců mají být snižovány redukcí dávky o 2,5 mg/den každý týden. KS podávané déle než 6 měsíců

mají být redukovány pomalu o 1 mg/týden (41). KS musí být perioperačně aplikovány u kortikoiddependence.

Budesonid v dávce 3–6 mg/den není účinný v prevenci pooperační ani klinické ani endoskopické rekurence (38, 101, 111).

Thiopuriny

TP jsou považovány za vysoce efektivní pooperační profylaxi. Pooperační udržovací léčba AZA/6-MP snižuje frekvenci a tíži rekurence (41).

Přerušeni léčby TP při chirurgickém výkonu je predikujícím faktorem klinické rekurence. Proto má léčba TP pokračovat i po operaci (112). Při léčbě AZA podávané perioperačně není zvýšené riziko (41).

Pooperační udržovací terapie IS potlačí nepříznivou prognózu přirozeného vývoje onemocnění. Po ileocékální resekci bez medikamentózní profylaxe je endoskopická rekurence v 1. roce vysoká, dosahuje 65–90 % a klinicky se rekurence projeví jen ve 20–25 %. V průběhu dalších 3 let je endoskopická rekurence 80–100 %.

Indikacemi podání IS u CN po operaci: 1. po ileocékální resekci a závažné prognóze (podat IS časně po 2. týdnu od operace), 2. po extenzivní resekci zejména tenkého střeva, 3. obvykle je IS podáváno i po segmentální resekci ilea a tračníku, ale nejsou k dispozici dostatečná data.

TP jsou kombinovány s MT, s dobrou účinností zejména u pacientů po druhé resekci. Je-li tato kombinace podávána u pacientů, kteří zanechali kouření, výrazně se sníží riziko reoperace. Dále je vhodná tato kombinace u vysoce rizikových pacientů s CN (kuřáci, nemocní po druhé resekci a u penetrující nemoci). TP jsou v pooperační profylaxi efektivnější než 5-ASA nebo imidazol (17, 113, 114).

Anti-TNF- α

Za léky účinné v udržení pooperační remise je považován jak IFX (115), tak ADA (17, 116).

V léčbě je potřebné při CN po operaci pokračovat. Dle doporučení amerických revmatologů by biologické léky neměly být používány jeden týden před operací a jeden týden po operaci (117).

ZÁVĚR

- Remise je zachovávána jen dlouhodobou léčbou.
- Prospěch dlouhodobé léčby musí převyšovat rizika.
- Optimální délka podávání léků není známa.
- Trvale podávaná udržovací léčba je menším zdrojem protilátek než léčba epizodická.
- Schéma aplikace musí být jednoduché a stereotypní.
- Sledování a kontrolování má být pravidelné a ostražitě.
- Při počínajících příznacích, i jen subklinického zánětu, reagovat úpravou léčby.
- Za léky účinné v udržení remise jsou považovány thiopuriny (AZA), infliximab a adalimumab.
- V současné době je biologická léčba neefektivnější a není k dispozici farmakoterapie, která by ji spolehlivě nahradila. Ukončení efektivní biologické terapie s přechodem na imunosupresivní profylaxi je zatíženo do 12 měsíců 50% rizikem relapsu.
- Anti-TNF- α není vhodné vysazovat u pacientů po četných operacích, mnohočetné lékové intoleranci a špatně kontrolované nemoci.
- A konečně zůstává zásadní názor, že léčba má pokračovat – i je-li pacient asymptomatický.

Zkratky

5-ASA	– mesalazin
ADA	– adalimumab
anti-TNF- α	– anti tumor necrosis factor α
ASA	– aminosalicylát
ATB	– antibiotikum
AZA	– azathioprin
CN	– Crohnova nemoc
CT	– výpočetní tomografie
CyA	– cyklosporin A
EV	– enterální výživa
IFX	– infliximab
IS	– imunosupresivum
ISZ	– idiopatický střevní zánět
KS	– kortikosteroid
MRI	– magnetická rezonance
MT	– metronidazol
MTX	– metotrexát
PB	– probiotikum
PV	– parenterální výživa
TP	– thiopurin
UC	– ulcerózní kolitida

LITERATURA

1. **Pithadia AB, Jain S.** Treatment of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Rep* 2011; 63(3): 629–642.
2. **Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ.** The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 465–483.
3. **Arai R.** Therapy Adherence in Crohn's Disease: An Adult Case Study. *Case Rep Gastroenterol* 2010; 4: 153–157.
4. **Peyrin-Biroulet L, Lémann M.** Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(8): 870–879.
5. **Prantera C, Scribano ML.** Which type of treatment is advisable in the prevention of recurrence after surgery in Crohn's disease? *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(Suppl 2): S277–278.
6. **Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J.** Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gu*. 2001; 49(6): 777–782.
7. **Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugier L, Carbonnel F, Parc R, Gendre JP.** Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8(4): 244–250.
8. **Michener WM, Whelan G, Greenstreet RL, Farmer RG.** Comparison of the clinical features of Crohn's disease and ulcerative colitis with onset in childhood or adolescence. *Cleve Clin Q* 1982 Spring; 49(1): 13–16.
9. **Hoie O, Wolters FL, Riis L, et al.** Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology* 2007; 132(2): 507–515.
10. **Loftus EV Jr, Schoenfeld P, Sandborn WJ.** The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(1): 51–60.
11. **Etienney I, Bouhnik Y, Gendre JP, et al.** Crohn's disease over 20 years after diagnosis in a referral population. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28(12): 1233–1239.
12. **Stenson WF, Hanauer SB, Cohen RS.** Inflammatory bowel disease. In: Yamada T, ed. *Textbook of gastroenterology*. Wiley-Blackwell Oxford 2009; 1386–1472.
13. **Mowat C, Cole A, Windsor A.** Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60(5): 571–607.
14. **Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ.** The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121(2): 255–260.
15. **Edwards EC, Truelove SC.** The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 1963; 4: 299–315.
16. **Rutgeerts P.** Review article: recurrence of Crohn's disease after surgery – the need for treatment of new lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(Suppl 3): 29–32.
17. **Nos P, Domènech E.** Postoperative Crohn's disease recurrence: A practical approach. *World J Gastroenterol* 2008; 14(36): 5540–5548.
18. **Sankey EA, Dhillon AP, Anthony A, et al.** Early mucosal changes in Crohn's disease. *Gut* 1993; 34: 375–381.
19. **Yamamoto T.** Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3971–3979.
20. **Lukáš K.** Idiopatické střevní záněty – predikce průběhu a včasná léčba. *Čas Lék čes* 2011; 150(6): 315–320.
21. **Loly C, Belaiche J, Louis E.** Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 948–954.
22. **Abraham C, Cho JH.** Inflammatory Bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361(21): 2066–2078.
23. **Danese S, Fiocchi C.** Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2011; 365(18): 1713–1725.
24. **D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al.** Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9613): 660–667.
25. **Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F.** A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 895–902.
26. **Cosnes J, Seksik P.** Inflammatory bowel disease: from sulfasalazine to biologics. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33(8–9): 692–701.
27. **Hanauer SB.** Clinical perspectives in Crohn's disease. Turning traditional treatment strategies on their heads: current evidence for "step-up" versus "top-down". *Rev Gastroenterol Disord* 2007; 7(Suppl 2): S17–22.
28. **Bodger K.** Cost effectiveness of treatments for inflammatory bowel disease. *Pharmacoeconomics* 2011; 29(5): 387–401.
29. **Shergill AK, Terdiman JP.** Controversies in the treatment of Crohn's disease: the case for an accelerated step-up treatment approach. *World J Gastroenterol* 2008; 14(17): 2670–2677.
30. **Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al.** Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 138(2): 463–468.
31. **Su C, Lichtenstein GR.** Ulcerative Colitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. (eds.) *Sleisenger and Fordtrans Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th edition. Saunders Elsevier Philadelphia 2006; 2499–2548.
32. **Pariente B, Cosnes J, Danese S, et al.** Development of the Crohn's Digestive Damage Score, the Léman Score. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(6): 1415–1422.
33. **Yanai H, Hanauer SB.** Assessing Response and Loss of Response Biological Therapies in IBD. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 685–698.
34. **Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, et al.** The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease. *JCC* 2010; 4: 40–50.

35. **Hamlin PJ, Warren L, Everett SM.** Establishing a biologics service for patients with inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterology* 2011; 2: 133–139.
36. **D'Albasio G, Trarolli G, Ghetti A, et al.** Intermittent therapy with high-dose 5-aminosalicylic enemas for maintenance remission in ulcerative proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 394–397.
37. **Sutherland L, Macdonald JK.** Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD000544.
38. **Kozuch PL, Hanauer SB.** Treatment of inflammatory bowel disease: A review of medical therapy. *World J Gastroenterol* 2008; 14(3): 354–377.
39. **Hecht TE, Su CG, Lichtenstein GR.** Medical therapy of inflammatory bowel disease. In: Cohen RD. (ed.) *Inflammatory bowel disease: diagnosis and therapeutics*. Totowa, New Jersey: Humana Press 2003: 131–156.
40. **Travis SP, Stange EF, Leman M, et al.** European evidence – based consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohn Colitis* 2008; 2: 24–62.
41. **Bernstein CN, Krabshuis JH, Fedail S, et al.** World gastroenterology organization practice guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Disease* 2010; 16(1): 112–124.
42. **d'Albasio G, Pacini F, Camarri F, et al.** Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1143–1147.
43. **Ford AC, Khan KJ, Achkar J-P, Moayyedi P.** Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; doi: 10.1038/ajg.2011.410
44. **Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al.** European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55(Suppl 1): i16–35.
45. **Sands BE.** Crohn's Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. (eds.) *Sleisenger and fordtrans gastrointestinal and liver disease*. 8th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier 2006; 2459–2498.
46. **Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M.** Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease. A meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997; 113: 1465–1473.
47. **Gendre JP, Mary JY, Florent C, et al.** Oral mesalamine (Pentasa) as maintenance treatment in Crohn's disease: a multicenter placebo-controlled study. *The Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID)*. *Gastroenterology* 1993; 104(2): 435–439.
48. **Esser D, Cornillie F, Diamond RH, Spiegel RJ.** On the updated ECCO consensus guidelines for medical management of Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2011; 5(2): 165–166.
49. **Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al.** European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008; 2(1): 1–23.
50. **Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, et al.** Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995; 108: 1617–1621.
51. **Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Matsumoto K.** Enteral nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22(1): 1–8.
52. **Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Matsumoto K.** Prospective clinical trial: enteral nutrition during maintenance infliximab in Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2010; 45(1): 24–29.
53. **Yamamoto T, Nakahigashi M, Saniabadi AR, Iwata T, Maruyama Y, Umegae S, Matsumoto K.** Impacts of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic disease activities and mucosal cytokines during remission in patients with Crohn's disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(12): 1493–1501.
54. **Lochs H.** Enteral nutrition-the new maintenance therapy in Crohn's disease? *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(12): 1581–1582.
55. **Guslandi M, Giollo P, Testoni PA.** A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(6): 697–698.
56. **Kruis W, Frič P, Pokrotnieks J, et al.** Maintaining remission of ulcerative colitis with probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53(11): 1617–1623.
57. **Do VT, Baird BG, Kockler DR.** Probiotics for maintaining remission of ulcerative colitis in adults. *Ann Pharmacother* 2010; 44(3): 565–571.
58. **Thomas S, Metzke D, Schmitz J, Dörffel Y, Baumgart DC.** Anti-inflammatory effects of *Saccharomyces boulardii* mediated by myeloid dendritic cells from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301(5): 1083–1092.
59. **Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, et al.** Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000301.
60. **Van Asche G, Dignass A, Panes J, et al.** The second European evidence-based consensus on diagnosis and management of Crohn's disease: Definition and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2010; 4(1): 7–27.
61. **van Asche G, Dignass A, Reinisch W, et al.** The second European evidence-based consensus on diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohn's Colitis* 2010; 4(1): 63–101.
62. **Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al.** European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situation. *Gut* 2006; 55(Suppl 1): i36–58.
63. **Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Ibesi V, Colombo E, Bianchi Porro C.** Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 47–53.
64. **Halley NJ, Areu MT, Achkar JP, Bernstein CN, et al.** An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(Suppl 1): 1–24.
65. **Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al.** Glucocorticosteroide therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 590–599.
66. **Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, et al.** Efficacy of immunosuppressive therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 630–642.
67. **Ford AC, Khan KJ, Sandborn WJ, et al.** Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644–659.
68. **Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al.** Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009; 374: 1617–1625.
69. **Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al.** A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. *North American Crohn's Group Investigators*. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627–1632.
70. **D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, et al.** The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106(2): 199–212.
71. **Seow CH, Newman A, Irvin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR.** Trough serum infliximab: a predictive factor for clinical outcome of infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 2010; 59: 49–54.
72. **Guidi L, Pugliese D, Armuzzi A.** Update on the management of inflammatory bowel disease: specific role of adalimumab. *Clin Experimental Gastroenterol* 2011; 4: 163–172.
73. **Fiorino G, Szabé H, Fries W, Malesci A, Peyrin-Biroulet L, Danese S.** Adalimumab in Crohn's disease: tips and tricks after 5 years of clinical experience. *Curr Med Chemistry* 2011; 18(8): 1–9.
74. **Pracovní skupina pro idiopatické střevní záněty ČGS.** Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2008; 62(5): 285–291.
75. **Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al.** Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383–1395.
76. **Behm BW, Bickston SJ.** Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD006893.

77. **Feagan BG, Léman M, Befrits R, et al.** Recommendations for the treatment of Crohn's disease with tumor necrosis factor antagonists: an expert consensus report. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(1): 152–160.
78. **Munkholm P.** 5-aminosalicylic acid and colorectal cancer prevention in inflammatory bowel disease. *Eur Gastroenterol Hepatol Review* 2011; 160–165.
79. **Bergman R, Parkes M.** Systematic review the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 841–855.
80. **Baden JA, Abrams KR, Mayberry JF.** The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a metaanalysis. *Gut* 2001; 48: 526–535.
81. **Sutherland L, Macdonald JF.** Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD000544.
82. **Turunen UM, Farkilla MA, Hakala K, et al.** Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective double-blind, placebo controlled study. *Gastroenterology* 1998; 115: 1072–1078.
83. **Verma S, Kirkwood B, Brown S, Giaffer MH.** Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2000; 32(9): 769–774.
84. **Akobeng AK, Thomas AG.** Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD005984.
85. **Leung Y, Heyman MB, Mahadevan U.** Transitioning adolescent inflammatory bowel disease patient: guidelines for the adult and pediatric gastroenterologist. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(10): 2169–2173.
86. **Kim PS, Zlatanic J, Korelitz BI, et al.** Optimum duration of treatment with 6-mercaptopurine for Crohn's disease. *A J Gastroenterol* 1999; 94: 3254–3257.
87. **Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP.** The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease. *Gut* 2002; 50: 485–489.
88. **Léman M, Mary JY, Colombel J-F, et al.** A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128: 1812–1818.
89. **Bradford K, Shih DQ.** Optimizing 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17(37): 4166–4173.
90. **Trenton X, Bouhnik Y, Mary JY, et al.** Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission under treatment is associated with a high risk of relapse. *Gastroenterology* 2004; 126(Suppl 2): A113.
91. **Karaca C.** Methotrexate dose in current ECCO consensus on Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4(4): 483.
92. **Kamm MA, Ng SC, De Cruz P, Allen P, Hanauer SB.** Practical application of anti-TNF therapy for luminal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(11): 2366–2391.
93. **Allez M, Modigliani R.** Clinical features of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16(4): 329–336.
94. **Ahmed T, Rieder F, Fiocchi C, Achkar JP.** Pathogenesis of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Gut* 2011; 60 (4): 553–562.
95. **Cho SM, Cho SW, Regueiro M.** Postoperative management of Crohn's disease. in: challenges in inflammatory bowel disease. *Med Clin N Amer* 2010; 94(1): 179–188.
96. **McCartney S.** Inflammatory bowel disease in transition: challenges and solutions in adolescence care. *Frontline Gastroenterology* 2011; 2: 237–241.
97. **Lindberg E, Jarnerot G, Huidfeldt B.** Smoking in Crohn's disease: effects on localisation and clinical course. *Gut* 1992; 33: 779–782.
98. **Oschenkühn T, D'Haens G.** Current misunderstanding in the management of ulcerative colitis. *Gut* 2011; 60: 1294–1299.
99. **Williams RG, Wong WD, Rothenberg DA, Goldberg SM.** Recurrence of Crohn's disease after resection. *Brit J Surg* 1991; 78(1): 10–19.
100. **Papi C, Luchetti R, Gili L, Montani S, Koch M, Capurso L.** Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a metaanalysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1419–1428.
101. **Hellers G, Cortot A, Jewell D, et al.** Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 116: 294–300.
102. **Rutgeerts P.** Review article: recurrence of Crohn's disease after surgery – the need for treatment of new lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(Suppl 3): 29–32.
103. **Colombel JF, Rutgeerts P, Malchow H, et al.** Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut* 2001; 49: 42–46.
104. **Marteau P, Lemann M, Seksip P, et al.** Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 842–847.
105. **Chermesh I, Tamir A, Reshef R, et al.** Failure of Synbiotic 2000 to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 385–389.
106. **Regueiro M.** Management and prevention of postoperative Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1583–1590.
107. **Rampton DS.** Crohn's disease recurrence can be prevented after ileal resection. *Gut* 2002; 51: 153–154.
108. **Seksip P, Dray X, Sokol H, Marteau P.** Is there any place for alimentary probiotics, prebiotics or synbiotics, for patients with inflammatory bowel disease? *Mol Nutr Food Res* 2008; 52(8): 906–901.
109. **Pardi DS, D'Haens G, Shen B, Campbell S, Gionchetti P.** Clinical guidelines for the management of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 15: 1424–1431.
110. **Wu H, Shen B.** Pouchitis and pouch dysfunction. *Gastroenterol Clin North Am* 2009; 38: 651–668.
111. **Ewe K, Bottger T, Buhr HJ, Ecker KW, Otto HF.** Low dose budesonide treatment for prevention postoperative recurrence of Crohn's disease: a multicentre randomized placebo-controlled trial. German Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 277–282.
112. **D'Haens G, Geboes K, Ponette E, Penninckx F, Rutgeerts P.** Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112: 475–481.
113. **D'Haens G, Noman M, van Assche G, et al.** Severe postoperative recurrence of Crohn's disease is significantly reduced with combination therapy metronidazole + azathioprine. *J Crohn Colitis (Suppl)* 2007; 1: 4.
114. **Papay P, Reinisch W, Miehsler W, et al.** Maintenance therapy with azathioprine/6-mercaptopurine in Crohn's disease reduces the risk of re-operation particularly in smokers. *J Crohn Colitis (Suppl)* 2008; 2: 3.
115. **Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al.** Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–1549.
116. **Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al.** Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232–1239.
117. **Saag GS, Ten GG, Patkar NM, et al.** American college of rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 59(6): 762–784.

Přehledový článek

Statíny do pitnej vody? Riziko vedľajších účinkov a nízkych hladín cholesterolu

Emil Ginter, Igo Kajaba, Marián Šauša

Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava, Slovenská republika

SÚHRN

Po objave antibiotík sa inhibitory syntézy cholesterolu, statíny, stali v histórii ľudstva najrozšírenejším farmakom zameraným na prevenciu a terapiu kardiovaskulárnych ochorení. Statíny majú dobre dokázaný priaznivý vplyv na ischemickú chorobu srdca. Mnohí „medicínski popularizátori“ podporovaní bohužiaľ aj niektorými lekármi navrhujú, že statíny by mal brať každý a že by bolo užitočné pridávať statíny do pitnej vody. Tento prehľad kritizuje takýto orwellovský totalitný trend z hľadiska nepriaznivých vedľajších účinkov statínov, ako aj z hľadiska zdraviu škodlivých príliš nízkych hladín cholesterolu. Statíny treba predpisovať iba osobám ohrozeným kardiovaskulárnym ochorením, pretože statíny môžu mať aj vedľajšie negatívne účinky.

Kľúčové slová: statíny, fortifikácia vody, mortalita celková, hladina cholesterolu, kardiovaskulárne ochorenia, myopátie, poruchy pečene, rakovina.

SUMMARY

Ginter E, Kajaba I, Šauša M. Addition of statins into the public water supply?

Risks of side effects and low cholesterol levels

After the discovery of antibiotics, statins, the inhibitors of cholesterol synthesis have been the best-selling prescription drug in the world. These drugs have well documented benefits for cardiovascular disease in many groups of patients at moderate and high cardiovascular risk. US Health authorities are currently pushing for 'anti-cholesterol' drugs to be added to the public water supply. Statins in-depth studies have shown that they can actually have a detrimental effect on the health of people without high cholesterol or heart disorders. Statins should be prescribed only to those patients with heart disease, or who have suffered the condition in the past. Researchers warn that unless a patient is at high risk of the heart attack or stroke, statins may cause more harm than good.

Key words: statins, water fortification, total mortality, cholesterol level, cardiovascular diseases, myopathy, liver diseases, cancer.

Gi.

Čas Lék čes 2012; 151: 243–247

ÚVOD

Scandinavian Simvastatin Survival Study (1) bola prvá z mnohých ďalších štúdií, ktoré jednoznačne dokázali, že dlhodobá terapia statínmi podstatne znižuje riziko úmrtia zo všetkých príčin a najmä kardiovaskulárnu mortalitu pri pacientoch stredného veku, ktorí trpia koronárnym ochorením srdca a majú zvýšené hladiny cholesterolu (CH). Účinok bol jednoznačný a aj pod vplyvom US farmaceutických gigantov sa rozšíril názor, že statíny môžu aj pri zdravých ľuďoch zabráňovať vzniku infarktov. Dnes prinajmenšom 25 % obyvateľov USA vo veku nad 45 rokov užíva každodenne statíny napriek tomu, že cena statínov je v USA štvornásobne vyššia ako v Anglicku (2), a bolo dokázané, že v primárnej prevencii u zdravých ľudí statíny dĺžku života nepredlžujú (3). Rozšíril sa názor profesora Mahendra Varma, renomovaného kardiológa, predsedu

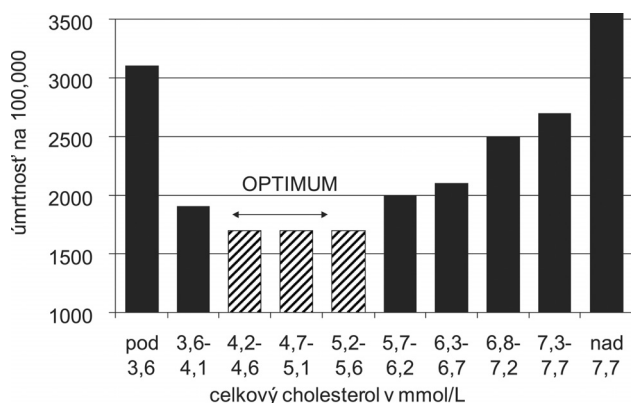
North Ireland Chest, Heart and Stroke Association, neskôr podporovaný aj viacerými americkými lekármi (4), že statíny by mal brať každý a že by mohlo byť užitočné pridávať statíny do pitnej vody. Pitná voda v USA sa má podľa nich zmeniť na medicínsky nápoj podľa hesla: „Statins for all – and billions for drug firms“. V USA, v zemi, kde sa každý obáva infarktu, vznikol anticholesterolový stihomam, ktorý viedol k vytvoreniu bezcholesterolových zón napr. v okolí San Franciska.

PROBLÉM OPTIMÁLNEJ HLADINY CHOLESTEROLU U ĽUDÍ V AKTÍVNOU Veku

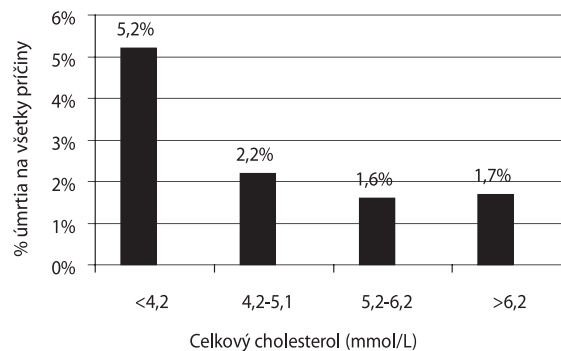
Podľa American Heart Association (AHA) a ďalších oficiálnych inštitúcií vznikla schéma, podľa ktorej je ideálna hladina cholesterolu pod 5,2 mmol/l (pod 200 mg%), hraničná až riziková je oblasť 5,2–6,2 mmol/l (200–239 mg%) a vysoko rizikové sú hladiny CH nad 6,2 mmol/l (nad 240 mg%). Túto schému prebrala aj väčšina európskych inštitúcií. Prekvapuje, že tvorcovia týchto noriem nebrali do úvahy veľké štúdie, ktoré túto normu popierajú. The Multiple Risk Factor Intervention trial (MRFIT) realizovaný v 80-tych rokoch sledoval vyše 350,000 mužov vo veku 35–57 na kardiovaskulárne rizikové faktory vrátane celkového

ADRESA PRE KOREŠPODENCIU:

RNDr. Emil Ginter, DrSc.
Slovenská zdravotnícka univerzita
Racienska 17, 831 02 Bratislava, Slovenská republika
e-mail: ginter.emil@mail.t-com.sk



Obr. 1. Závislosť úmrtnosti zo všetkých príčin na hladine cholesterolu (podľa Multiple Risk Factor Intervention trial (4, 5))



Obr. 2. Závislosť úmrtnia na všetky príčiny na hladine celkového cholesterolu pri starších ľuďoch (podľa Onder et al. (15))

CH v krvi (5). Štúdia dokázala, že kardiovaskulárne príhody skutočne stúpajú so zvyšovaním hladiny CH, ale súčasne našla prekvapivý trend v celkovej úmrtnosti (obr. 1).

Z hľadiska celkovej úmrtnosti boli optimálne hladiny CH v rozsahu 4,2–5,6 mmol/l, ale pod 4,2 mmol/l začala úmrtnosť stúpať a pri hladine pod 3,6 mmol/l bola podstatne vyššia ako pri rizikových hladinách CH okolo 7 mmol/l. To znamená, že doporučené ideálnych hladín CH pod 5,2 mmol/l je chybné, pretože nestanovuje hranicu pre veľmi nízke hladiny CH, pri ktorých začína celková úmrtnosť stúpať.

Vychádzajúc z údajov MRFIT sa domievame, že pre ľudí stredného veku **optimálne hladiny CH ležia v rozmedzí 4,2–5,6 mmol/l**. Naopak hodnoty pod 4,2 a najmä pod 3,6 mmol/l podstatne zvyšujú riziko úmrtnia. Zvyšovanie hladín nad 5,6 mol/l CH spočiatku mierne a pri hodnotách nad 6,7 mmol/l už výrazne zvyšuje riziko úmrtnia na všetky príčiny, hlavne na kardiovaskulárne ochorenia a žiada si využitie statínov.

Statíny však neslobodno podávať počas tehotenstva. Food and Drug Administration zaradilo statíny do kategórie X. V tejto kategórii sú hypolipemiká, ktoré spôsobujú poruchy vo vývoji plodu. Statíny totiž znižujú tvorbu cholesterolu, potrebného pre normálny vývoj tkanív plodu.

PROBLÉM POUŽÍVANIA STATÍNŮV U DETÍ A STARÝCH ĽUDÍ

Deti a adolescenti

Návrh používať statíny u detí vyvolal v USA búрку medzi pediatriami. Cholesterol je významnou súčasťou buniek centrálného nervového systému, ovplyvňuje ich permeabilitu a je prekursorom viacerých steroidných hormónov ovplyvňujúcich rast. Na druhej strane u detí s familiárnou hypercholesterolémiou vysoká hladina CH už v rastúcom organizme vytvára riziko patologických zmien na ich cievnom systéme. Aterosklerotický proces začína už v detstve: tukové uloženiny sa nachádzajú v aorte už u 10-ročných a v koronárnych artériách už vo veku 20 rokov (6). Ultrasonografia u nich nachádza zhrubnutie intímy a médiu. Preto sa viacerí autori rozhodli použiť statíny u detí s familiárnou hypercholesterolémiou.

U detí s familiárnou hypercholesterolémiou bol simvastatin v dávkach do 40 mg/deň dobre tolerovaný a významne znižoval celkový, LDL a VLDL cholesterol, triglyceridy a apoprotein B (7–9). Meta-analýza ďalších štúdií tieto poznatky potvrdila (10). Nedávno publikovaný prehľad (11) uvádza, že v krátkodobých štúdiách podávanie statínov deťom s familiárnou hypercholesterolémiou je bezpečné, ale deti treba i naďalej sledovať pediatriami. Sú potrebné dlhodobé štúdie, ktoré by dokázali bezpečnosť podávania statínov deťom. U detí

s veľmi nízkym CH sa vyskytuje agresívne chovanie a personálne poruchy, ktoré môžu skončiť až sebapoškodením (12). Statíny možno aplikovať u detí s familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 8–18 rokov.

Starší ľudia

Situácia pri starších ľuďoch je iná. Už v roku 1993 bola publikovaná štúdia, sledujúca celkovú úmrtnosť ľudí vo veku 40, 50, 60, 70 a 80 rokov v období 1948 po 1980 (Framingham Heart Study) v závislosti na hladine celkového cholesterolu (13). Závislosť bola pozitívna (čím vyšší CH, tým vyššia úmrtnosť) vo veku 40 rokov, nesignifikantná vo veku 50–70 rokov a negatívna pre vek 80 rokov. Autori zdôrazňujú, že pri CH-znižujúcej liečbe treba byť opatrný u mužov i žien vo veku 65–70 rokov a liečbu treba úplne vylúčiť pri veku 80 rokov. Šesťročné sledovanie ľudí nad 70 rokov vo Fínsku ukázalo, že osoby s hladinou CH pod 5 mmol/l mali vyššie riziko úmrtnia ako osoby s hladinou CH nad 6 mmol/l (14). Pri takmer 7000 hospitalizovaných pacientoch vo veku nad 65 rokov sa sledovala závislosť ich úmrtnia na hladine CH (15). Ukázalo sa, že ich mortalita bola inverzne závislá na hladine CH a mimoriadne vysoká pri hladine pod 4,2 mmol/l (obr. 2). Existujú však aj správy, podľa ktorých podávanie statínov ľuďom vo veku nad 60 rokov znížilo ich celkovú úmrtnosť (16).

RIZIKO VEDĽAJŠÍCH ÚČINKOV STATÍNŮV A NÍZKYCH HLADÍN CHOLESTEROLU

Statíny sa začali používať v USA v roku 1987. Dnes už existujú stovky štúdií na státisícoch pacientoch liečených statínmi, z ktorých možno zhodnotiť riziká spojené s liečbou statínmi. Možno pokladať za dokázané, že statíny nezvyšujú riziko artritídy, tromboembólie, osteoporózy, Parkinsonovej choroby či demencie (17).

Naopak dokázané sú prinajmenšom tri vážne vedľajšie účinky statínov: myopátia, poruchy obličiek a mierne až vážne poruchy funkcie pečene u mužov i žien, závislé na dávke statínov. V posledných rokoch sa objavujú správy o zvýšenom riziku diabetu typu 2 po užívaní vyšších dávok statínov (18, 19). V piatich statínových štúdiách s vyše 32 000 účastníkmi bez diabetu na začiatku štúdie až u 2749 vznikol diabetes.

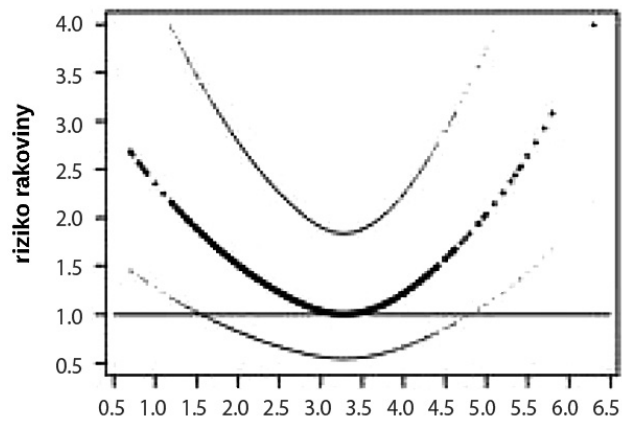
Závažným negatívnym účinkom všetkých statínov je myopátia (19, 20). Statíny inhibujú HMG-CoA reduktázu a tým zasahujú do metabolizmu mevalonátu. Tým síce znižujú tvorbu CH, ale súčasne aj tvorbu iných dôležitých metabolitov, ako je koenzým Q₁₀, hem-A a izoprenylové bielkoviny, ktoré hrajú centrálnu úlohu v biológii buniek. Hem A je aktívny komponent integrálnej membrány metaloproteínu

cytochróm c oxidázy. Mitochondriálne poruchy vyvolané statínmi sa asi podieľajú aj ďalších vedľajších účinkoch statínov (20). Myopátia vyvolaná statínmi môže viesť až k rabdomyolýze, pri korej dochádza k rýchlemu rozkladu priečne pruhovanej svaloviny. Produkty rozpadu sa uvoľňujú do krvného obehu, pričom niektoré z nich, napríklad myoglobín, sú škodlivé pre obličky a môžu spôsobiť ich selhanie. Statíny môžu byť príčinou zápalových a nekrotizujúcich myopatií (21).

Problémom zvýšenej celkovej mortality pri nízkych hladinách CH sa zaoberala už medzinárodná konferencia v roku 1990 (22), ktorej výsledky však neboli jednoznačné. Hypocholesterolemia môže byť vrodená a často je príznakom zdravotných porúch, ako je ochorenie pečene, depresia (23), podvýživa, respiračné ochorenia a dokonca i rakovina. Tvrdí sa, že nízky CH je jednoducho marker zlého zdravotného stavu.

STATÍNY, NÍZKY CHOLESTEROL A RAKOVINA

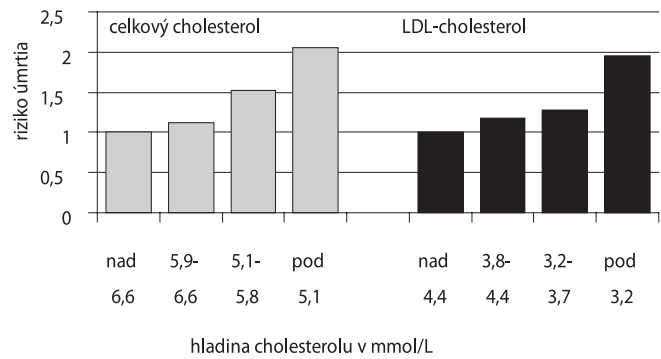
Už niekoľko desaťročí pozorovali spojenie medzi nízkym CH a zvýšeným výskytom a úmrtím na rôzne druhy rakoviny. Tento vzťah sa vysvetľoval tým, že nízke hladiny CH sú iba markerom už existujúceho maligného ochorenia a že nie sú kauzálnym faktorom rakoviny. Vyšší výskyt nádorového



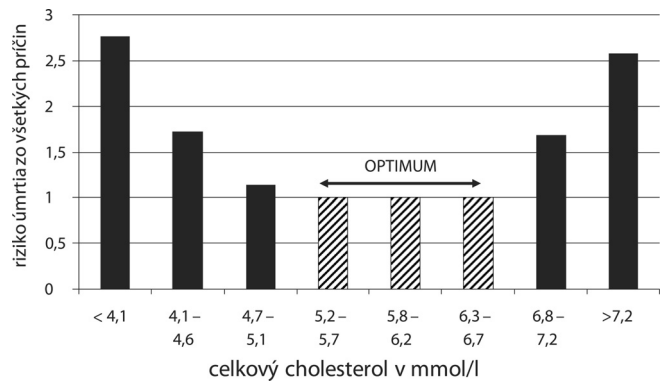
Obr. 3. Relatívne riziko (RR) rakoviny pri rôznych hladinách LDL-cholesterolu (RR = 1 pri 3,28 mmol/l) – tenké krivky označujú 95% konfidénčné intervaly (podľa Yang et al. (27))

ochorenia pri nízkych hladinách CH a najmä LDL-CH v posledných rokoch pozorovali viacerí autori. Podľa Schatzkina et al. (24) muži v najnižšom CH-kvintile majú v porovnaní s najvyšším CH-kvintilom dvojnásobne zvýšené riziko rakoviny. U žien bolo riziko nižšie.

Analýza CH sa prevádzala najmenej 6 rokov predtým, ako bola diagnostikovaná rakovina. Autori tvrdia, že by bolo predčasné pokladať inverzný vzťah medzi nízkym CH a rakovinou iba za preklinický marker ochorenia. Novšie štúdie zdôrazňujú hlavne úlohu nízkych hladín LDL-CH pre zvýšené riziko kancerogenézy (25–27). Yang et al. (27) realizovali prospektívnu štúdiu o vzťahu LDL-CH a rizikom rakoviny u čínskych pacientov s diabetom typu 2 a našli prekvapivý U vzťah (obr. 3). Je zaujímavé, že optimum sa nachádza blízko hornej hranice prijateľných hodnôt LDL-CH. Najnižšie riziko rakoviny bolo u osôb so strednými hodnotami LDL-CH (2,80 po 3,80 mmol/l). Asi o 50 % vyššie riziko bolo u pacientov s hladinou LDL-CH nad alebo pod tieto hodnoty. Po adjustácii na fajčenie a obezitu boli výsledky rovnaké ako pri užívateľoch či neužívateľoch statínov. Podobný U vzťah sa pozoroval aj medzi LDL-CH a mortalitou zo všetkých príčin.



Obr. 4. Závislosť rizika úmrtia na rakovinu endometria na celkovom a LDL-cholesterole (podľa Swansona et al. (29))



Obr. 5. Relatívne riziko úmrtia zo všetkých príčin na hladine cholesterolu u pacientov liečených simvastatínom (podľa Matsuzaki et al. (32))

Pri nízkych hladinách CH je nepriaznivo ovplyvnený celý imunitný systém. Existujú dôvody k tvrdeniu, že nízke hladiny CH narušujú efektivitu imunitného systému, pretože CH je potrebný pre normálnu funkciu makrofágov a lymfocytov (28). Pri porovnaní skupiny mužov s priemernými hladinami celkového CH 3,9 mmol/l so skupinou s hladinami 6,8 mmol/l sa ukázalo, že skupina s nízkym CH mala menej cirkulujúcich lymfocytov a menej T-buniek. Zabíjačské T-bunky likvidujú nádorové bunky a pri ich nízkych hladinách je riziko kancerogenézy zvýšené. Pri endometrickej rakovine je riziko nádorového ochorenia zreteľne odstupňované podľa hladín celkového a LDL-cholesterolu (29) (obr. 4). Existuje rad ďalších správ o vyššom výskyte rakoviny pri nízkych hladinách CH alebo LDL-CH, ale autori sa nezhodujú v tom, či ide o príčinu alebo následok latentného nádorového ochorenia (30). **Pozoruhodné výsledky sa získali pri sledovaní vplyvu statínov na celkovú úmrtnosť a rakovinu pri rôznych hladinách CH alebo LDL-CH.** Statíny pôsobia protizápalovo, a tým aj antiaterogénne, ale nie antikancerogénne. Atorvastatin inhibuje aktiváciu T-buniek prostredníctvom 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym A reduktázy bez zníženia syntézy cholesterolu (31). Inhibícia aktivácie T-buniek zvyšuje riziko rakoviny. Pri sledovaní úmrtnosti pacientov liečených 6 rokov simvastatínom (32) sa ukázalo, že celková úmrtnosť pri hladinách CH pod 4,1 mmol/l bola vyššia ako pri hladinách CH nad 7,2 mmol/l. Pri nízkych hladinách CH bolo riziko úmrtia na rakovinu viac ako trojnásobne vyššie (obr. 5).

Existuje viacero správ, podľa ktorých statíny zvyšujú riziko rakoviny (32–35), ale iné správy to popierajú a dokonca uvažujú možnosť, že statíny pôsobia antikancerogénne (36–39). Bude potrebné počkať na desiatky v súčasnej dobe prebiehajúcich štúdií, ktoré by mali podať definitívnu odpoveď na vzťah nízkych hladín CH a statínov ku kancerogenéze.

Tab. 1. Nové hodnotenie hladín cholesterolu a používanie statínov

Hladina celkového cholesterolu	Vplyv na kardiovaskulárne ochorenie a na dĺžku života	Použitie statínov
pod 4,2 (mmol/l)	vysoké riziko úmrtia z rôznych príčin	zákaz použitia
4,2–5,1 (mmol/l)	ideálny stav	zákaz použitia
5,2–6,2 (mmol/l)	hraničný stav + obezita, fajčenie a inak zvýšené kardiovaskulárne riziko	podľa uváženia rizika
nad 6,2 (mmol/l)	vysoké kardiovaskulárne riziko	intenzívne použitie statínov

ZÁVER

Statíny sa stali v histórii ľudstva na celom svete najrozšírenejším farmakom, zameraným na prevenciu a terapiu kardiovaskulárných ochorení najmä u mužov a žien stredného veku. Ich vysoká účinnosť pri terapii ischemickej choroby srdca, podmienená poklesom CH a najmä LDL-CH viedli k návrhu, že statíny by mal brať každý a že by bolo užitočné pridávať statíny do pitnej vody. Tento totalitný návrh je súčasťou anti-cholesterolovej mytológie a neberie do úvahy ani riziko nízkych hladín CH, ani riziko vedľajších účinkov statínov.

Existuje veľa nízko-rizikových jedincov, ktorí bez úžitku užívajú statíny. Podľa všeobecne uznávanej databázy Cochrane Library „Statíny treba predpisovať iba u pacientov s ochorením srdca. Pokiaľ pacient nie je ohrozený ischémiou srdca alebo mozgovou porážkou, statíny môžu spôsobiť viac škody ako úžitku“. Predstava, že vodu fortifikovanú statínmi pijú ťarchavé ženy, dojčatá, dospelí muži a ženy bez rizika KVO a nízkymi hladinami CH je orwellovsky hororová. Záverom uvádzame v tabuľke 1 návrh na nové hodnotenie hladiny CH, ktorý upravuje súčasné hodnotenie hladín CH a využitie statínov pri rôznych hladinách CH.

Skratky

CH – cholesterol
 AHA – American Heart Association
 MRFIT – The Multiple Risk Factor Intervention trial

LITERATÚRA

- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.** Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
- Jick H, Wilson A, Wiggins P, et al.** Comparison of prescription drug costs in the United States and the United Kingdom, Part 1: Statins. *Pharmacotherapy* 2012; 12: 1–6.
- Ray KK, Seshasai SRK, Sebhat Erqou S, et al.** Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention. A meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65 229 participants. *Arch Intern Med* 2010; 170(12): 1024–1031.
- Vandra M.** In „US Health authorities want statins added to drinking water.“ *CWD* January 21, 2011.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD.** Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256(20): 2823–2828.
- Daniels SR.** Screening and treatment of dyslipidemias in children and adolescents. *Horm Res Paediatr* 2011; 76(Suppl 1): 47–51.
- de Jongh S, Ose L, Szamosi T, et al.** Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 106: 2231–2237.
- de Jongh S, Lilien MR, Roodt J, et al.** Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(12): 2117–2121.
- Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, et al.** Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007; 116(6): 664–668.

- Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, et al.** A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(8): 1803–1810.
- Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al.** Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (7): CD006401.
- Martínez-Carpio PA, Barba J, Bedoya-Del Campillo A.** Relation between cholesterol levels and neuropsychiatric disorders. *Rev Neurol* 2009; 48(5): 261–264.
- Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS.** Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham Data. *Arch Intern Med* 1993; 153(9): 1065–1073.
- Tuikkala P, Hartikainen S, Korhonen MJ, et al.** Serum total cholesterol levels and all-cause mortality in a home-dwelling elderly population: a six-year follow-up. *Scand J Prim Health Care* 2010; 28(2): 121–127.
- Onder G, Landi F, Volpato S, et al.** Serum cholesterol levels and in-hospital mortality in the elderly. *Am J Med* 2003; 115(4): 265–271.
- Roberts CG, Guallar E, Rodriguez A.** Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(8): 879–887.
- Hippisley-Cox J, Coupland C.** Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010; 340: c2197. doi: 10.1136/bmj.c2197.
- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al.** Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(24): 2556–2564.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al.** Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375(9716): 735–742.
- Golomb BA, Evans MA.** Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8(6): 373–418.
- Padala S, Thompson PD.** Statins as a possible cause of inflammatory and necrotizing myopathies. *Atherosclerosis* 2012; 222: 15–21.
- Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, et al.** Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: Mortality Associations. *Circulation* 1992; 86(3): 1046–1060.
- Suarez EC.** Relations of trait depression and anxiety to low lipid and lipoprotein concentrations in healthy young adult women. *Psychosom Med* 1999; 61(3): 273–279.
- Schatzkin A, Hoover RN, Taylor PR, et al.** Serum cholesterol and cancer in the NHANES I epidemiologic follow up study. *National Health and Nutrition Examination Survey. Lancet* 1987; 2: 298–301.
- DeMaria AN, Ori Ben-Yehuda.** Low-density lipoprotein reduction and cancer. *J Amer Coll Cardiol* 2007; 50: 421–422.
- Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH.** Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 409–418.
- Yang X, So W, Ko GT, Ma RC, et al.** Independent associations between low-density lipoprotein cholesterol and cancer among patients with type 2 diabetes mellitus. *Canad Med Assoc J* 2008; 179: 427–437.
- Muldoon MF, Marsland A, Flory JD, et al.** Immune system differences in men with hypo- or hypercholesterolemia. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84: 145–149.
- Swanson CA, Potischman N, Barrett RJ, et al.** Endometrial cancer risk in relation to serum lipids and lipoprotein levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3(7): 575–581.
- Ahn J, Lim U, Weinstein SJ, et al.** Prediagnostic total and high-density lipoprotein cholesterol and risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(11): 2814–2821.

31. **Blank N, Schiller M, Krienke S, et al.** Atorvastatin Inhibits T Cell activation through 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase without decreasing cholesterol synthesis. *J Immunol* 2007; 179: 3613–3621.
32. **Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, et al.** Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002; 66(12): 1087–1095.
33. **Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH.** Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(5): 409–418.
34. **Thompson JS, Sood A, Arora R.** Statins and cancer: a potential link? *Am J Ther* 2010; 17(4): e100–104.
35. **Ahn J, Lim U, Stephanie J. Weinstein SJ, et al.** Prediagnostic total and high-density lipoprotein cholesterol and risk of cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(4): 603–621.
36. **Jacobs EJ, Newton CC, Thun MJ, et al.** Long-term use of cholesterol-lowering drugs and cancer incidence in a large United States cohort. *Cancer Res* 2011; 71(5): 1763–1771.
37. **Boudreau DM, Onchee Yu, MS, Johnson J.** Statin use and cancer risk: A comprehensive review. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(4): 603–621.
38. **Kuoppala J, Lamminpää A, Pukkala E.** Statins and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2008; 44(15): 2122–2132.
39. **Gauthaman K, Fong CY, Bongso A.** Statins, stem cells, and cancer. *J Cell Biochem* 2009; 106(6): 975–983.

TÉMA: podpůrný prostředek při léčbě rakoviny

Odpovídá: Prof. Dr. Václav Větvicka, Ph.D. - přední světový odborník na glukany, Univerzita v Louisville, Kentucky, USA. Dr. Větvicka je autorem více než 180 publikací, 6 monografií a 5 patentů. Zabývá se studiem rakoviny a vývojem a využitím přírodních imunomodulátorů, především BETAGLUKANU.



Dobrý den pane profesore. Prosím o vysvětlení, co znamená „glukany výrazně snižují negativní účinky spojené s chemoterapií či ozářením“? Mám na mysli často uváděné zvracení, vypadávání vlasů, obočí, apod. Je to myšleno mimo jiné také tímto směrem? Jak výrazně moc lepší to potom tedy je? Děkuji.

Pro lepší vysvětlení je nejdříve nutno vyjasnit, co lze chápat jako „negativní účinky spojené s chemoterapií“. Těmi se v medicíně chápou problémy spojené s toxicitou chemoterapie, která v první řadě poničí buňky kostní dřeně. A s tím jsou potom spojené nejrůznější zdravotní problémy související s poničenou imunitou a krvetvorbou. K tomu se potom přidávají sekundární problémy, od zvracení, únavy, vypadávání vlasů, nechutenství atd. A teď ke glukanu – ten prokazatelně chrání před toxickými účinky chemoterapie tím, že silně podporuje dělení a vznik buněk kostní dřeně. Tím nedochází k jejich razantnímu poklesu a návrat k normálním hodnotám je mnohem rychlejší. Co se těch druhotných problémů týká, je prakticky nemožné podobné věci sledovat na myších, takže detailní studie neexistují. Z ohlasů pacientů, kteří brali glukau při ozařování nebo chemoterapii je ale známé, že příznaky jako vypadávání vlasů byly neporovnatelně slabší.

Mohu brát betaglukan současně při chemo nebo radioterapii? Nemůže to snížit účinek léčby?

Právě naopak. Když pomíneme desítky studií uskutečněných po celém světě, které prokázaly podpůrné účinky glukanu při léčbě rakoviny, glukau má nepochybně pozitivní roli při odstraňování nebo alespoň potlačování negativních účinků, které s sebou nese radioterapie nebo chemoterapie. V obou případech se totiž jedná o stejný jev – tato léčba je prostě a jednoduše zaměřena na jediný cíl – zabít nádorové buňky. A to nastává díky tomu, že chemoterapeutika či ozáření zabíjí rychle se dělící buňky, což jsou především buňky rakovinné. Oba způsoby léčby jsou ale nebezpečné pro všechny typy buněk a léčba prostě sází na to, že je lepší zlikvidovat většinu rakovinných buněk a některé normální buňky nežli nechat buňky rakovinného bujení naživu. Proto jsou při těchto léčbách poškozeny i buňky krvetvorby, které se poměrně rychle dělí. A právě tady účinkuje glukau, který zvyšuje proliferaci buněk v kostní dřeni, takže vlastně opravuje to, co jsme chemoterapií nebo radioterapií poškodili.

Dobrý den, chtěla bych se Vás zeptat, za jak dlouho po prvním užití betaglukanu lze očekávat první efekt? Děkuji mnohokrát.

To záleží na tom, o jaké účinky se zajímáte. Běžné posílení imunitního systému lze prokazatelně vidět zhruba po třech dnech orálního užívání beta glukanu. Pokud se zajímáte o účinky při nějaké chorobě, potom samozřejmě záleží na dávce glukanu, závažnosti onemocnění a také na tom, jestli se glukau začal brát před či po propuknutí choroby.

Dobrý den pane profesore, mám dotaz ohledně současného užívání XELODY při léčbě karcinomu GIT a betaglukanu, zda nemůže dojít k snížení či potlačení účinku výše uvedeného cytostatika, hlavně vzhledem k tomu, že Xeloda je perorální lék nebo případně jaká časová prodleva by měla být mezi užitím Xelody a betaglukanu. Dávkování Xelody je 2x denně půl hod po jídle. Děkuji za odpověď

Xeloda je orálně podávaný lék, který se v těle mění na starý známý 5-fluorouracil, využívaný k léčbě rakoviny nejméně 50 let. Jediná známá negativní interakce je v případě současného užívání warfarinu (Coumadin). V případě současného užívání s glukauem je to právě naopak, glukau byl experimentálně testován společně s 5-fluorouracilem a jeho případné vedlejší účinky úspěšně zmenšoval. Rozhodně tedy glukau nebude účinky Xelody nijak negativě ovlivňovat. Samozřejmě jako u každé léčby platí, že pokud svému lékaři řeknete, že berete současně i glukau, chybu neuděláte.

Další informace můžete získat z 200 dalších zveřejněných otázek a odpovědí v odkazu DOTAZY na stránkách www.betaglukan.cz.

Betaglukan
www.betaglukan.cz, www.gynpharma.cz

Cékální ligace a punkce u miniprasat – metoda studia sepse

¹Robert Gürlich, ²Eva Kieslichová, ²Dušan Merta, ³Michal Kudla, ²Jiří Čáp, ⁴Igor Šplíchal, ⁵Jana Malušková, ²Milan Ročeň

¹Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Chirurgická klinika FNKV

²Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče, Transplantcentrum, IKEM Praha

³Klinika transplantační chirurgie, Transplantcentrum, IKEM Praha

⁴Mikrobiologický ústav AV ČR Praha, Oddělení imunologie a gnotobiologie

⁵Pracoviště klinické a transplantační patologie, Transplantcentrum, IKEM Praha

SOUHRN

Východisko. Sepse je závažné onemocnění zatížené vysokou mortalitou. Experimentální modely sepse na zvířecím modelu patří k základním metodám sledování patofyziologických mechanismů reakce organismu.

Metody a výsledky. Šestnáct dospělých miniprasat se shodnými vstupními parametry bylo rozděleno do dvou skupin. V septické skupině (n = 10) byla vyvolána sepsa metodou cékální ligace a punkce (CLP). Kontrolní skupina (n = 6) podstoupila laparotomii bez CLP. Byly porovnány vybrané klinické a laboratorní parametry a histologické nálezy mezi skupinou se sepsí a kontrolní skupinou.

Výsledky. U všech zvířat s CLP došlo k rozvoji difúzní peritonitidy a septického stavu. Oproti kontrolní skupině byl v septické skupině zaznamenán významný nárůst tělesné teploty, vzestup srdeční frekvence, pro udržení perfuzního tlaku bylo nutné podávání noradrenalinu. Nebyly zaznamenány významné rozdíly ve sledovaných biochemických parametrech (včetně hodnoty CRP) mezi septickou a kontrolní skupinou. Histologické nálezy v septické skupině odpovídaly orgánovým změnám při sepsi, byly nalezeny centrolobulární nekrózy jater, akutní tubulární nekróza ledvin, fibro-purulentní exsudát na serózách, myomalacie v myokardu, edematózní změny plic.

Závěr. Experimentální metoda ligace céka s definovanou velikostí otvoru ve stěně střeva je vhodným modelem pro sledování rozvoje patofyziologických změn organismu při sepsi.

Klíčová slova: sepsa, cékální ligace, experimentální sepsa.

SUMMARY

Gürlich R, Kieslichová E, Merta D, Kudla M, Čáp J, Šplíchal I, Malušková J, Ročeň M. Caecal ligation and puncture in the minipig – a model of sepsis induction

Background. Sepsis belongs among the most serious conditions and animal models of sepsis are the basic tools to investigate the pathophysiological response to this condition.

Material and methods. A total of 16 adult minipigs with identical baseline parameters were randomized into two groups. In the sepsis group (n = 10), sepsis was induced using caecal ligation and puncture (CLP). The control group (n = 6) underwent laparotomy without CLP. Selected clinical and laboratory parameters as well as histological findings between the sepsis and control group were subsequently compared.

Results. All animals undergoing CLP developed diffuse peritonitis and sepsis. Compared to the control group, experimental animals showed significant increase of body temperature and heart rate (while) requiring noradrenaline to maintain their perfusion pressure. No significant differences in the monitored biochemical parameters (including C-reactive protein levels) between the two groups were found. Histological findings in organs of experimental animals were consistent with changes of organs seen in sepsis, i.e., centrilobular liver necroses, acute tubular renal necrosis, serous fibrinopurulent exudate, myocardial malacias, and pulmonary edema.

Conclusion. Experimental caecal ligation with a predefined size of the perforation in the intestinal wall is a suitable model for assessing the pathophysiological changes occurring in the body in sepsis.

Key words: sepsis, caecal ligation, experimental sepsis.

Gu.

Čas Lék čes 2012; 151: 248–253

ÚVOD

Sepsa, těžká sepsa a septický šok je závažným diagnostickým a terapeutickým problémem na jednotkách intenzivní

péče. Sepse je druhou nejčastější nekoronární příčinou smrti na jednotkách intenzivní péče a v posledních dvou desetiletích pozorujeme každoroční nárůst incidence (1). Nitrobřišní sepsa patří k nejzávažnějším stavům na chirurgických odděleních. Pozdní diagnostika a léčba je rozhodujícím klinickým faktorem stále vysoké morbidity a mortality těchto stavů. Septický šok je charakterizován z hlediska reakce organismu imunitní deregulací s organismem nastartovanou mediátorovou „bouří“ vedoucí k mikrovaskulární dysfunkci a konečnému selhání orgánů a smrti organismu (2). Dosaďadní poznatky o mediátorové odpovědi organismu jsou dílčí, a proto je sepsa stále aktuálním tématem základního i klinického výzkumu. Zvířecí modely nitrobřišní sepse patří

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Robert Gürlich, CSc.
Chirurgická klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
e-mail: robert.gurlich@fnkv.cz

k základním nástrojům, na kterých je možné reprodukovatelným způsobem sledovat celý průběh rozvoje nitrobršního zánehu. V současnosti jsou užívány tři modely sepse: modely s podáním exogenních toxinů, modely exogenní bakteriální infekce a modely s narušením bariéry hostitele. V našem článku uvádíme vlastní výsledky na modelu sepse u velkého laboratorního zvířete (miniprase), u něhož byla sepse vyvolána cékální ligací s perforací céka.

Studie byla povolena Komisí na ochranu zvířat proti týrání v IKEM. Experimenty byly prováděny na akreditovaném pracovišti experimentální medicíny IKEM v souladu s platnými evropskými předpisy a předpisy České republiky ohledně chovu a využití pokusných zvířat.

SOUBOR ZVÍŘAT A POUŽITÉ METODY

Zvířata

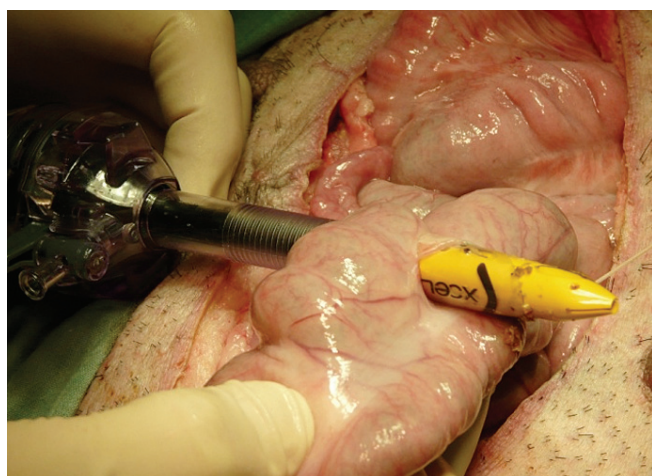
V experimentu bylo užito celkem 19 dospělých miniprasat o průměrné hmotnosti 39,5 kg (medián 37 kg). Dvě zvířata byla užita v přípravné fázi experimentu. Zvířata ve vlastním experimentu byla rozdělena do dvou skupin. V septické skupině (n = 10) byla vyvolána sepse metodou cékální ligace a punkce (CLP). U kontrolní skupiny (n = 6) byla provedena laparotomie bez CLP (sham operace). 1 zvíře bylo vyřazeno pro známky plicní infekce na začátku experimentu. Byly porovnány vybrané klinické a laboratorní parametry a histologické nálezy mezi skupinou se sepsí a kontrolní skupinou.

Přípravná fáze experimentu

Protože úspěšné užití funkčního modelu sepse vyžaduje zkušenosti se zvolenou technikou, které jsou přímo úměrné složitosti postupu, byla technika výkonu včetně monitorace zvolených parametrů vyzkoušena na dvou zvířatech v úvodní části studie. Účelem přípravné fáze bylo ověřit účinnost chirurgické techniky CLP na rozvoj septického stavu. Byly užity dvě varianty modelu CLP, každý z nich vedl k rozvoji peritonitidy a septické reakce. Pro jednoduchou a přesnou reprodukovatelnost modelu byla vybrána alternativa s punkcí céka pomocí trokaru.

Operace

V celkové anestezii byla chirurgicky indukována sterkerální peritonitida provedením CLP. Byla provedena střední laparotomie, podvaz céka v 1/4 délky (5 cm od Bauhinské chlopně). Cévní zásobení bylo přerušeno v rozsahu podva-



Obr. 1. Model CLP: perforace céka trokarem



Obr. 2. Kontaminace dutiny břišní střečním obsahem

zu céka. Před podvazem céka do něj byl vmasírován střeční obsah z colon ascendens. Na antimezenterální straně v oblasti tenie byla provedena bodová perforace céka trokarem, incize byla rozšířena na celkem 3 cm (obr. 1). Dutina břišní byla kontaminována střečním obsahem (obr. 2). Byla zavedena gastrostomie a cystostomie. U kontrolní (sham) skupiny byla provedena pouze laparotomie, gastrostomie a cystostomie.

Anestezie

Zvířata lačnila 12 hodin před výkonem, byly podávány pouze tekutiny. V den operace byla intramuskulárně podána premedikace: ketamin 10 mg/kg (Narketan, Vetoquinol), azaperon 5 mg/kg (Stresnil, Janssen) a atropin 0,1 mg/kg (Atropin, Biotica). Anestezie byla indukována intravenózním podáním propofolu v dávce 2 mg/kg (Propofol 1%, Fresenius) a fentanylu v dávce 100 µg (Fentanil, Torrex) do ušní žíly. Zvířata byla intubována a řízeně ventilována (Servoventilator, Siemens, Sweden, FiO₂ 0,4, PEEP 5 cm H₂O, dechový objem 10 ml/kg). Ventilace byla nastavena s ohledem na cílové arteriální PCO₂ v rozmezí 4,0–5,0 kPa. K relaxaci bylo užito vecuronium (Norcuron, Organon) v úvodní dávce 0,1 mg/kg, dále 0,8 µg/kg/min do konce operace. Anestezie byla vedena intravenózně fentanylem (10 až 15 µg/kg/hod.) a propofolem (6–10 mg/kg/hod.). Byl zaveden katétr (18 G, Braun) do femorální tepny k monitoraci krevního tlaku a odběru vzorků krve, trojcestný centrální žilní katétr (7 Fr, Arrow) do levé jugulární žíly k podávání infuzí a farmak a termodiluční katétr (7 Fr, Arrow) do pulmonální arterie cestou pravé jugulární žíly k měření hemodynamických parametrů a tělesné teploty. Ztráty tekutin byly hrazeny infuzním roztokem v dávce 10 až 15 ml/kg/hod. (Plasmalyte, Baxter).

Pooperační ošetřování

Po uzavření laparotomie byla všechna zvířata dále řízeně ventilována a analgosedována kontinuální infuzí thio-pentalu (5 mg/kg/hod.) a fentanylu (5–10 µg/kg/hod.) až do ukončení experimentu. Byly podávány infuzní roztoky (Plasmalyte 10 ml/kg/hod. v kontinuální infuzi a 6% hydroxyetylškrob 130 kD/0,4, Voluven, Fresenius bolusově). Při poklesu středního arteriálního tlaku (MAP) pod 65 mm Hg nereagujícího na volumoterapii byl nasazen noradrenalin (Noradrenalin, Zentiva) v kontinuální infuzi. Tělesná teplota byla ovlivňována chlazením a ohříváním s cílovými hodnotami 37–39 °C. Glykémie byla udržována v rozmezí 4,0 až 7,0 mmol/l infuzí 20% glukózy.

Experiment byl u skupiny zvířat se sepsí ukončen po nástupu septického šoku, minimálně 24 hodin po výkonu,

u kontrolní skupiny po 24 hodinách po operaci. Na konci experimentu byla provedena revize dutiny břišní s odběrem vzorků tkání. Zvířata byla poté utracena podáním bolusu anestetik.

Monitorace

Byly monitorovány vybrané parametry (Marquette, USA): elektrokardiogram, střední arteriální tlak (MAP), centrální žilní tlak (CVP), tělesná teplota, saturace kyslíku v periferní krvi. Byl zaznamenáván srdeční výdej (CO) a tlak v zaklínění (PCWP) a počítán srdeční index (CI) a indexovaná systémová vaskulární rezistence (SVRI). Měření byla prováděna na začátku experimentu (čas T0), na konci operace (čas T1), dále po 8 hodinách (T8), po 16 hodinách (T16) a po 24 hodinách (T24) po výkonu.

Odběry a hodnocení vzorků krve, plazmy a histologického materiálu

Na začátku experimentu a dále v 6hodinových intervalech po operaci byly odebírány vzorky arteriální krve k biochemickému vyšetření (urea, kreatinin, AST, ALT, bilirubin, ALP, GMT), stanoven počet leukocytů a protrombinový čas. Po úvodu do anestezie, po 1 hodině po operaci a dále vždy po 3 hodinách byly odebírány vzorky arteriální krve k analýze plazmatické koncentrace C-reaktivního proteinu (CRP); TA 901 (Tridelta Development Ltd.) – porcine C-reactive protein assay).

Na konci experimentu byly odebrány vzorky krve k mikrobiologickému vyšetření.

Histologická analýza

Biopsie z jater, ledviny, sleziny, tlustého střeva byla odebrána po laparotomii a revizi dutiny břišní a následně před ukončením experimentu. Při ukončení pokusu byla navíc odebrána biopsie ze srdce a plic. Tkáně byly fixovány v 10% pufovaném formolu a zality do parafínu. Tkáně zalité do parafínu byly nakrájeny na 3–4 μm silné řezy a nabarveny hematoxilin-eosinem, Sirius-red s elastikou, PAS a Gramovým barvením. Řezy byly vyhodnoceny na mikroskopu Olympus BX41.

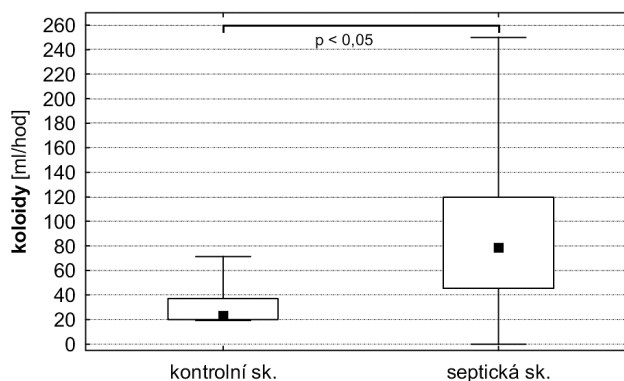
Statistické zpracování

Data byla zpracována programem Statistica verze 8 (StatSoft). Číselné hodnoty jsou uváděny ve tvaru průměr \pm směrodatná odchylka. Ke srovnání septické a kontrolní skupiny byl použit neparametrický Mannův-Whitneyův test.

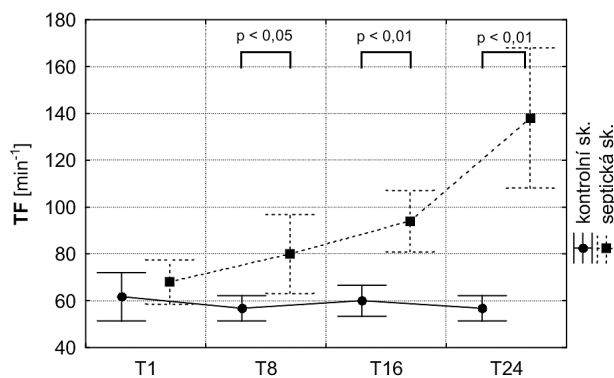
VÝSLEDKY

Na začátku experimentu nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami ve sledovaných klinických a laboratorních parametrech, nelišily se ani histologické nálezy, které odpovídaly obrazu normálních tkání.

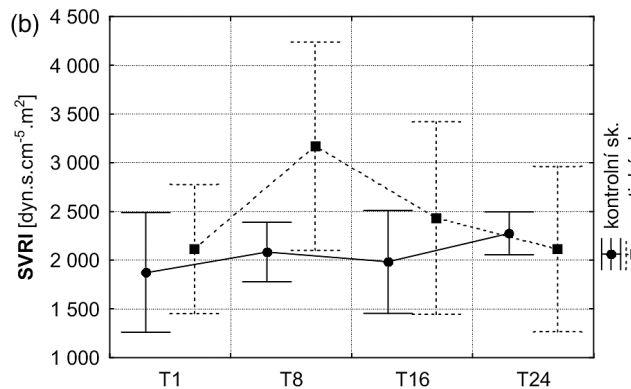
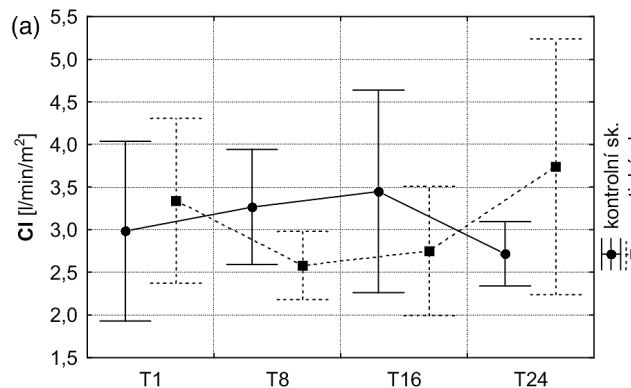
V pooperačním období byla kontrolní skupina hemodynamicky stabilní, ve srovnání se skupinou septickou vykazovala významně nižší spotřebu koloidních roztoků (graf 1). (Pozn.: Vzhledem k tomu, že mezi hodnotami naměřenými v čase T0 a T1 nebyly u jednotlivých zvířat zachyceny rozdíly, je v grafech 1 až 4 znázorněn pouze čas T1). U žádného zvířete v kontrolní skupině nebylo nutné podávání noradrenalinu k udržení perfuzního tlaku. Naopak u všech zvířat s vyvolanou nitrobřišní sepsí pomocí CLP byl v rozmezí 15–36 hodin od operace vyvolán septický šok s febrilní reakcí, tachykardií a hypotenzí vyžadující kontinuální přívod noradrenalinu k udržení MAP na hodnotě nad 65 mm Hg. Průměrná dávka noradrenalinu u septických zvířat byla $0,7 \pm 0,6 \mu\text{m/kg/min}$.



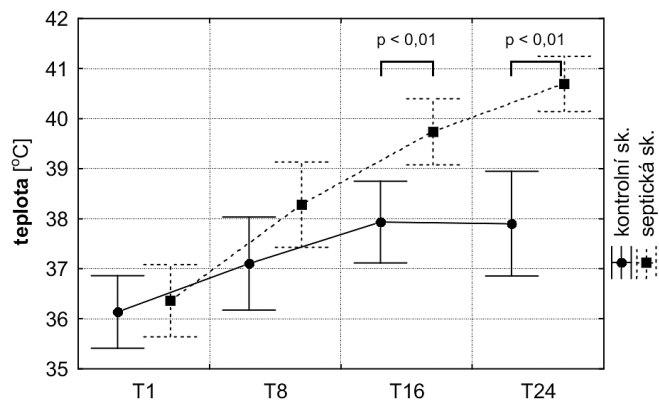
Graf 1. Srovnání průměrné spotřeby koloidů mezi skupinou septických ($88,0 \pm 69,0 \text{ ml/hod.}$) a kontrolních zvířat ($32,3 \pm 20,3 \text{ ml/hod.}$) ($p = 0,04$)



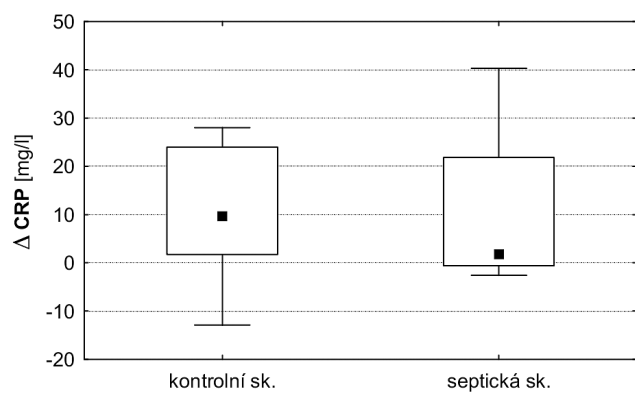
Graf 2. Tepová frekvence ve skupině septických a kontrolních zvířat v časovém průběhu



Graf 3. Srdeční index (a) a indexovaná systémová vaskulární rezistence (b) v průběhu experimentu u septických a kontrolních zvířat



Graf 4. Průměrná tělesná teplota v kontrolní a septické skupině v časovém průběhu



Graf 5. Porovnání rozdílu CRP mezi hodnotami na začátku a na konci experimentu (delta CRP) u zvířat septické a kontrolní skupiny

Tepová frekvence u zvířat septické skupiny oproti zvířatům kontrolní skupiny v průběhu sledování významně stoupla (graf 2).

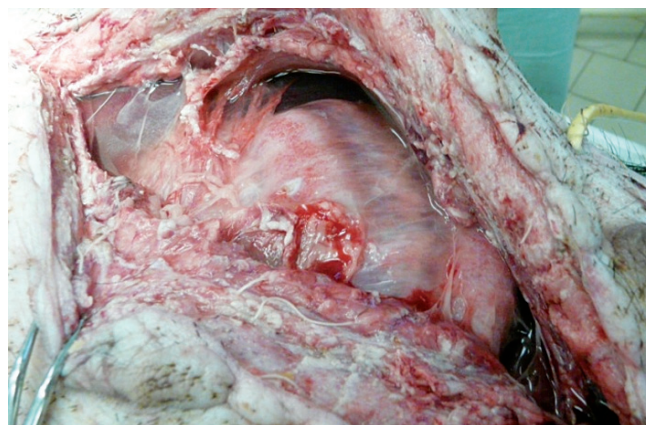
Rozdíly v hodnotách indexovaného srdečního výdeje a v hodnotách indexované systémové vaskulární rezistence nedosahovaly v jednotlivých časech statistické významnosti (graf 3).

Byl zaznamenán významný rozdíl v tělesné teplotě mezi oběma skupinami v pooperačním průběhu. Průměrná tělesná teplota zvířat kontrolní skupiny se významně neměnila, naopak u septické skupiny vystoupala na $40,8 \pm 0,96$ °C (graf 4).

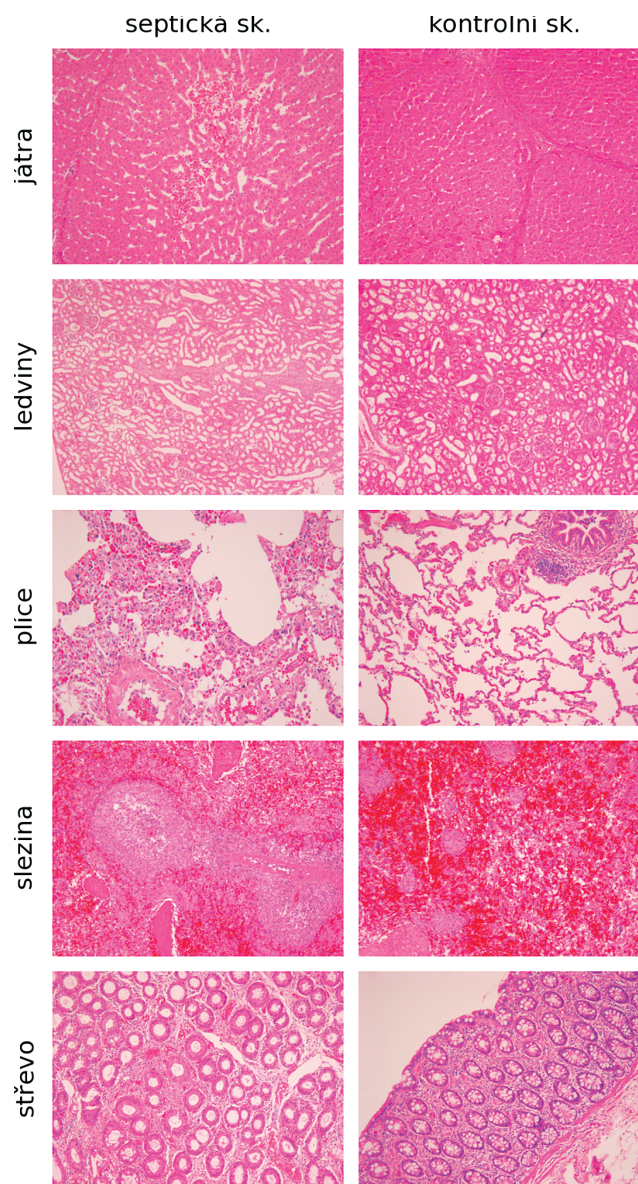
Sérové koncentrace ALT, AST, bilirubinu, GMT, ALP, urey a kreatininu ani hodnoty protrombinového času se v průběhu experimentu významně nelišily mezi oběma skupinami. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami v hladinách laktátu v arteriální krvi. V kontrolní skupině byla úvodní průměrná hodnota laktátu $2,4 \pm 1,9$ mmol/l, v septické skupině $3,6 \pm 1,5$ mmol/l ($p = 0,44$). Na konci experimentu dosahovaly průměrné hodnoty laktátu u kontrolních zvířat $1,0 \pm 0,2$ mmol/l a u zvířat se sepsí $1,9 \pm 0,7$ mmol/l ($p = 0,49$), rozdíl mezi změnou hodnot laktátu na začátku a na konci experimentu nedosahoval při porovnání mezi skupinami statistické významnosti ($p = 0,62$).

Úvodní průměrný počet leukocytů byl v kontrolní skupině $9,2 \pm 4,9 \times 10^9/l$, ve skupině septické $8,4 \pm 5,1 \times 10^9/l$, rozdíl nebyl statisticky významný ($p = 0,32$). Počet leukocytů se v kontrolní skupině v časovém průběhu neměnil ($7,3 \pm 3,7 \times 10^9/l$), u septických zvířat došlo k rozvoji leukopenie ($3,5 \pm 3,2 \times 10^9/l$), rozdíl mezi oběma skupinami na konci experimentu ale nebyl statisticky významný ($p = 0,69$).

Nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly mezi oběma skupinami v rozdílu hodnot CRP (delta CRP) na začátku a na konci experimentu ($p = 0,67$) (graf 5).



Obr. 3. Obraz peritonitidy v septické skupině



Obr. 4. Histologické nálezy v orgánech na konci experimentu u skupiny septických a kontrolních zvířat

V hemokulturách septických zvířat byla na konci experimentu prokázána směs střevních bakterií (*Escherichia coli*, *Enterococcus species*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Burgholderia cepacia*, *Acinetobacter species*, *Enterobacter cloacae*, stafylokoky).

Na konci experimentu byla u všech miniprasat s CLP oproti kontrolní skupině nalezena peritonitida s přítomností séropurulentního sekretu v dutině břišní, na céku byly známky ischemické nekrózy (obr. 3).

Histologický obraz vzorků odebraných orgánů byl na začátku experimentu u obou skupin fyziologický. Na konci experimentu byly ve všech vzorcích v septické skupině oproti skupině kontrolní popsány změny odpovídající vlivu sepse: centrolobulární nekrózy jater, akutní tubulární nekróza a zvýšená perfuze ledvin, edém a fibro-purulentní exsudát na serózách, v myokardu byly přítomny myomalacie a na plicích edém (obr. 4).

DISKUZE

Sepse stále patří mezi nejzávažnější akutní stavy v medicíně. Pozdní diagnostika výrazně zhoršuje výsledky léčby. Rozpoznání dynamiky patofyziologických změn je jedinou možností, která vede k časné diagnostice s následnou cílenou léčbou. Výzkum změn při sepsi v humánní medicíně je složitý z mnoha důvodů metodologických. U zvířecích modelů sepse můžeme řadu těchto faktorů odstranit. Proto se tento model stává homogenním, opakovatelným a lépe reprodukovatelným. Na druhou stranu není přesně převoditelný do humánní medicíny (3).

V současnosti jsou užívány tři experimentální zvířecí modely sepse – model přijetí exogenního toxinu, model exogenní bakteriální infekce a model porušení hostitelských bariér. Žádný z těchto modelů není optimální; každý z těchto modelů má výhody, ale i nevýhody ve srovnání s přirozeným rozvojem sepse.

Model s požitím endotoxemie

V roce 1940 Andre Boivin první izoloval endotoxin z Gram negativních bakterií. Bordon a Hall později popsali, že právě endotoxin indukuje lidský ekotoxický šok (4). V současnosti je lipopolysacharid (LPS) nejčastěji užívaný endotoxin k vyvolání experimentální sepse.

Model sepse způsobený endotoxemií je poměrně jednoduchý a dobře sledovatelný model. Na druhou stranu v podrobnostech tento model není totožný se septickým stavem. Hemodynamické změny po aplikaci LPS u lidí nejsou identické změnám pozorovatelným v sepsi (5). Hemodynamické změny v endotoxemickém modelu plně nenapodobují změny u septických pacientů, zejména není jasně vyjádřena hyperdynamická a hypodynamická fáze (6).

Exogenní infekční model

Infekce způsobená exogenními bakteriemi má řadu nevýhod. Mezi hlavní nevýhody patří přesné stanovení letální dávky bakterií. Signifikanční rozdíly byly nalezeny v mediátorové odpovědi organismu v závislosti na bakteriální zátěži (7). Cytokinovou odpověď modifikuje i infikovaný kompartment (krevní řečiště – peritoneální dutina). Proto je v současnosti tento model využíván zejména ke studiu hostitelské odpovědi na přesně známý patogen v daném tělesném kompartmentu.

Model porušené hostitelské bariéry

Tento model využívá hostitelskou fyziologickou smíšenou bakteriální flóru jako infekční inzult při uměle navozené poruše přirozené bariéry. Nejčastější model je model ligace céka s incizí (CLP) a model využívající založený stent do vzestupného tračníku (CASP).

Model ligace céka

Prvně byl popsán v roce 1980 Irshadem Chaudrym v publikaci Wichtermanna (8) jako model ligace céka bez

poranění stěny střeva u myši. Následně byl tento model doplněn punkcí stěny střeva, kdy otvorem ve stěně střeva byl zajištěn průnik bakterií do peritoneální dutiny. Tento model napodobuje klinický průběh u perforované apendicitidy nebo divertikulitidy. Byl považován za „zlatý standard“ pro studium časné fáze sepse. Výhodou tohoto modelu je snadná reprodukovatelnost, relativní ekonomická dosažitelnost a možnost použití na malých i velkých zvířatech. Mezi nevýhody tohoto způsobu vyvolání sepse je uváděna schopnost organismu ohraničovat infekční fokus, a tvoří tak abscesová ložiska bez vývoje generalizovaného septického stavu.

Model CASP – založení stentu do vzestupného tračníku

Ve srovnání s předchozím modelem literatura uvádí, že přes zavedený stent do vzestupného tračníku nepřetržitě proniká infekční obsah do peritoneální dutiny a minimální možnost vytvoření abscesového ložiska (9).

V našem experimentu jsme využili model ligace céka s definovanou velikostí umělého otvoru v céku. Tento model jsme si vybrali jako stav, který se nejvíce blíží patologickým stavům v humánní medicíně (perforace slepého střeva, perforace divertikulitidy). Punkční porušení celistvosti stěny střeva jsme nahradili perforací céka trokarem 12 mm v průměru. Tím jsme umožnili i standardizaci velikosti perforačního otvoru.

Ze sledovaných klinických ukazatelů sepse se srdeční výdej a systémová vaskulární rezistence mezi oběma skupinami významně nelišily, dle protokolu byla snaha o udržení středního arteriálního tlaku, srdečního výdeje a vaskulární rezistence v rozmezí cílových hodnot podáváním koloidních roztoků a noradrenalinu.

Přes prokazatelný rozvoj sepse nedošlo k významné elevaci hodnot laktátu v arteriální krvi, zřejmě díky časné tekutinové resuscitaci septických zvířat.

Nedošlo k významným změnám biochemických parametrů u septických zvířat v průběhu sledování. Nedošlo ani k významné elevaci CRP u zvířat septické skupiny. Toto zjištění je možné vysvětlit tím, že délka experimentu (minimálně 24 hodin) nebyla pro rozvoj těchto změn dostatečná.

Opakovaně bylo prokázáno, že prokalcitonin je lepším prediktorem bakteriální sepse než CRP. Specifické diagnostické kity pro stanovení prokalcitoninu u prasat ale nejsou k dispozici (10).

ZÁVĚR

V naší experimentální sestavě jsme prokázali, že metoda ligace céka s definovanou velikostí otvoru ve stěně střeva je možným modelem septického stavu. U všech experimentálních zvířat s CPL došlo k rozvoji difuzní peritonitidy, bez známek tvorby abscesového ložiska a s postupným rozvojem sepse. Proto považujeme tento model jako optimální pro další studium rozvoje septického stavu na experimentálních zvířatech.

Zkratky

ALP	– alkalická fosfatáza
ALT	– alaninaminotransferáza
AST	– aspartátaminotransferáza
CASP	– založení stentu do vzestupného tračníku
CI	– srdeční index
CLP	– cecální ligace a punkce
CO	– srdeční výdej
CRP	– C-reaktivní protein
CVP	– centrální žilní tlak
GMT	– gama-glutamyltransferáza
LPS	– lipopolysacharid
MAP	– střední arteriální tlak
PCWP	– tlak v zaklínění
SVRI	– systémová vaskulární rezistence indexovaná

LITERATURA

1. **Angus DC, et al.** Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303.
2. **Dellinger PD, et al.** for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: *Crit Care Med* 2008; 36: 296–327.
3. **Rittirsch D et al.** The disconnect between animal models of sepsis and human sepsis. *Leukoc Biol* 2007; 81: 137–143.
4. **Borden CW, et al.** Fatal transfusion reactions from massive bacterial contamination of blood. *N Engl J Med* 1951; 245: 760–765.
5. **Meng G, et al.** Antagonistic antibody prevents toll-like receptor 2-driven lethal shock-like syndromes. *Clin Invest.* 2004; 113: 1473–1481.
6. **Riedemann NC, et al.** The enigma of sepsis. *J Clin Invest* 2003; 112: 460–467.
7. **Deitch EA.** Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned. *Shock* 1998; 9: 1–11.
8. **Wichterman KA, et al.** Sepsis and septic shock: a review of laboratory models and a proposal. *J Surg Res* 1980; 29: 189–201.
9. **Conn PM.** Sourcebook of models for biomedical research. Totowa, New Jersey: Humana Press 2008.
10. **Simon L, et al.** Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 15: 206–217.

Podpořeno grantem IGA NS10556-3/2009 MZ ČR.

ZPRÁVY Plánované akce odborných složek ČLS JEP

ČERVEN

1. až 3. 6. 2012

Setkání školitelů – akreditovaných pracovišť v oboru praktické lékařství pro děti a dorost

Místo konání: Praha

Pořadatel: OSPDL ČLS JEP

5. 6. 2012

20 let sublingvální alergenové imunoterapie

Místo: Praha

Pořadatel: Česká společnost alergologie a klinické imunologie ČLS JEP

7. 6. 2012

Patologické nálezy v močovém sedimentu a diferenciální diagnostika proteinurie a hematurie

Místo: Strakonice

Pořadatel: Spolek lékařů Strakonice ČLS JEP

8. až 9. 6. 2012

Alergie začíná v dětství

Místo: Telč, Krahulčí

Pořadatel: Česká společnost alergologie a klinické imunologie ČLS JEP

11. 6. 2012

Parazitární onemocnění kůže a vlasů u dětí

Místo: Obříství, okr. Mělník

Pořadatel: Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP

13. 6. 2012

XXV. kongres ČLS JEP „Pohlavně přenosné nemoci: historie, současnost, perspektivy“

Místo konání: Praha

Pořadatel: Předsednictvo ČLS JEP + ČGPS, ČUS, SIL, ČDS, SVL, OSPDL

13. 6. 2012

Odchylky vývoje sexuality dětí a dospívajících, Krátkodobá a dlouhodobá sexuální atraktivita mužů a žen

Místo: Srby, Kongresové centrum ASTRA

Pořadatel: Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP

13. 6. 2012

Odchylky vývoje sexuality dětí a dospívajících, Krátkodobá a dlouhodobá sexuální atraktivita mužů a žen

Místo: Srby, Kongresové centrum ASTRA

Pořadatel: Pod záštitou ČLS JEP a ČLK OSPDL ve spolupráci se SPLDD ČR Kladno

14. 6. 2012

Současné a nové trendy v ortopedii

Místo: Ostrava

Pořadatel: Spolek lékařů Ostrava

21. 6. 2012

Večer infekčního oddělení a ATB střediska

Místo: Liberec

Pořadatel: SL ČLS JEP v Liberci

ČERVENEC

5. 7. 2012

Enterohemoragická E. coli

Místo: Praha, Lékařský dům

Pořadatel: SEM ČLS JEP, SIL ČLS JEP

ŘÍJEN

1. až 5. 10. 2012

Pokračovací kurz hypnózy pro lékaře a klinické psychology

Místo: Kroměříž

Pořadatel: Sekce pro hypnózu Psychiatrické společnosti ČLS a Sekce pro hypnózu České psychoterapeutické společnosti ČLS D

Lékař a svoboda svědomí

Marta Munzarová

SOUHRN

V dnešní bioetické aréně se setkáváme s idejemi, popírajícími právo lékařů na svobodu svědomí. To je útok na mravnost samotnou. Je tudíž urgentní pokusit se nastínit základní povědomí, týkající se svědomí, a uvědomit si, že znásilňování svědomí vede k jeho zhroucení. Text se zabývá Sokratovým daimonion a jeho přesvědčením o objektivní pravdě, stejně tak jako analogickým smýšlením významných filozofů a teologů v tomto kontextu: Každý člověk je schopen rozpoznat dobro a zlo, základní poznání společné pravdy existuje v srdci každého. Pocit viny a schopnost rozpoznat vinu by neměly být potlačovány – umlčení svědomí je největší tragedií člověka. Je zcela jasné, že lékař nemusí vyhovovat každému destruktivnímu přání nemocného. Jeho vlastní svědomí a jeho integrita a také skutečnost, že lékař by měl být člověkem bezúhonným, je v tomto případě mnohem důležitější než respekt k autonomii nemocného. Zabíjení nemocných (eutanázie) slouží jako příklad postupného matení a umlčování svědomí. Důležitost svědomí a právo lékaře jednat dle vlastního svědomí jsou zdůrazněny v řadě mezinárodních dokumentů; relevantní citace jsou v textu uvedeny.

Klíčová slova: svědomí, pravda, eutanázie, autonomie, výhrada svědomí.

SUMMARY

Munzarová M. Physician and freedom of conscience

In the arena of bioethics we can find the ideas trying to deny the right to freedom of conscience to physicians. This is an attack upon morality itself. It is therefore urgent to outline the basic knowledge dealing with conscience and to be aware of the fact that violation of conscience leads to breakdown of conscience. The present article deals with Socrates' daimonion and his conviction of objective truth as well as with other similar thoughts of great philosophers and theologians in this context: everybody is able to recognize good and evil, some basic knowledge of the common truth exists in the heart of everyone. The feeling of guilt and the capacity to recognize guilt should not be suppressed: the silence of conscience is the greatest tragedy of man. It is quite clear, that the doctor should not agree with the patient's every wish, no matter how destructive it is. His own conscience and personal integrity as well as the fact, that the doctor should be the person of integrity, is a more fundamental notion than the respect to autonomy of the patient. Being engaged in killing [euthanasia] serves as an example of bewildering and silencing of conscience. The right to and the importance of physician's freedom of conscience are emphasized in many international documents; the relevant quotations are presented in the text.

Key words: conscience, truth, euthanasia, autonomy, conscientious objection.

Mu.

Čas Léč čes 2012; 151: 254–256

LÉKAŘ A SVOBODA SVĚDOMÍ

V červnu 2011 schválili představitelé lékařských komor Evropskou chartu lékařské etiky (1). Jednání se uskutečnilo na řeckém ostrově Kos, v rodišti Hippokratů, a je velmi potěšitelné, že z dokumentu vyzařuje neporušený hippokratovský étos, bez něhož by lékařství přestalo být tím, čím být má – závazkem mravním. Zaměřme se v naší úvaze na otázku svědomí, jemuž je v dokumentu explicitně věnován poslední bod (*princip 15*):

Lékař vykonává své povolání v souladu se svým svědomím a s respektem k důstojnosti vlastní i ostatních, a to vždy zcela nezávisle a svobodně.

Obsah pojmu svědomí a jeho historie je předmětem dlouhých filozofických a teologických traktátů a jeho význam donedávna nikdo nezpochyboval (2, 3). V poslední době jsme však svědky určitých novinek v oblasti bioetiky, které nejsou ani zdaleka tak příznivě nakloněny respektu ke svědomí lékaře, jako je tomu v uvedené chartě. Je proto nutné mít

v problematice jasno a umět obhájit veledůležitou roli svědomí toho, jemuž se nemocní svěřují ve své nouzi a jemuž věří. Člověk, který má mimořádné privilegium – může pomáhat těm, kteří trpí, se nesmí nechat pomýlit těmi, kteří význam svědomí popírají a/nebo dokonce s úsměšky zpochybňují jeho existenci. I propojení svědomí člověka s jeho důstojností („vlastní i ostatních“) je zcela patřičné.

Významný bioetik, profesor na Univerzitě v Oxfordu, povolal nedávno mohutné pobouření v lékařském světě (4); domnívá se, že pokud někdo není připraven uskutečnit legálně povolenou, účinnou a dobročinnou péči kvůli konfliktu se svými zastávanými mravními hodnotami, pak by neměl být lékařem (termín „péče“ rozebereme níže v kontextu eutanázie); a pokud by lékař odmítl provést tuto péči vzhledem k výhradám svědomí, měla by mu být odňata lékařská licence a měl by být potrestán i jinými legálními mechanismy. Z textu navíc vyplývá, že autor přisuzuje hodnotu svědomí pouze lidem religiózním, a pravděpodobně se domnívá, že lidé sekulárně myslící svědomí nemají (což lze nepochybně vnímat jako urážku těch druhých). Je velice poučné pročíst si dlouhé desítky rychlých odpovědí na tento článek z pera rozčilených lékařů (5). Někteří zvažují, jak je možné, že někdo, kdo učí etiku, upřednostňuje zákon před etikou a domnívá se, že zákon je vždy dobrý; mnozí v tomto ohledu připomínají nacismus. Jeden ze čtenářů dokonce po přečtení článku vystoupil z Britské lékařské asociace a vypověděl předplatné jejího časopisu (BMJ), který článek uveřejnil. Mezi pisateli panuje téměř sto procentní shoda

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Marta Munzarová, CSc.
emeritní profesorka LF MU
Heinrichova 25, 602 00 Brno
e-mail: mmunzar@med.muni.cz

v tom, že to jsou právě mravní hodnoty a tříbené svědomí jednotlivých lékařů, které zaručují nemocným bezpečí a jistotu (uvedená diskuze přiblížena i v publikaci – 6).

Svědomí není výmyslem teologů. **Sokrates** před soudci (odsouzen k smrti v roce 399 před Kristem) prohlašuje: „Po všechn dřívější čas se ve mně ozýval obvyklý můj věstec-ký hlas velmi zhusta a odporoval mi i při pouhých malič-kostech, kdykoliv jsem hodlal v něčem jednat nesprávně.“ (7). Onen božský hlas (daimonion) jej přesvědčoval o existenci objektivní pravdy: naše jednání a naše představy jsou správné tehdy, jsou-li v souladu s pravdou. Na Sokrata odkazují mnozí myslitelé, kteří se s ním v tomto směru zcela ztotožňují. Uvedme alespoň dva z nich.

Emanuel Rádl ve svém „filozofickém odkazu“ – Útěše z filozofie (8 – dílo sepsal zcela v osamění v průběhu sedmi-leté těžké choroby a dokončil je krátce před smrtí v roce 1942) konfrontuje myšlení Sokrata s myšlením těch, kteří podřývali víru v morální zákon a kteří se domnívali, že lidé uznávají mravnost proto, že poznávají její prospěšnost. „Sokrates také nepopíral souvislost morálnosti se společen-skými názory; ale neuznával, že by přírodnost, vlohy, vro-zené nadání, společenský prospěch byly vlastním zdrojem morálnosti. Proti takovým názorům stál na tom, že morál-nost (to jest na příklad spravedlnost, čest, pravda a tak dá-le) jistojistě jsou; jsou dříve, než je lidé formulují. Proto učil (a to je největší věc v jeho učení), že pravda je dříve, než jsme se narodili, že její vládu jen objevujeme“. ...“Když jsem nahlédl Sokratovu myšlenku, že pravdu lidem nemůžeme sdělit, nýbrž že můžeme z mysli jiných lidí jen vyvinout vě-dění, které nerozvinuté už předem mají, pochopil jsem tak-é odpor Sokratův k sofistům, kteří chtěli filosofii učít. Sofi-sté...připomínají novou dobu filosofie, která přetrhala tradici s antikou a jejíž následky, především relativismus, se staly morem pro naši dobu. ...Sokrates je naším pravým učí-telem metafysiky a bude jednou záchranou pro svět, který utonul v sofistice.“ ...“Hlavní věcí je učení Sokratovo, že je jen jedna pravda, jedna čest, jedna spravedlnost, jedno roz-umné jednání.“

Josef Ratzinger ve svých četných úvahách týkajících se vztahu pravdy a svědomí zvažuje mnohé naprosto stejným způsobem jako Rádl. Ono Sokratovo Rádlm popsané „ne-rozvinuté vědění, které už lidé mají“ nazývá Ratzinger poj-mem anamnesis: „První, tak říkajíc ontologická vrstva fe-nomenou svědomí spočívá v tom, že je v nás něco jako praupamatování na to, co je dobré a pravdivé (obojí je iden-tické).“ Svědomí pokládá za „okno, které otevírá člověku průhled ke společné pravdě, nás všechny zakládající a ne-soucí...“ A střet mezi Sokratem a sofisty vnímá jako „rozdíl mezi dvěma základními pozicemi: mezi důvěrou v lidskou schopnost pravdy na jedné straně a na druhé straně ná-hledem na svět, v němž člověk sám sobě utváří měřítko.“ Upozorňuje také na podobnost s dobou dnešní, kdy se mno-zí snaží určovat svá vlastní měřítko a neuznávají existenci „opravdového svědomí, totiž spolu-vědomí s pravdou“ (con-scientia, scio cum). „Známku člověka jako člověka je to, že se neptá po tom, co může, ale po tom, co má učinit, a že se otevírá hlasu pravdy a jejímu nároku.“ (9). Ratzinger v té-to souvislosti nerozlišuje mezi lidmi dle jejich víry (nebo ne-víry) a zmiňuje i „pohanské světce“, kteří byli v každé době a kteří existují dosud. Hlas pravdy je společný lidem růz-ného smýšlení; srdce každého člověka (byť někdy s obtí-žemi a jen ve fragmentech) má schopnost rozpoznávat to-též dobro a tutéž pravdu, která má závazný charakter. Každý člověk si může zachovat svoji celistvost a integritu – „orgánem“ uvedeného je právě svědomí (10).

Připustíme-li, v souladu s vlastní zkušeností, že každý máme schopnost vnímat onen vnitřní hlas, který nás nabá-dá vyhnout se zlému, pak je velmi důležité tento hlas ne-přehlušovat, neobelhávat a neumlčovat. V tomto směru nám mohou pomoci i úvahy **Dietricha Bonhoeffera**, který byl mučedníkem svědomí (jako účastník konspirační odbojové skupiny byl popraven nacisty 9. dubna 1945). Ve svých zva-

žováních z roku 1943 poukazuje na to, že tehdy – „Velká maškaráda zla promíchala všechny etické pojmy. Fakt, že zlo vystupuje jako světlo, dobrodiní, dějinná nutnost, sociální spravedlnost, zásadně mate každého, kdo vyrostl ve světě našich tradičních etických pojmů...“ Popisuje, jak „nesčeta-ná i svůdná přestrojení, v nichž se k člověku zlo přibližuje, činí jeho svědomí úzkostným a nejistým, až se konečně spo-kojí s tím, že má místo dobrého svědomí svědomí ukonejš-ené; až zkrátka své vlastní svědomí začne obelhávat...“ (11). (Bonhoeffer měl v úmyslu vydat i velké dílo – Etiku. Dí-ky jeho osudu se však podařilo zachránit jen soubor oddí-lů, ukončených i neukončených. I v těchto textech se zabý-vá otázkou svědomí, které vnímá jako „znamení roztržky člověka se sebou samým“ (12)).

Vrátíme-li se k etice lékařské, pak lze vše uvedené de-monstrovat na příkladu eutanázie. V lékařství od nepaměti platí naprosto jednoznačná a nepřekročitelná zásada, s níž se snad každý ztotožňuje: o nemocného je třeba pečovat do jeho posledního vydechnutí a nelze jej zabít; zabíjení za žádných okolností nemůže být součástí péče. Všichni pře-ce víme, že zabíjet je zlo, které protičečí posláním lékařství. Jak je tedy možné, že někteří lékaři v Nizozemsku a v Bel-gii své nemocné zabíjejí? (Pro účel tohoto zamyšlení nelze rozebírat celou dnešní problematiku eutanázie a její sou-časné praxe, ta si zaslouží samostatné pojednání. Zde zmí-níme jen několik poznámek v souvislosti se svědomím.)

V zákonech těchto zemí je eutanázie definována jako „úmýslné ukončení života člověka, na jeho vlastní žádost, lékařem“. Již termín ukončení života je jakýmsi eufemismem (zabíjení je až příliš drastický pojem, ten by nás mohl po-strašit – ukončení zní lépe). Dalším eufemismem je v této souvislosti sám pojem eutanázie (= dobrá smrt). Věříme snad tomu, že žádat o zabití a být zabit v situaci různých úzkostí a strachů, v pocitech ztráty důstojnosti, ztráty smys-lu života, v pocitech bytí na obtíž ostatním, v pocitech opuš-těnosti a osamělosti atd. (to jsou nejčastěji uváděné důvo-dy žádostí nemocných o zabití) je smrt dobrá? A věříme snad tomu, že nemocný je v této situaci skutečně schopen zcela autonomně rozhodovat o svém bytí či nebytí? A při-tom hlavním argumentem pro eutanázii je zde údajný re-spekt k autonomii nemocného. Avšak hlavním, nesmírně zá-važným a lživým pojetím je, že eutanázie je dnes ve zmíněných zemích zahrnována „do péče na konci života“. Holanďané jsou hrdí na to, „že Nizozemsko je první zemí, v níž široce pojatý výzkum poskytl vhled do praktik eutaná-zie... A že tyto studie měly velký vliv na ...politické rozho-dování a na další rozvoj péče na konci života“ (13). V Bel-gii dokonce došlo i k prolnutí paliativní péče s eutanázií pod společný název „integrální paliativní péče“, jelikož prý obě tyto aktivity „jsou podloženy etickými hodnotami: autonomií nemocného, dobřečiněním a neškozením“ (14).

Jak je patrné – k lékařům se zlo přibližuje pod nesčetný-mi i svůdnými přestrojeními; jejich svědomí je jistě zprvu na-bádá, že by zabíjet neměli, sami sebe však začnou obe-lhávat a vlastní – teď již bludné – svědomí konejšit. Pomocí různých matení obsahu pojmů a dalších obelháváním sebe sama se jim snad časem podaří hlas svědomí umlčet úpl-ně. Dnes již si asi někteří na zabíjení zvykli a činí tak „s čistým svědomím“. Avšak oněmění svědomí vede k odlid-štění. Žijí pravděpodobně v představě, že přece „uskuteč-ňují pouze legálně povolenou, účinnou a dobročinnou pé-či“ a „konflikt se svými zastávanými mravními hodnotami“ již překonali (viz výše uvedené výroky Juliana Savulescu – 4). Vrcholem lékařsko-etické parodie by bylo, kdyby se začali zaštitřovat právem jednat dle svého vlastního svědomí.

Tito lékaři asi nemají ani tušení o tom, že již nejstarší heb-rejsky psaný lékařský rukopis uzavírá přísaha, kterou sklá-dali studenti při přebírání diplomů; v ní je obsažen i důraz-ný návod: „a nebudete nazývat dobro zlem a zlo dobrem“ (15). Bez dodržování této zásady pak není divu, že i v kon-textu eutanázie se naplňuje ono Bonhoefferovo – „velká maškaráda zla promíchala všechny etické pojmy. Zlo vy-

stupuje jako světlo, dobrodiní...“ Dnes by nám všem jistě Bonhoeffer znovu připomenul: „Moudrý člověk rozeznává v bohatství konkrétního života a v jeho možnostech zároveň nepřekročitelné meze, které jsou všemu počínání uloženy trvale platnými zákony lidského soužití, a na základě tohoto poznání jedná moudrý dobře, resp. dobrý moudře.“ (11).

Na tomto místě je vhodné velmi ocenit moudrost Světové lékařské asociace (World Medical Association, WMA). Ta vystupuje vždy zcela jednoznačně jak proti eutanázii, tak i na obranu práv lékařů jednat podle svého svědomí. Lze například zmínit vyjádření WMA (jako odpověď na zprávu, že Etický kodex belgických lékařů by mohl být změněn ve smyslu vyžadování účasti při eutanázii, byť jenom tím, že by pacient byl předán jinému lékaři, který by byl ochoten provést eutanazii) z května 2003: „1. Etické hodnoty a legální principy mají obvykle úzký vztah, ale etické principy převažují nad legálními povinnostmi. V některých případech zákon nařizuje neetické chování. Skutečnost, že lékař jednal v souladu se zákonem nutně neznamená, že lékař jednal eticky. 2. Je-li zákon v konfliktu s lékařskou etikou, pak by lékaři měli usilovat o to, aby byl zákon změněn. V situaci takového konfliktu etické odpovědnosti převládá.“ Důležitost svědomí je připomínána i v mnoha jiných dokumentech WMA. Je tomu tak např. v Deklaraci o právech pacientů (Lisabon, 1981): „...Lékař by měl, při vědomí toho, že mohou nastat praktické, etické a legální těžkosti, vždy jednat podle svého svědomí a vždy v nejlepším zájmu pacienta... Pacient má právo být ošetřován lékařem, který je svoboděn v činění klinických a etických rozhodování, bez jakéhokoliv zásahu zvenčí.“ (totéž je zopakováno i v podstatně rozšířené verzi tohoto textu – Bali, 1995); anebo v poslední verzi Helsinské deklarace (Seoul, 2008): „...Povinností lékaře je podporovat a chránit zdraví osob, zavzatých do lékařského výzkumu. Odborné znalosti a svědomí lékaře musí být zárukou pro splnění této povinnosti...“ (16).

Dnes nám mohou být oporou i nové dokumenty Parlamentního shromáždění Rady Evropy, které svědčí o tom, že kultura Evropy má dosud základy pevné:

1. Rezoluce 1763 (2010), ze dne 7. října 2010: Právo na výhradu svědomí v legální lékařské péči. Rezoluce se týká, v rámci práva na svobodu myšlení, svědomí a náboženství, explicitně práva na odmítnutí vykonat, vyhovět, asistovat nebo podřídit se činností v souvislosti s abortem, s eutanázií anebo s aktivitami, které by mohly přivodit smrt lidskému plodu nebo embryu z jakéhokoliv důvodu; právo je zaručeno nejen jednotlivým osobám ale i nemocnicím nebo jiným zařízením.

2. Rezoluce 1859 (2012), ze dne 25. ledna 2012: Ochrana lidských práv a důstojnosti v souvislosti se dříve vyjádřenými přáními pacientů. V bodu 5 je uvedeno jasné odsouzení eutanazie: „Eutanázie, ve smyslu úmyslného zabití závislé lidské bytosti jednáním nebo zanedbáním kvůli jeho nebo jejímu údajnému prospěchu, musí být vždy zakázáno...“

Z uvedeného vyplývá, že mluvíme-li o právu jednat dle svého svědomí, pak máme na mysli takové svědomí, které stojí na dokonalé odbornosti a zodpovědnosti a které je projevem integrity člověka a jeho dobrého charakteru; které netlumí výčitky a pocity viny a které samostatně a zodpovědně hledá ta nejlepší řešení v těžkých dilematech; které se nedá snadno pomýlit a umlčet. Svědomí lékaře, které je patřičně formováno k hledání dobra, nepochybně může narážet na princip respektu k autonomii nemocného (je-li tento skutečně schopen ve své dané situaci autonomního rozho-

dování). Je si proto třeba ujasnit, že neporušená integrita lékaře je mnohem důležitější než respekt k autonomii jiného člověka. Totéž platí samozřejmě i ve směru opačném. Lékař nemůže vnučovat své vlastní hodnoty nemocnému. Uctivé odstoupení od vzájemného vztahu je nutným a jediným správným řešením tam, kde by vzájemná spolupráce v určitém jednání vedla k narušení morální integrity některého z nich. Lze však položit i otázku – mohou nemocní vůbec žádat lékaře o něco, co se vymyká smyslu a poslání celé medicíny?

Elie Wiesel ve svém článku „Bez svědomí“ (17) popisuje dobu nacismu, v níž mnozí lékaři zklamali na celé čáře. „V konfliktu mezi Dobrem a Zlem... hráli lékaři rozhodující úlohu... Jak můžeme vysvětlit jejich zradu? Co způsobilo, že zapomněli nebo vytěsnili Hippokratovu přísahu? Co umlčelo jejich svědomí? Co se stalo s jejich lidskostí? Namísto toho, aby dělali svoji práci, aby přinášeli pomoc a úlevu nemocným... aby pomohli zmrzačeným a handicapovaným k životu... lékaři se stali jejich popravčími. Nacističtí lékaři dělali svoji práci bez jakéhokoliv krize svědomí.“ A text uzavírá otázkou: „Jsem naivní ve své víře, že lékařství je dosud ušlechtilou profesí, která udržuje ty nejvyšší etické principy? Pro nemocné lékaři dosud znamenají život. A pro nás pro všechny naději.“

Máme-li Elie Wieselovi dokázat, že není v této víře naivní a že se může na nás spolehnout, pak musíme svědomí považovat za klíčové slovo celé lékařské etiky a snažit se o takové „vlastní svědomí“, které odhalí včas jakoukoliv „maškarádu zla“ a její úskoky, jimiž se rozhodně nedá svést.

LITERATURA

1. Evropská charta lékařské etiky. *Tempus medicorum/září 2011*, s. 29.
2. **Matějek J.** Svědomí v lékařské etice. Brno: Masarykova Univerzita/Nakladatelství 2006.
3. **Munzarová M.** Má ještě dnes smysl mluvit o svědomí? *Prakt Lék 2000*; 80: 152–154.
4. **Savulescu J.** Conscientious objection in medicine should not be tolerated. *BMJ 2006*; 332: 294–297.
5. *bmj.com Rapid Responses for Savulescu 332 (7536): 294–297.*
6. **Matochová S.** Etika a právo v kontextu lékařské etiky. Brno: Masarykova Univerzita/Nakladatelství 2009.
7. **Platon.** Obrana Sokratova. Praha: Lyra Pragensis 1970.
8. **Rádl E.** Útěcha z filosofie. Praha: Čin 1946.
9. **Ratzinger J.** Pravda, hodnoty a moc. Prubířské kameny pluralistické společnosti. Brno: Centrum pro studium demokracie a kultury 1996.
10. **Ratzinger J.** Truth and tolerance. San Francisco: Ignatius Press 2004.
11. **Bonhoeffer D.** Na cestě k svobodě (Listy z vězení). Praha: Vyšehrad 1991.
12. **Bonhoeffer D.** Etika. Praha: Kalich 2007.
13. **Van der Heide A, et al.** End-of-life practices in the Netherlands under the Euthanasia Act. *N Engl J Med 2007*; 356: 1957–1965.
14. **Bernheim JL, et al.** Development of palliative care and legalization of euthanasia: Antagonism or synergy? *BMJ 2008*; 336: 864–867.
15. **Munzarová M.** Přísaha Asafova. *Prakt Lék 1999*; 79: 481–482.
16. **Blahoš J.** Helsinská deklarace Světové lékařské asociace (WMA). *Čas Lék čes 2009*; 148: 527–529.
17. **Wiesel E.** Without conscience. *N Engl J Med 2005*; 352: 1511–1513.

Nekuřácký Nový Zéland 2025 – utopie nebo vzor?

Eva Králíková

¹Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN a Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky – kliniky endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Politici Nového Zélandu si uvědomují devastující ekonomický i zdravotní dopad kouření ve své zemi. Prevalence této závislosti se tam mezi 15 a 64 lety již dostává pod 20 %, ale jen 4 % této populace jsou kuřáci spokojení. Proto by většina obyvatel včetně kuřáků měla přijmout kladně razantní plán postupných účinných kroků vedoucích v roce 2025 k „nekuřáckému“ Novému Zélandu, respektive snížení prevalence v populaci pod 5 %. Ve stejné věkové kategorii je u nás podle dat Státního zdravotního ústavu již téměř deset let prevalence kouření stále kolem 30 % a účinná legislativa kontroly tabáku v nedohlednu.

Klíčová slova: nekuřácký Nový Zéland, kontrola tabáku.

SUMMARY

Králíková E. Smoke-free New Zealand 2025 – utopia or a model?

New Zealand politicians are aware of the devastating economic and health impact of smoking in their country. The prevalence of that dependence is in New Zealand population aged 15 to 64 years about 20%, but only 4% of the population are “happy” smokers. Therefore, the majority of the population, including smokers, should support plan of gradual effective steps, leading in 2025 to “smoke-free” New Zealand with smoking prevalence in the population below 5%. In the same age group, according to the National Institute of Public Health, the Czech smoking prevalence has remained about 30% for almost ten years and no effective tobacco control legislation is in sight.

Key words: New Zealand smoke-free, tobacco control.

Kr.

Čas Lék čes 2012; 151: 257–258

ÚVOD

Tabáková epidemie je klasickou epidemií, dnes bohužel pandemií. Jejím zdrojem je tabákový průmysl, původcem cigarety, vektorem marketing tabákových výrobků a nejčastějším vnímavým organismem dítě či adolescent – dospělí začínají kouřit výjimečně. Právě proto nejsou cigarety normálním spotřebním zbožím. Na trhu neexistuje nic, co by zabilo polovinu svých konzumentů, pokud je to používáno přesně k tomu účelu, k němuž to bylo vyrobeno, v tomto případě ke kouření. Pokud dojde k autonehodě, musela se stát chyba – auta nejsou vyrobená k nehodám. Ale cigarety jsou vyrobeny ke kouření.

I v tomto případě existují účinná protiepidemická opatření a kupodivu jsou reálná. Příjímá je například Finsko, Austrálie či Nový Zéland. Ten plánuje být nekuřáckým do roku 2025, respektive snížit prevalenci kouření pod 5 %. Do roku 2015 je k tomu třeba přijmout dílčí kroky ve třech základních oblastech: **ochrana dětí před expozicí tabáku, snížení dostupnosti tabákových výrobků a podpora odvykání.** Odpovědnost má vláda, zdravotní služby, sektor kontroly tabáku a komunity.

Novozélandské ministerstvo zdravotnictví se tématu věnuje, na jeho webu najdeme mnoho informací včetně níže

uvedené strategie, jak dosáhnout těchto cílů. Následující údaje jsou z tohoto zdroje, viz webové odkazy na konci článku.

Nový Zéland má 2,9 milionu obyvatel ve věku 15–64 let. Z nich 0,6 milionu kouří: 0,1 milionu toho nelituje, ale 0,5 milionu ano. Tedy jen 4 % obyvatel mezi 15–64 lety jsou „spokojení kuřáci“. Aby v roce 2025 byla prevalence kouření jen 5 %, je třeba, aby každý rok přestalo kouřit 40 000 kuřáků a žádní noví nezačali. Situace je navíc komplikovaná etnicky: ačkoliv celkově nyní na Novém Zélandu kouří jen kolem 20 % dospělé populace, prevalence mezi maorskou komunitou je 45 % a mezi pacifickou komunitou 30 %. Nicméně požadovaných méně než 5 % kuřáků pro rok 2025 platí pro všechny stejně.

OCHRANA DĚTÍ PŘED EXPOZICÍ TABÁKU

Jednotná balení od roku 2013, podobně jako má Austrálie od července 2012. Znamená to značné snížení atraktivity krabičky, všechny totiž vypadají stejně, jednotlivé značky tak na nich ztrácejí image: název značky je psán stejným písmem, stejnou barvou, tvarem i velikostí a krabička dominuje obrázkové varování.

Zdravotní varování jsou již nyní obrázková, ale budou pravidelně vyhodnocována a aktualizována.

Zákaz kouření v autech bude chránit zejména děti – dnes je tam kolem čtvrtiny dětí a adolescentů vystaveno tabákovému kouří.

Nekuřácké komunity: stát podpoří místní komunity, které propagují nekuřáctví.

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

SNÍŽENÍ DOSTUPNOSTI TABÁKOVÝCH VÝROBKŮ

Povinná registrace všech, kdo prodávají tabákové výrobky včetně dovozců a distributorů. Zlepší se tak přehled o prodeji a ztíží se možnost nelegálního prodeje a pašování tabákových výrobků, které umožňuje především nekontrolovaný prodej. Zvýší se znalost zákonů týkajících se prodeje včetně povědomí, že se nejedná o běžné zboží, ale smrtelný výrobek (novozélandské ministerstvo zdravotnictví používá výraz „deadly product“). Usnadní se tak také snížení zásob tabáku v budoucnosti.

Zdanění cigaret (a tabákových výrobků obecně) je již dnes vysoké, krabička cigaret tam přijde na necelých 20 NZ dolarů (asi 300 korun). V roce 2013 se má tabáková daň zvýšit nejméně o 50 %, o dalších 50 % v roce 2014 a o dalších 50 % v roce 2015, přičemž má být vyrovnána cena mezi cigaretami a tabákem pro ruční balení.

Modifikace tabákových výrobků: vláda požaduje zveřejnění složek tabákového kouře, zejména seznam všech aditiv a složek těch, která zvyšují atraktivitu, návykovost a dopad na zdraví.

Vyloučení tabákového průmyslu z jednání o kontrole tabáku – ze samé podstaty věci není možná „kontrola sama sebe“ a tabákový průmysl není partnerem pro novozélandskou vládu. Navíc na svém webu uvádí tamní ministerstvo zdravotnictví všechna setkání, pokud se uskuteční (tak dvakrát ročně).

PODPORA ODVYKÁNÍ

Široké spektrum dostupné léčby závislosti na tabáku od telefonních linek pro odvykání kouření po intervence v primární péči, během hospitalizace či dostupnou farmakoterapii v rámci zdravotního systému. Tyto služby musí být státem hrazeny včetně zajištění přístupu k prokazatelně účinné léčbě pro všechny vrstvy obyvatel. Činnost těchto služeb bude pravi-

delně vyhodnocována, aby bylo možné sledovat jejich účinnost a kvalitu.

Bude hrazena konzistentní **propagace Nekuřáckého Nového Zélandu**, zejména zdůrazňování zdravotních rizik kouření, benefitů odvykání a rizik expozice tabákovému kouři pro děti a nekuřáky v systematických mediálních kampaních.

Hrazení celého postupu bude zajištěno z daní za tabákové výrobky tak, aby byl dostatek prostředků do roku 2025.

Monitorování zahrnuje pravidelná populační šetření „Tobacco Monitor“, „Youth Tobacco Monitor“, sledující nejen prevalenci kouření, ale i marketing tabákových výrobků, postoje k léčbě závislosti na tabáku či podobně.

Budeme se inspirovat nebo zůstaneme mezi poslední dvacítkou zemí, které dosud ani neratifikovaly Rámcovou úmluvu o kontrole tabáku WHO? Stále se bojíme, abychom nomezili zájmy tabákového průmyslu. To je asi stejně absurdní, jako bychom se báli omezit výrobce viru HIV, chválili jeho ekonomické zisky a jednali s ním o tom, jak regulovat infikování – například povolit je jen dospělým a nejbliže 200 metrů od školy.

Podpořeno částečně projektem AMVIS-KONTAKT ME09014.

ZDROJE

- Hlavní cíle Nekuřáckého Nového Zélandu – ochrana dětí před expozicí tabáku, snížení dostupnosti tabákových výrobků a podpora odvykání kouření <http://bit.ly/AgHQGx>
- Aktivity a role jednotlivých subjektů v Nekuřáckém Novém Zélandu v rozmezí let 2012–2015 <http://bit.ly/A0hHUU>
- Logistický model jednotlivých kroků <http://bit.ly/y5psmJ>
- Seminář o kontrole tabáku a Nekuřáckém Novém Zélandu <http://bit.ly/z0dVNH>
- Prezentace a videa ze seminářů v roce 2011 <http://bit.ly/yZ6vhb>

ZPRÁVY

Plánované akce odborných složek ČLS JEP

KVĚTEN

21. 5. 2012

Tromboembolické příhody u dětí

Místo: Obříství, okr. Mělník

Pořadatel: Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP

23. 5. 2012

IX. hradecký cytogenetický den

Místo: Hradec Králové

Pořadatel: Společnost lékařské genetiky Oddělení lékařské genetiky FN HK

24. 5. 2012

Využití volných lehkých řetězců v diagnostice monoklonálních gamapatií

Místo: Písek

Pořadatel: Spolek lékařů v Písku ČLS JEP

25. 5. 2012

Výjezdní regionální setkání dermatovenerologů

Místo: Havlíčkův Brod

Pořadatel: Česká dermatovenerologická společnost ČLS JEP

25. až 26. 5. 2012

XVII. rožnovské alergologicko-imunologické dny

Místo: Rožnov

Pořadatel: Česká společnost alergologie a klinické imunologie (ČSAKI) ČLS JEP

26. 5. 2012

Integrovaný záchranný systém, Akutní stavy

Místo: Pardubice

Pořadatel: Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP

26. 5. 2012

Integrovaný záchranný systém, Akutní stavy

Místo konání: Pardubice

Pořadatel: Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP

28. 5. až 1. 6. 2012

X. české a slovenské parazitologické dny

Místo: Brno

Pořadatel: SEM ČLS JEP

31. 5. 2012

Management péče o pacienta v pozdních fázích demence – role paliativní péče

Místo: Praha

Pořadatel: Česká společnost paliativní medicíny ČLS JEP

Česká dětská kardiologie – historie a současnost

Bohumil Hučín

Dětské kardiocentrum FN Motol, Praha

SOUHRN

Počátky dětské kardiologie se u nás datují do období bezprostředně po skončení druhé světové války. Jejimi protagonisty byli prof. Emerich Polák z Chirurgické kliniky v Praze na Vinohradech, prof. Jan Bedrna z Chirurgické kliniky v Hradci Králové, prof. Vladislav Rapant z Chirurgické kliniky v Olomouci a prof. Václav Kafka z II. chirurgické kliniky v Praze. Zahájili operace otevřené tepenné dučeje, spojkové operace podle Blalocka a Taussigové u cyanotických srdečních vad a resekce koarktace aorty. Operace vrozených vad na otevřeném srdci propracovali především kardiologové v Brně pod vedením profesora Jana Navrátila. Na jejich rozšíření se podíleli jak profesor Jaroslav Procházka v Hradci Králové, tak profesor Václav Kafka na nově otevřeném pracovišti Kliniky dětské chirurgie v Praze. Dětská kardiologie byla v dalším období zaměřena nově na operace kritických vrozených srdečních vad u nejmenších dětí. Paliativní operace kritických srdečních vad u novorozenců a kojenců byly propracovány zprvu na Klinice dětské chirurgie Dětské fakultní nemocnice v Praze. Radikální operace kojenců a novorozenců v mimotělním oběhu byly vypracovány v Dětském kardiocentru v Praze Motole. Iniciativu v dalším rozvoji dětské kardiologie u nás převzalo Dětské kardiocentrum v Praze od jeho založení v roce 1977. Byla v něm soustředěna veškerá péče o děti narozené s vrozenou srdeční vadou v našem státě. Toto soustředění specializované péče na jednom pracovišti umožnilo především nashromáždění mimořádně velkých zkušeností s diagnostikou a chirurgickým léčením vrozených srdečních vad všech věkových skupin, pokles hospitalizační mortality po operacích k 1 % i u nejmenších dětí a umožnilo i dlouhodobé kontinuální sledování kvality života operovaných pacientů s vrozenou srdeční vadou do dospělosti. Navazuje na něj systém péče o dospělé s vrozenou srdeční vadou ve spolupráci s kardiologickými pracovišti pro dospělé. Výborná úroveň dětské kardiologické péče v České republice je v současné době potvrzena srovnáním výsledků v celosvětové databázi operací vrozených srdečních vad vedené European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS).

Klíčová slova: dětská kardiologie.

SUMMARY

Hučín B. Czech paediatric cardiac surgery – history and presence

The beginnings of the Paediatric Cardiac Surgery in the Czech Republic date back to the period immediately after the end of World War II. Its protagonists were Prof. Emerich Polák from the Surgical Clinic in Prague, Vinohrady, Prof. Jan Bedrna from Surgical Clinic in Hradec Kralove, Prof. Vladislav Rapant from Surgical Clinic in Olomouc and Prof. Václav Kafka from the Second Surgical Clinic in Prague. They started with operations of the patent ductus arteriosus, the Blalock-Taussig shunt in cyanotic heart defects and resection of coarctation of the aorta. Operations of congenital heart defects, on the open heart were elaborated namely by cardiologists in Brno, under the leadership of Professor Jan Navrátil. On the extension of those methods participated Professor Jaroslav Procházka in Hradec Kralove and Prof. Václav Kafka at the newly opened department of Paediatric surgery in Prague. In the next period, attention of paediatric cardiac surgery was directed at operations of critical congenital heart defects in the smallest children. Palliative operations of the critical heart defects in newborns and infants were first introduced at the clinic of paediatric surgery of the Paediatric University Hospital in Prague. Radical operations of infants and newborns with extra-corporal circulation were elaborated in the Children's heart centre in Prague, Motol. Initiative in the further development of paediatric cardiac surgery was taken over by the Children's heart centre in Prague since its founding in 1977. There was concentrated all medical care of children born with a congenital heart defect in the Czech Republic. This concentration of specialized care at one institution allowed to accumulate extremely large experience with the diagnostics and surgical treatment of congenital heart defects in all age groups with the decrease of patient's mortality after operations to 1% even for the smallest children and enabled continuously monitor the quality of life of patients treated for congenital heart defect up to adulthood. It was followed by a system of care for adults with congenital heart defect in cooperation with cardiac surgery departments for adults. Excellent level of paediatric cardiac surgery in the Czech Republic is currently confirmed by comparison of the results in the global database operations of congenital heart defects, led by the European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS).

Key words: paediatric cardiac surgery.

Čas Lék čes 2012; 151: 259–267

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Bohumil Hučín, DrSc.
Dětské kardiocentrum, Fakultní nemocnice v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: bohumil.hucin@volny.cz

ÚVOD

Dětská kardiologie zahrnuje operační léčení vrozených srdečních vad a jejich komplikací u dětí. Některé vrozené vady srdce, a to zejména jejich lehké formy, které se neprojeví v dětství závažnými problémy anebo nejsou mnohdy v dětství rozpoznány, mohou se prezentovat až v dospělém věku

pozdním rozvojem plicní hypertenze nebo chronickým srdečním selháním. Tyto problémy pak řeší kardiologové dospělých mnohdy ve spolupráci s dětskými specialisty.

Zájem o operace jednoduchých vrozených srdečních vad se ve světě tradoval od začátku 20. století. Jednalo se především o možnost chirurgického uzavření otevřené tepenné dučeje. Problematika hemodynamických a infekčních komplikací otevřené tepenné dučeje byla již tehdy klinikům známa a byl i uznáván názor, že by měla být perzistující otevřená tepenná dučeje co nejdříve chirurgicky uzavřena jako důležitý preventivní zá- krok před možným rozvojem uvedených komplikací. Těmito problémy se zabýval již John C. Munro z Bostonu. Nastudoval techniku podvazu tepenné dučeje na nekroptickém materiálu novorozenců a popsal ji v roce 1907 (1). Ve své práci vyslovil politování, že mu žádný pediatr tehdy neindikoval nikoho k operaci. O uzavření tepenné dučeje infikované bakterií *Streptococcus viridans* se pokusil až John W. Strider z Massachusetts Memorial Hospital v Bostonu (2), který 16. března 1937 u 22leté pacientky vypreparoval zčásti tepennou dučeji kromě její zadní strany a naložil na stěnu dučeje sérii plikačních stehů. Dučeje se mu však nepodařilo zcela obliterovat. Pacientka přežila operaci 4 dny, ale zemřela náhle na akutní dilataci žaludku. Při pitvě byly nalezeny infekční vegetace na chlopni plicnice a při ústí tepenné dučeje v plicnici, které bylo široké 3 mm.

U nás popsal František Herles s Heřmanem Šiklem v roce 1943 v Časopisu lékařů českých případ 24letého pacienta s otevřenou tepennou dučejí, který zemřel na komplikace infekční endokarditidy neoperován (3). V této obsáhlé práci autoři velmi podrobně analyzovali všechny aspekty diagnostiky otevřené tepenné dučeje i komplikující infekční endokarditidy, která byla v té době nevléčitelná a skončila nefritidou a peritonitidou, poněvadž antibiotika tehdy nebyla k dispozici a infekce se nedala zvládnout sulfonamidy. Autoři uvádějí v práci 40 podobných případů z té doby, které našli ve 34 citacích v písemnictví. Je zajímavé, že Herles se Šiklem již věděli také o prvním úspěšném podvazu tepenné dučeje, kterou uskutečnil v zahraničí 12. července 1938 Robert E. Gross u 7leté pacientky v Bostonu v USA (4).

Je pozoruhodné, že během celé druhé světové války k nám docházely lékařské časopisy z ciziny přesto, že při nacistické okupaci našeho státu byly v roce 1939 zavřeny české univerzity i ostatní české vysoké školy. V Praze zůstala pouze německá univerzita, přejmenovaná na Říšskou. České univerzitní kliniky byly přeměněny na pouhá oddělení zemských nemocnic, které měly sloužit především jako vojenské lazarety. Čeští profesori byli v nich ustanoveni pouze do funkcí primářů a sekundářů (5). Jejich vědecká a publikační činnost však omezeně pokračovala dále, o čemž svědčí objemné svazky Časopisu lékařů českých, vydávané bez přerušení během celé druhé světové války.

Rozmach novodobé kardiologické chirurgie byl umožněn řadou nových objevů a začínal ve světě právě v počátcích druhé světové války. Byly to zejména nové poznatky účinného boje proti šoku, který sebou přinášely velké chirurgické výkony, zvláště v hrudníku. Dalším přínosem bylo zavedení intratracheální anestezie s řízeným dýcháním, takže mohly být lépe zvládnuty poruchy výměny plynů při operaci. Objevy účinných antibiotik umožnily zvládnout perioperační infekce. V našem státě však chyběly tehdy praktické kontakty našich chirurgů s pracovišti v cizině, což zavinila právě probíhající světová válka. Je však třeba připomenout, že ani v řadě zemí západní Evropy přes vydatnou pomoc ze zámoří se chirurgové nezačali zabývat vrozenými srdečními vadami o nic dříve a úspěšněji, než tomu bylo tehdy v našem státě.

PRVNÍ OPERACE VROZENÝCH SRDEČNÍCH VAD U NÁS

U nás poprvé operoval otevřenou tepennou dučeji u pětileté pacientky Emerich Polák (obr. 1) v Praze ve Vínohradské



Obr. 1. První operace jednoduchých vrozených srdečních vad u nás PDA – ligatura otevřené tepenné dučeje, BT – spojková operace podle Blalocka a Taussigové, COA – resekce koarktace aorty

nemocnici dne 8. října 1946 na doporučení Josefa Švejcara. Operace byla indikována jako ultimum refugium v těžkém stavu dítěte po prodělané spálové myokarditidě. Dítě však zemřelo na zástavu srdce během operace, aniž mohla být dučeje podvázána. Při sekci byla nalezena navíc nepoznaná koarktace aorty. Operace nebyla tehdy vhodně indikována (6). Pro nedostatek dalších pacientů indikovaných k operaci dučeje následovala roční pauza.

V Hradci Králové operoval Jan Bedrna 24letého pacienta s otevřenou tepennou dučejí, který prodělal 5 měsíců před operací infekční endokarditidu a byl léčen penicilinem. Čtyři měsíce po první atace prodělal opět horečnatou recidivu, která byla vyléčena opět další dávkou penicilinu. Za dva týdny po skončení antibiotické kúry byl tento pacient operován až 30. října 1947 a tepenná dučeje byla úspěšně podvázána. V průběhu dalšího roku operoval Bedrna ještě šest jiných pacientů s otevřenou tepennou dučejí, z nichž jeden zemřel (7).

Záhy po Bedrnovi ligoval dučeji s úspěchem také Vladislav Rapant v Olomouci 21. září 1948 u 6leté pacientky a ihned potom 12. října 1948 u druhé 7leté pacientky (8). Rapant pak vytvořil na svém pracovišti ještě 20. září 1949 i první Blalockovu subclaviopulmonální spojku u dítěte s cyanotickou srdeční vadou. Ze čtyř operovaných dětí přežil tehdy pouze 6letý chlapec s Fallotovou tetralogií (9).

V Praze na II. chirurgické klinice vedené Jiřím Divišem operoval Václav Kafka poprvé tepennou dučeji 30. června 1949 u 5 a půlleté pacientky (10). Na téže klinice operoval Kafka potom ještě 25 dětí s otevřenou tepennou dučejí. Od roku 1951 vytvořil Kafka 23 spojek podle Blalocka a Taussigové (11), v roce 1952 zavedl Pottsovu aortopulmonální spojku (12), jichž pak vytvořil ještě šest a provedl i sedm valvulotomií stenózy pulmonální chlopně podle Brocka. V roce 1954 byla zřízena v Praze Fakulta dětského lékařství a Václav Kafka byl jmenován přednostou Kliniky dětské chirurgie. V té době již podstatně přibýlo pacientů s vrozenou srdeční vadou vhodných k operacím (13). Také od roku 1949 pokračoval Emerich Polák v Praze na Vínohradech úspěšně v dalších operacích otevřené tepenné dučeje a během následujících 5 let jich odoperoval 70 s velmi nízkou operační mortalitou. V Hradci Králové provedl poprvé Jan Bedrna 7. března 1951 resekci infundibulární stenózy plicnice podle Brocka u 15letého chlapce s Fallotovou tetralogií a 28. dubna 1952 i Brockovu valvulotomii pulmonální chlopně (14).

Již v roce 1954 bylo na kardiologické konferenci České kardiologické společnosti v Praze referováno o 166 ligaturách otevřené tepenné dučeje, 36 Blalockových spojkových operacích a 31 valvulotomiích chlopně plicnice transventrikulární Brockovou technikou (15). Sám Bedrna tenkrát komentoval tato čísla slovy: „Počty by mohly být daleko větší, kdyby naši pediatři a kardiologové českou chirurgii tak nepodceňovali a dali se přesvědčiti, že dovedeme tyto výkony prováděti stejně dobře jako v cizině.“ U nás operovali tehdy vrozené srdeční vady Jan Bedrna a Jaroslav Procházka v Hradci Krá-

lové, Emerich Polák a Václav Kafka v Praze a Vladislav Rapant v Olomouci. Operace dětí s vrozenými srdečními vadami se tehdy prováděly na chirurgických klinikách dospělých s programem hrudní chirurgie (16).

Koarktace aorty byla další dlouho již známou vrozenou srdeční vadou s nepříznivým přirozeným průběhem. Popisovali ji v Časopisu lékařů českých např. Maixner již v roce 1878 (17), dále Čech (18), Dobeš (19) aj. Poprvé v našem státě resekoval koarktaci aorty Rapant v Olomouci v roce 1949 u 13letého dítěte (20). V Hradci Králové operoval první koarktaci aorty 7. prosince 1955 Jaroslav Procházka. Václav Kafka začal operovat koarktace aorty od 1. března 1956 a do konce toho roku jich odoperoval ještě dalších sedm bez úmrtí (21).

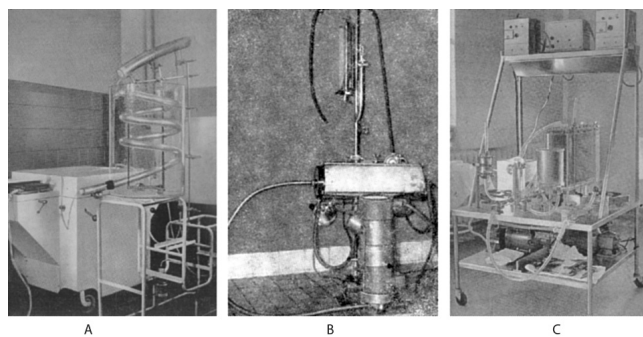
Emerich Polák se léčením koarktace aorty již nezabýval. Soustředil se na plicní chirurgii a v kardiochirurgii na mitrální komisurotomie na zavřeném srdci u dospělých. Operace na otevřeném srdci neprováděl. Vladislav Rapant operoval na olomouckém pracovišti dále otevřené tepenné dučeje, koarktace aorty, anomálie oblouku aorty (22) a spojkové operace u cyanotických vrozených srdečních vad. Operace koarktace aorty se na tomto pracovišti udržely nejdéle. Profesor Bedrna zemřel v roce 1956. Po něm vedl hradeckou kardiochirurgii Jaroslav Procházka.

OPERACE NA OTEVŘENÉM SRDCI

Další pokrok v chirurgii vrozených srdečních vad přinesly operace na otevřeném srdci prováděné v hypotermii s dočasnou zástavou cirkulace v tzv. „inflow occlusion“, které poprvé úspěšně zavedl v roce 1952 Floyd John Lewis v Minnesotě v USA (23). Princip operace spočíval v tom, že byl pacient v celkové anestezii a relaxaci s řízeným dýcháním ochlazován ve vaně se studenou vodou na rektální teplotu 28 °C. Poté byl na operačním stole otevřen hrudník a perikard a pomocí turniketů zajištěny horní a dolní dutá žíla, aorta a plicnice. Přítok krve do srdce byl uzavřen pomocí turniketů a pak byla uzavřena aorta a plicnice. Otevřena byla pravá srdeční síň, krev z ní byla odsáta a v přímém pohledu byl síňový defekt rychle sešit. Pravá síň byla poté zašita a srdce bylo odzdušněno. Uvolněn byl přívod krve do srdce a obnoven krevní oběh. Operační výkon uvnitř srdce musil být proveden do 8 minut. Po tuto dobu toleroval mozek zástavu oběhu při mírné hypotermii. Hrudník byl uzavřen a pacient byl ohřát teplou vodou ve vaně na 35 °C. Poté byl operovaný extubován a odvezen ze sálu na pokoj.

U nás poprvé zavedl tuto operaci v roce 1956 Jan Navrátil v Brně – uzavřel defekt síňového septa a uvolnil pulmonální stenózu u 35leté pacientky (24). Touto metodou operoval ještě 44 nemocných. V Praze operoval Václav Kafka na klinice dětské chirurgie síňové defekty na otevřeném srdci v hypotermii se zástavou cirkulace od roku 1958. V Hradci Králové operoval Jaroslav Procházka síňové defekty zavřenou cestou podle Söndergarda od roku 1957 (25) a na otevřeném srdci v hypotermii od roku 1958.

Další rozvoj operací vrozených srdečních vad na otevřeném srdci ve světě se datuje od roku 1953, kdy použil John H. Gibbon ve Philadelphii v USA poprvé úspěšně vlastní přístroj pro mimotělní oběh k udržení cirkulace a oxygenace krve u operovaného po dobu, kdy byla prováděna operace na otevřeném srdci a činnost srdeční byla zastavena (26). U nás dlouho bránila nedostupnost tohoto přístroje zavedení operací v mimotělním oběhu. Blokáda informací způsobená „Železnou oponou“ za komunistické totality spolu s americkým embargem na nové technologie do zemí východní Evropy přispěly k opoždění dalšího vývoje kardiochirurgie u nás za světovým vývojem. Na pracovištích v Brně a v Hradci Králové si vyrobili chirurgové z počátku svépomocí první vlastní přístroje pro mimotělní oběh podle popisu ze zahraniční literatury. Tak v Brně vyrobil dr. Vašulín na návrh ing. Čermáka ve spolupráci s profesorem Nav-



Obr. 2. První přístroje pro mimotělní oběh
A – brněnský DeWall-Lilleheiův přístroj, B – hradecký přístroj Adast Dobruška, C – přístroj MARK III s Gibbonovým mřížovým oxygenátorem



Obr. 3. První operace na otevřeném srdci v mimotělním oběhu u nás

rátilem nekomerční přístroj s deWallovým-Lilleheiovým bublinovým oxygenátorem a prstovou lineární pumpou (27) (obr. 2). V Hradci Králové vyrobili pro profesora Procházku ve spolupráci s Výzkumným ústavem zdravotnické techniky v Praze a firmou Adast Dobruška přístroj s rotačním síťovým oxygenátorem (28). Teprve koncem padesátých let 20. století byly mimořádně dodány do Československa ze zahraničí v rámci poválečné pomoci UNRRA tři přístroje staršího typu IBM Mark III s Gibbonovým mřížovým oxygenátorem a deBakeyho rotačními čerpadly (obr. 2). Jeden takový přístroj byl určen profesoru Navrátilovi do Brna, druhý byl dodán profesoru Kafkovi na Klinikou dětské chirurgie do Prahy a třetí dostal profesor Špaček do Ústavu klinické a experimentální chirurgie v Praze. Později byl dodán čtvrtý přístroj do Hradce Králové ale, jak uvádí profesor Procházka, byl přístroj bez technické dokumentace a po zapojení do naší elektrické sítě, nefungoval.

První operaci v mimotělním oběhu provedl u nás Jan Navrátil (obr. 3) v Brně 5. února 1958 – uzavřel inkompletní defekt atrioventrikulárního septa u 7letého pacienta (29). Byla to i první operace srdce v mimotělním oběhu uskutečněná v Evropě. Operace byla provedena s původním prvním přístrojem pro mimotělní oběh vlastní konstrukce s bublinovým deWallovým-Lilleheiovým oxygenátorem (obr. 2). S tímto přístrojem bylo v Brně operováno na otevřeném srdci ještě dalších sedm pacientů, z nichž tři zemřeli. K dalším operacím na otevřeném srdci použil Navrátil Gibbonův přístroj pro mimotělní oběh Mark III a odoperoval s ním 270 nemocných převážně s vrozenou srdeční vadou s 16% mortalitou. V Hradci Králové uzavřel Jaroslav Procházka první síňový defekt v mimotělním oběhu v roce 1958. Operaci uskutečnil pomocí přístroje pro mimotělní oběh vlastní konstrukce (obr. 2). Václav Kafka v Praze uzavřel v mimotělním oběhu defekt síňového septa typu primum u 7letého pacienta 19. května 1959. Použil k tomu Gibbonův přístroj Mark III s mřížkovým oxygenátorem. S tímto přístrojem operoval v Praze ještě dalších 132 dětí na otevřeném srdci (30).

Výroba prvního komerčního přístroje pro mimotělní oběh byla zahájena u nás na Slovensku v národním podniku Chirana, Stará Turá v roce 1962. Šlo o přístroj Premacard-2 s diskovým rotačním oxygenátorem typu Kay-Cross a membránovými pumpami s pryžovými chlopněmi. S tímto přístrojem pak pracoval dlouho prof. Navrátil v Brně a odoperoval s ním 584 pacientů s vrozenými i získanými srdečními vadami s mortalitou 15,3 %. Tento přístroj však nebylo možné použít k operaci dětí, poněvadž při déletrvajících operacích byl stupeň hemolýzy a defibrinace krve vysoký. V Brně postavili proto další přístroj vlastní konstrukce, který měl již plastický bublinový oxygenátorový vak typu Rygg-Kyvsgaard firmy Travenol s rotačními čerpadly. Přístroj obsahoval účinný Vašulinův výměník tepla pro hlubokou hypotermii (27).

Do roku 1960 bylo provedeno v našem státě, jak uvádí Mládek (20), již 584 podvazů tepenné dučeje, 122 Blalockových spojek, 135 zavřených pulmonálních valvulotomií, 59 valvulotomií aortální stenózy, 124 resekcí koarktace aorty, 155 uzávěrů síňových defektů a 28 uzávěrů komorových defektů, kromě pozoruhodných 2908 komisurolyz mitrální stenózy pro revmatickou vadu u dospělých.

Operace vrozených srdečních vad na otevřeném i zavřeném srdci byly v té době u nás soustředěny na třech pracovištích. V Praze na Klinice dětské chirurgie v Dětské fakultní nemocnici (Václav Kafka), v Hradci Králové na chirurgické klinice (Jaroslav Procházka) a na II. chirurgické klinice v Brně (Jan Navrátil). Brněnská II. chirurgická klinika se v letech 1956–1964 stala vedoucím pracovištěm v programu operací vrozených srdečních vad na otevřeném srdci a v mimotělním oběhu. Profesor Navrátil byl jako samouk nejen vynikajícím operátorem, ale i výborným organizátorem. Aniž měl v tehdejší době možnost navštívit některá zahraniční kardiologická pracoviště, vypracoval se svou pílí ve špičkového kardiologa. V Brně prováděl operace na zavřeném srdci již od roku 1953 (otevřená tepenná duče, spojivé operace). První koarktaci aorty operoval 16. března 1955 u 18leté pacientky, u níž nahradil 14,5 cm dlouhý resekováný úsek aorty zmrazeným štěpem z a. ilica communis a a. ilica externa (31). Od roku 1956 zahájil Navrátil operace na otevřeném srdci v hypotermii a zástavě cirkulace a od roku 1958 v mimotělním oběhu (defekty síňového a komorového septa, stenózy aorty a plicnice, Fallotova tetralogie) (32). Na tomto pracovišti rozvíjel profesor Navrátil ještě paralelně program operací získaných vad srdce (náhrada chlopní a operace ischemické choroby srdeční), program cévní chirurgie (vývoj pletených cévních protéz) a transplantační program (náhrada srdce srdcem umělým). Navrátil pak shrnul patnáctiletou operační aktivitu v oblasti vrozených srdečních vad (33), která představovala tehdy 50 % všech srdečních operací provedených na pracovišti. Na II. chirurgické klinice v Brně bylo do roku 1967 odoperováno celkem 1121 pacientů s vrozenou srdeční vadou. Na zavřeném srdci bylo provedeno 336 operací a 785 operací v mimotělním oběhu. Nejvíce bylo provedeno korekcí defektu síňového septa (201), Fallotovy tetralogie (169) a defektů komorového septa (151). Kromě toho se v Brně pěstovala kardiologie i na sousední I. chirurgické klinice, kterou od roku 1965 vedl Jaromír Uhlíř. Operoval vrozené i získané srdeční vady a první u nás v roce 1974 provedl Mustardovu fyziologickou operaci transpozice velkých arterií.

Profesor Navrátil byl pozván v roce 1967 do Vídně, kde byl zvolen vedoucím profesorem a přednostou na II. chirurgické klinice v Allgemeines Krankenhaus, na které založil další kardiologickou školu. Rok trvalo, než jej oficiálně uvolnila česká vláda a univerzita pro práci v zahraničí. Ještě v sedmdesátých letech jezdil profesor Navrátil operovat do Brna i do Prahy a na zasedání kolegia Československé akademie věd. První monografie Kardiologie, redigovaná Janem Navrátilem byla vydána v roce 1970 (27). V ní shrnul autor své zkušenosti z 3000 operací srdce, provedených v Brně. V roce 1975 byl Jan Navrátil jmenován ředitelem ústavu pro kardiologický výzkum Institutu Ludwiga Boltzmana ve Vídni a obdržel rakouskou cenu Karla Rennera. Totalitní komunistická „nor-

malizace“ v Československu však v sedmdesátých letech přerušila jeho další mezinárodní aktivity a profesor Navrátil se rozhodl trvale usadit ve Vídni, kde v roce 1980 odešel do důchodu a 17. června 1992 zemřel.

V roce 1978 byla zásluhou Vladimíra Kořístka postavena v nemocnici u sv. Anny v Brně nová moderní budova pro kardiologii. Všechny kardiologické operace z I. a II. chirurgické kliniky byly soustředěny do tohoto nového centra. Brněnské pracoviště se postupně transformovalo na Centrum kardiologické a transplantační chirurgie. Vrozené srdeční vady představovaly tehdy již jen 10 % operační aktivity v tomto centru. Prováděly se však zde později i korekce transpozice velkých arterií (19 operací podle Mustarda, 33 operací podle Senninga, 7 anatomických operací podle Jatene), které zavedli na pracovišti Miroslav Bednařík a Jiří Ničovský (34). V roce 1984 byl jmenován novým přednostou centra Jan Černý.

Profesor Procházka v Hradci Králové vedle operací vrozených srdečních vad převážně u starších dětí zavedl na své klinice program operací chlopní a ischemické srdeční choroby a pokračoval v rozsáhlém programu chirurgie plic.

Na Klinice dětské chirurgie Dětské fakultní nemocnice v Praze se soustavně pěstovala dětská kardiologie a postupně se rozšiřovalo spektrum operací vrozených srdečních vad zejména u malých dětí. Program operací na otevřeném srdci v mimotělním oběhu zahájený v roce 1959 byl od roku 1962 rozšířen o program operací trikuspidální atřezie kavopulmonální anastomózou podle Glenna (35). Vznikla Pražská škola dětské kardiologie pod vedením Václava Kafky (36). Jejimi protagonisty byli Milan Brodský, Miroslav Kabelka (mimotělní oběh), Miloslav Drapka (dětská anestezie), Ludmila Kudrnová-Le Breux a Josef Kouřec, který měl na starosti program experimentálních srdečních operací uskutečněných na ústavu patologické fyziologie profesora Hepnera.

OPERACE SRDCE U NOVOROZENCŮ A KOJENCŮ

Pražské pracoviště na Klinice dětské chirurgie převzalo od roku 1964 iniciativu v dalším rozvoji operací vrozených srdečních vad v našem státě tím, že se na něm dětští chirurgové začali systematicky věnovat nejmenším dětem, novorozencům a kojencům, s kritickými formami vrozených srdečních vad, jak k tomu tehdy také směřoval vývoj dětské kardiologie ve světě (37). Z analýzy přirozeného vývoje vrozených srdečních vad u nejmenších dětí vyplynulo, že přibližně 40 % z nich zemřelo v průběhu prvního měsíce po narození na nezvládnutelnou srdeční slabost nebo kritickou hypoxémii. Svého prvního roku života se nedožilo 80 % těchto dětí (38). Tyto kritické stavy byly medikamentózní a kyslíkovou terapií nezvládnutelné a jediná pomoc byla chirurgická.

Realizace tohoto programu se ujala na Klinice dětské chirurgie v Praze nová generace mladých chirurgů: Jaroslav Stark, Bohumil Hučín a Bohuslav Fišer (obr. 4) ve spolupráci s dětským kardiologem Milanem Šamánkem z II. dětské kliniky Dětské fakultní nemocnice. Od roku 1964 se prováděly u novorozenců a kojenců paliativní operace, bandáže plicnice, u velkých levoprávních zkratů se srdečním selháním a plicní hypertenzí, spojivé operace podle Blalocka a Taussigové u kritických cyanotických vad se sníženým průtokem krve plicním řečištěm, chirurgické septektomie na zavřeném srdci podle Blalocka a Hanlona a septostomie balonkovým katétrelem podle Rashkinda u kritických transpozic velkých arterií (39). Tyto účinné paliativní operace prováděné na zavřeném srdci ihned zbavovaly děti obtíží, odstraňovaly kritické projevy jejich srdečních vad, zbavily srdce přetížení a oběh hypoxémie, i když vady samotné zůstaly anatomicky nekorigovány. Podařilo se tak zachránit až 80 % dětí s kritickými vrozenými srdečními vadami v nejtěžším věku, které byly



Obr. 4. Mladí chirurgové v šedesátých letech 20. století na Klinice dětské chirurgie v Praze (zleva: Bohumil Hučín, Bohuslav Fišer a Jaroslav Stark).

spolehlivě převedeny do pozdějšího věkového období, kdy mohla být v druhé době provedena korekce jejich vady na otevřeném srdci již s malým operačním rizikem.

Na Klinice dětské chirurgie v Praze na Karlově nebyly podmínky pro radikální operace malých dětí v mimotělním oběhu. Dosavadní program operací srdce u starších dětí v mimotělním oběhu ukončil profesor Kafka z technických a personálních důvodů v roce 1967, kdy byl také penzionován. V roce 1968 vycestovali mladí chirurgové na stipendijní cesty do zahraničí. Bohumil Hučín a Jaroslav Stark odjeli do Londýna (40), Milan Brodský odcestoval na Karolinskou univerzitu do Stockholmu. Z cest se již zpět nevrátil Jaroslav Stark, který zůstal v Londýně, kde se později v roce 1974 stal po Mr. D. J. Waterstonovi vedoucím konzultantem dětské kardiologie v Thoracic Unit, Hospital for Sick Children v Great Ormond Street. Do Prahy se rovněž nevrátil Milan Brodský, který zůstal později ve Stockholmu jako zástupce přednosty Kliniky dětské chirurgie v St. Göran Sjukhuset.

Na Klinice dětské chirurgie v Praze pak Bohumil Hučín s Bohuslavem Fišerem a mladšími spolupracovníky zavedli od roku 1969 komplexní péči o děti s kritickou srdeční vadou podle zkušeností ze zahraničí. Prováděli u kojenců, novorozenců a malých dětí převážně paliativní operace, ale i některé korekce na zavřené srdci, koarktace aorty a cévní prstence komprimující tracheu a jícen. Zavedli do pooperační péče dlouhodobou řízenou mechanickou ventilaci a korekci hypoventilace podle opakované analýzy krevních plynů v arteriální krvi (41), přímé měření arteriálního tlaku v a. radialis (42) a parenterální výživu centrálním žilním katétrek přes v. jugularis (43), a to zejména u nejmenších dětí.

DĚTSKÉ KARDIOCENTRUM V MOTOLE

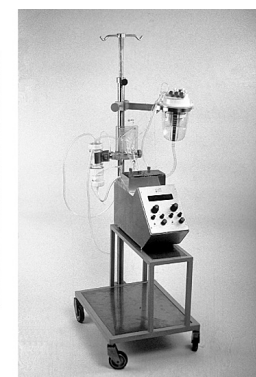
V roce 1977 po dostavbě nové Fakultní nemocnice v Praze-Motole (obr. 5) zřídilo ministerstvo zdravotnictví v této nemocnici nové Specializované pracoviště pediatrické kardiologie a kardiologie, později známé jako Dětské kardiocentrum. Kardiocentrum mělo tři oddělení se třemi primariáty: dětská kardiologie (Marie Voříšková), dětská kardiologie (Bohumil Hučín) a kardiopulmonální laboratoř (Milan Šamánek). Milan Šamánek byl ustanoven jako vedoucí celého kardiocentra. Kardiocentrum bylo vybudováno podle zahraničního vzoru (Londýn, Boston a Toronto), kde na společném



Obr. 5. Sídlo Dětského kardiocentra v dětském monobloku ve Fakultní nemocnici v Motole



A



Obr. 6. A – moderní přístroj pro mimotělní oběh Sarns 5000, B – mi-niaturní přístroj pro mimotělní oběh pro novorozence a kojence vlastní konstrukce

pracovišti pečovali o stejné dětské pacienty dětští kardiologové a kardiologové v invazivní i neinvazivní diagnostice a chirurgické terapii, takže nebylo nutné děti překládat na jiná pracoviště. V našem státě dosud pracoviště s podobným režimem neexistovalo. Prioritou Dětského kardiocentra v Praze-Motole bylo radikální léčení vrozených srdečních vad u novorozenců a kojenců a rekonstrukce komplexních srdečních vad u starších dětí a adolescentů (44).

Na oddělení dětské kardiologie do Dětského kardiocentra přešli mladí chirurgové z Kliniky dětské chirurgie, kteří měli zkušenosti s operacemi vrozených srdečních vad. Teprve na tomto pracovišti bylo možné zahájit radikální operace v mimotělním oběhu i u nejmenších dětí. Byl zde k dispozici nový moderní přístroj pro mimotělní oběh Sarns 5000 (Michigan, USA) (obr. 6). Byl to však přístroj pro dospělé s plicním objemem 3–5 l dárcovské krve. Pro malé děti se přístroj pro mimotělní oběh nevyrobil. Kojenci a novorozenci však nepříznivě reagovali na velký perfuzní objem dárcovské krve rozvojem závažného postperfuzního syndromu s imunologickou aktivací komplementu s kapilárním únikem tekutin do tkání a plicním edémem. Studovali jsme tehdy v zahraničí metodu modifikovaného zkráceného mimotělního oběhu u kojenců s dočasnou zástavou cirkulace v hluboké hypotermii při 20° podle Barrata-Boyese. Touto metodou jsme odoperovali v le-

Tab. 1. Přehled operací vrozených srdečních vad v Dětském Kardiocentru ve Fakultní nemocnici Praha-Motol v letech 1977–2010 (počet operací n = 14 483)

Typ vady	Operace			celkem
	na zavřeném srdci	v mimotělním oběhu	invazivní katétr	
defekt komorového septa	116	2105	6	2227
defekt síňového septa	0	1567	215	1782
otevřená tepenná dučeť	952	0	606	1558
koarktace aorty	1286	28	66	1380
transpozice velkých arterií	177	1079	0	1256
fallotova tetralogie	192	1011	0	1203
funkčně jediná komora	220	673	0	893
stenóza aorty	0	503	350	853
defekt atrioventrikulárního septa	16	681	0	697
pulmonální atrézie	376	205	0	581
pulmonální stenóza	1	129	384	514
dvojvýtoková pravá komora	148	261	1	410
úplný anomální návrat plicních žil	0	195	0	195
vady mitrální chlopně	0	154	0	154
cévní prstenec	153	0	0	153
společný arteriální trunкус	0	148	1	149
interrupce oblouku aorty	23	65	0	88
anomálie koronárních arterií	10	70	0	80
anomálie trikuspidální chlopně	0	56	0	56
srdeční tumor	0	42	0	42
aortopulmonální defekt	2	29	0	31
cor triatriatum	0	19	0	19
aplázie chlopně plicnice	0	10	0	10
aortoventrikulární tunel	0	8	0	8
ektopie srdce	7	0	0	7
transplantace srdce	0	2	0	2
ostatní operace	135	0	0	135
celkem	3814	9040	1629	14483

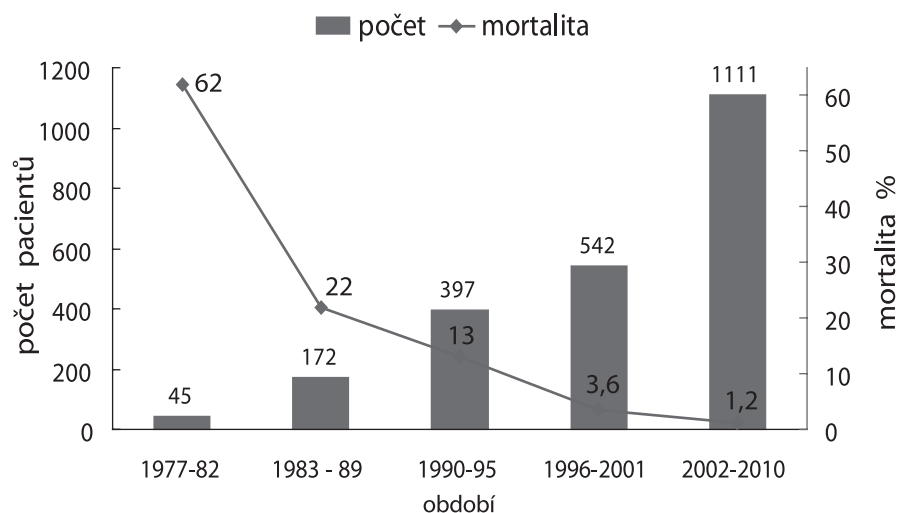
tech 1979–1988 celkem 332 dětí s komplexními srdečními vadami do 10 kg hmotnosti (45). Zavedli jsme u starších dětí metodu totální hemodiluce bez krevní náplně v mimotělním oběhu a odoperovali s ní úspěšně 194 dětských pacientů. V roce 1986 zkonstruovali na našem pracovišti dr. Tomáš Honěk s Ing. Petrem Slovákem z Českého vysokého učení technického v Praze vlastní miniaturní mimotělní oběh pomocí modulárního segmentu pumpy Stöckert a kapilárního membránového oxygenátoru Capiox Terumo (46). Přístroj měl plnicí objem 350 ml krve (obr. 6). Tento přístroj se s obměnou jiných typů kapilárních oxygenátorů v principu používá dodnes. Od té doby se výsledky operací kojenců podstatně zlepšily a po použití ultrafiltrace krve v závěru operace vymizel kapilární únik tekutin do tkání a mortalita poklesla pod 1 % i u kojenců a novorozenců.

V Motole byly od roku 1978 zavedeny postupně všechny typy operací všech známých vrozených srdečních vad u novorozenců a kojenců, které se ve světě prováděly, podle osvědčených operačních protokolů a zkušeností z předních světových pracovišť. Získali jsme je především od dr. Starka z Londýna a jeho prostřednictvím i z Bostonu a Toronta (44). Dr. Stark nám pomáhal z Londýna po celou dobu činnosti pražského dětského kardiocentra odborně i tím, že nás přímo seznámil s vedoucími světovými dětskými kardiouchirurgy a jejich pracovišti. Vyškolil řadu našich pediatrických kardiouchirurgů, kardiologů a anesteziologů.

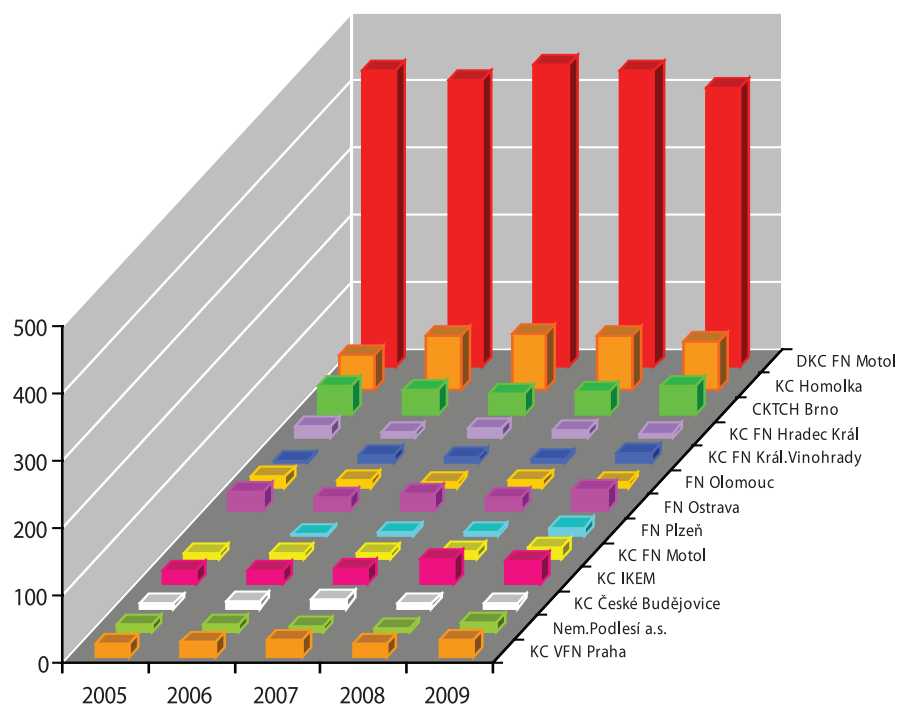
Přehled operací vrozených srdečních vad provedených v Dětském kardiocentru v Motole v letech 1977–2010 ukazu-

je tabulka 1. Je z ní patrná frekvence operací jednotlivých vrozených srdečních vad na pracovišti v Praze Motole, ale i v celém státě. Motolské pracoviště pokrývá nyní chirurgickou péčí všechny novorozence a kojence, kteří se narodí se srdeční vadou v našem státě. Nejčastěji operovanými vadami v mimotělním oběhu u dětí jsou defekt komorového septa, defekt septa síní, Fallotova tetralogie, transpozice velkých arterií, vady s jednou funkční komorou a stenóza aortální chlopně. Nejčastěji operované vady na zavřeném srdci u dětí jsou otevřená tepenná dučeť a koarktace aorty. Pozoruhodná část této skupiny se řeší nyní invazivním katetrizačním způsobem (uzávěr defektu síňového septa, uzávěr otevřené tepenné dučeje a valvulotomie aortální a pulmonální chlopně). Vady operované s menší frekvencí jsou defekt atrioventrikulárního septa, pulmonální atrézie a pulmonální stenóza, dvojvýtoková pravá komora, úplný anomální návrat plicních žil, mitrální stenóza, společný arteriální trunкус a cévní prstenec. Mezi skupinu vzácně operovaných vrozených srdečních vad patří interrupce aortálního oblouku, anomální odstup koronární arterie z plicnice, anomálie trikuspidální chlopně, srdeční tumory, aortopulmonální okénko, cor triatriatum, aplázie chlopně plicnice, aortoventrikulární tunel, ektopie srdce a transplantace srdce u malých dětí. Zvláště na této poslední skupině pacientů, u nichž je frekvence jejich vzácných vad 1–2 za rok, je patrná důležitost jejich soustředění do jediného centra, v němž je zkušenost s korekcí těchto vzácných vad největší.

V této sestavě jsou zahrnuty operace u 2144 novorozenců do 30 dnů věku. Operace kritických srdečních vad u novoro-



Graf 1. Pokles mortality se stoupajícím počtem operovaných novorozenců v Dětském kardiocentru v Praze v letech 1977–2010 (celkem 2144 novorozenců)



Graf 2. Počty operací vrozených srdečních vad na kardiochirurgických pracovištích v České republice podle Národního registru srdečních operací v letech 2005–2009
 DKC FN – Dětské kardiocentrum Fakultní nemocnice v Motole v Praze, CKTCH – Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, KC VFN – Kardiocentrum Všeobecné fakultní nemocnice Praha

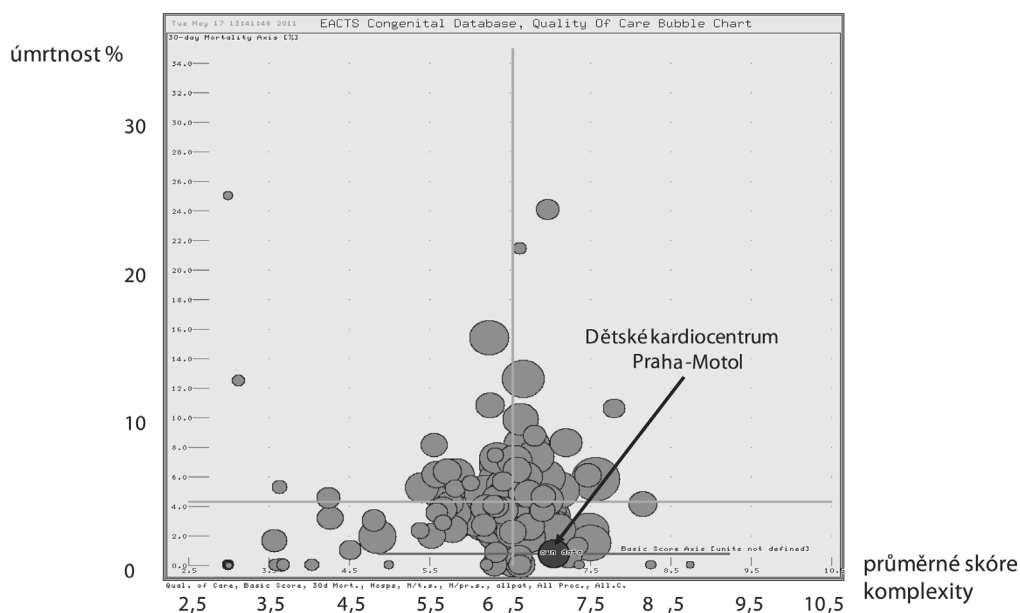
zenců byly nejčastěji provedeny v prvních dvou týdnech po narození. Střední věk při operaci byl 8 dnů (47). Do této sestavy patří i skupina 130 operací nedonošených novorozenců s nízkou porodní hmotností (nejmenší 400 g, medián 914 g) s kritickou otevřenou tepennou dučejí. Hospitalizační mortalita novorozenců po operaci vrozené srdeční vady poklesla v posledních letech na 1,2 % (graf 1).

V uvedené sestavě operačních výkonů si zaslouží pozornost zejména počet 1256 operací transpozic velkých arterií, ve kterém je zahrnuta skupina 177 fyziologických korekcí podle Mustarda, 313 operací podle Senninga a na konec 466 anatomických korekcí transpozice podle Jatene, provedených u novorozenců ve věku 1–2 týdnů (48).

Podrobné popisy nových operačních technik s výsledky těchto operací u nás poprvé provedených jsme publikovali v našem písemnictví (44) i v zahraničí (47). Podařilo se nám tak vyrovnat nejméně desetileté zpoždění, se kterým zaostá-

vala naše česká dětská kardiochirurgie za západními zeměmi. Státní cena za přínos v diagnostice a léčení srdečních vad u dětí nejtělejšího věku a zavedení komplexního systému péče o děti s onemocněním srdce a cév byla v roce 1984 udělena prezidentem republiky všem třem vedoucím pracovníkům Dětského kardiocentra v Motole.

Na motolském kardiochirurgickém pracovišti se nám podařilo postupně vybudovat i banku chlopenních homograftů, která později přešla do péče koordinačního transplantačního centra Fakultní nemocnice Motole a slouží nyní celostátním účelům. Jaroslav Špatenka má zásluhy na zavedení techniky kryoprezervace čerstvých homograftů a dlouhodobém vedení banky (49). Pozoruhodnou činností této banky ilustrují údaje, že ze 1274 zpracovaných srdcí do roku 2010 bylo získáno ke konzervaci 2206 chlopenních homograftů a z nich 1328 bylo doposud implantováno, nejvíce v Dětském kardiocentru (568).



Graf 3. Závislost 30denní pooperační mortality na průměrné komplexitě kardiologických operací u dětí (v databázi European Association for Cardiothoracic Surgery 2011)

Bubliny označují jednotlivá centra. Velikost bublin odpovídá počtu operací za příslušný rok. Čím více vpravo a dole se Centrum nachází, tím lepší kvalitu péče poskytuje. Dětské kardiocentrum v Praze-Motole patří mezi nejlepší sledovaná pracoviště.

Od roku 1984 byl zahájen celostátní registr kardiologických operací v našem státě. Původně byl tento registr určen k ekonomickým účelům, abychom si mohli rozdělit státní devizové prostředky na nákup potřebného materiálu k mimořádnému oběhu podle počtu provedených operací. Později sloužil registr ke kontrole kvality operací na jednotlivých kardiologických pracovištích v našem státě. Graf 2 ukazuje registr operací vrozených srdečních vad z posledního období, kterých se provádělo průměrně 700 za rok. Z toho připadalo na motolské dětské pracoviště 430 operací za rok, a to převážně u malých dětí. V Brně bylo operováno v té době průměrně 40 vrozených srdečních vad za rok převážně u starších dětí a dospělých. Na tomto pracovišti bylo provedeno i 10 transplantací srdce u dětí, z nichž nejmladšímu bylo 2 roky. Zbytek operací vrozených srdečních vad byl podle registru prováděn u dospělých pacientů v dalších 12 kardiocentrech v našem státě. Nejčastěji byly takto operovány defekty síňového septa jako náhodný nález při operacích chlopní nebo koronárních revaskularizacích. Na kardiologickém oddělení Nemocnice Na Homolce bylo v posledních 5 letech cíleně operováno 460 dospělých pacientů s reziduálními vadami srdce po předchozích operacích vrozených srdečních vad v dětství v rámci programu sledování vrozených srdečních vad u dospělých (51).

Od roku 2010 přispívá Dětské kardiocentrum v Motole se svými výsledky do mezinárodní databáze operací vrozených srdečních vad vedené European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS). Tato databáze umožňuje unikátní celosvětové porovnání kvality dětské kardiologické péče na základě sledování 30denní pooperační mortality vztážené k průměrné komplexitě výkonů provedených v daném centru a potvrzuje výbornou úroveň výsledků české kardiologie (graf 3). Validita dat zasílaných do databáze je nezávisle kontrolována a certifikována.

Pěstovali jsme od roku 1968 odborné styky s dětskými kardiologickými zejména v Evropě, ale i v USA a v Asii prostřednictvím odborných společností European Association of Cardiothoracic Surgery (EACTS), Society of Thoracic Surgeons (STS) USA, International Society of Cardiovascular Surgeons, International Society of Cardiothoracic Surgeons (Japan). Podíleli jsme se aktivně na práci těchto společností, zejména na postgraduálním vzdělávání a udělování stipendií společnosti EACTS. Naše pracoviště v Dětském kardiocentru ve Fakult-

ní nemocnici v Motole bylo uznáno jako školicí centrum pro pediatrickou kardiologii v Evropě. V roce 1996 jsme uspořádali v Praze výroční 10. mezinárodní kongres EACTS, který byl mimořádně úspěšný. Naše Dětské kardiocentrum se podílelo v roce 1984 na zavedení programu kojenecké a novorozenecké kardiologie v Havaně na Kubě. K tomu jsme předem vyškolili kubánský tým na našem pražském pracovišti. Byli jsme mile překvapeni zejména vybavením nového dětského kardiocentra v nemocnici Williama Solera v Havaně, které tehdy předčilo naše pražské možnosti a které tam Fidel Castro vybudoval a dlouhodobě podporoval. V roce 1992 náš tým odoperoval v Kuwaitu v Hospital of the Chest skupinu malých dětí a demonstroval tamějším kardiologům techniku operací řady komplexních srdečních vad. V roce 1999 odcestoval náš zkušený dětský kardiolog Martina Kostelka do Herzzentrum v Lipsku, aby tam na vyžádání zavedl systém operací u dětí podle pražské školy dětské kardiologie. V letech 1999 jsme uspořádali mezinárodní Workshop EACTS o pokrocích v kardiologii v Tomsku na Sibiři v Rusku a v roce 2002 v Bishkeku v Kyrgyzstanu ve střední Asii (44). Z pracoviště Dětského kardiocentra vyšla v roce 2001 monografie „Dětská kardiologie“ (50). Byly v ní shrnuty zkušenosti z operací více než 9000 dětí s vrozenou srdeční vadou v Dětském kardiocentru v Praze-Motole.

Na péči o děti s vrozenou srdeční vadou uskutečňovanou v Dětském kardiocentru v Praze-Motole navazuje stále ještě budovaný systém péče o dospělé s vrozenou srdeční vadou ve spolupráci s kardiologickými pracovišti pro dospělé.

LITERATURA

1. **Munro JC.** Ligation of the ductus arteriosus. *Ann Surg* 1907; 46: 335–338.
2. **Graybiel A, Strieder J W, Boyer NH.** An attempt to obliterate the patent ductus arteriosus in a patient with subacute bacterial endocarditis. *Am Heart J* 1938; 15: 621–624.
3. **Herles F, Šíkl H.** Bakteriální endokarditis při persistenci Botalova dučeje. *Čas Lék čes* 1943; 82: 453–456, 497–501.
4. **Gross RE, Hubbard JP.** Surgical ligation of a patent ductus arteriosus. *JAMA* 1939; 112: 729–731.
5. **Svobodný P, Hlaváčková L.** Dějiny lékařství v českých zemích. Praha: Triton 2004; 212–214.

6. **Polák E, Padovcová-Ledererová H, Bor I.** Naše zkušenosti s operativní léčbou otevřené dučeje tepenné. *Ped listy* 1951; 6: 23–28.
7. **Bedrna J.** Chirurgické léčení otevřené tepenné dučeje. *Čas Lék čes* 1949; 88: 377–381.
8. **Rapant V, Mores A.** První naše zkušenosti s chirurgickým léčením otevřeného dučeje (ductus arteriosus apertus). *Lék listy* 1949; 4: 193–195.
9. **Jadrníček M.** Naše dosavadní výsledky s diagnózou a léčením vrozených srdečních vad. *Ped Listy* 1951; 6: 28–29.
10. **Kafka V, Krčilková M.** Příspěvek k léčení otevřené tepenné dučeje. *Čas Lék čes* 1951; 90: 1132–1136.
11. **Kafka V, Bor I, Kleint Z, et al.** Příspěvek k operaci Blalock-Taussigové při léčbě vrozených srdečních vad s cyanózou a nedostatečným přívodem krve do plic. *Čas Lék čes* 1953; 92: 44–49.
12. **Kafka V, Krčilková M, Padovcová H.** Naše zkušenosti s chirurgickým léčením vrozených srdečních vad. *Rozhl Chir* 1954; 33: 166–173.
13. **Bor I, Padovcová-Ledererová H.** Celkový přehled vrozených malformací srdce na II. dětské klinice prof. Brdlika. *Ped Listy* 1951; 6: 19–23.
14. **Procházka J.** Radikální léčení vrozeného zúžení plicnice. In: *Chirurgické léčení chlopienních vad srdečních*. Praha: Naše vojsko 1953; 13–52.
15. *Chirurgické léčení vrozených srdečních vad. Sborník kardiologicko-chirurgické konference 3–4. 12. 1954.* Praha: Státní zdravotnické nakladatelství 1955.
16. **Diviš J.** Hrudní chirurgie v dětském věku. *Ped listy* 1952; 7: 267–269.
17. **Maixner E.** Vrozené sужení srdečnice poblíže průvodu Botallova. Sужení otvoru tepenného levého, nedomykavost chlopní měsíčitých aorty a dvojčipové. *Čas Lék čes* 1878; 17: 201–204, 209–211.
18. **Čech A.** Atresie isthmus aorty. *Čas Lék čes* 1935; 74: 666–667.
19. **Dobeš J.** Aortální isthmické stenozy. *Čas Lék čes* 1942; 81: 923–928.
20. **Mládek A.** Vznik a vývoj kardiologie u nás. *Rozhl Chir* 1963; 42: 739–742.
21. **Brodský M, Kafka V, Bor I, et al.** Koarktace aorty z chirurgického hlediska. *Rozhl Chir* 1959; 38: 157–166.
22. **Rapant V, Mačák V, Doubravský J.** Zdvojený aortální oblouk. *Čas Lék čes* 1959; 98: 326–330.
23. **Lewis FJ, Taufic M.** Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia. *Surgery* 1953; 33: 52–59.
24. **Navrátil J, Brázda L, Hrdlička M, et al.** Chirurgická náprava defektu síňového septa na otevřeném srdci v hypotermii. *Rozhl Chir* 1957; 36: 736–771.
25. **Procházka J.** Chirurgická léčba defektu síňového septa zavřenou cestou. *Rozhl Chir* 1959; 38: 191–196.
26. **Gibbon JH.** Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37: 171–185.
27. **Navrátil J.** *Kardiologie*. Praha: Avicenum 1970.
28. **Procházka J.** *Chirurgické léčení získaných chlopienních vad*. Praha: Avicenum 1986, s. 80.
29. **Navrátil J.** Srdeční operace v mimotělním krevním oběhu. *Čas Lék čes* 1959; 98: 1601–1607.
30. **Brodský M, Drapka M, Kabelka M, et al.** Dlouhodobá perfuze v normotermii u dětí. *Rozhl Chir* 1962; 41: 167–176.
31. **Navrátil J, Brázda L, Hrdlička M, et al.** Naše zkušenosti s chirurgickým léčením koarktace aorty. *Rozhl Chir* 1956; 35: 53–61.
32. **Navrátil J, Olejník O, Uhlíř J.** Úplná náprava Fallotovy tetralogie v otevřeném srdci. *Rozhl Chir* 1961; 40: 594–607.
33. **Navrátil J.** Co lze očekávat od chirurgické nápravy srdečních vad. *Rozhl Chir* 1967; 46: 357–362.
34. *Osobní sdělení MUDr. Renáty Šreflové a MUDr. Marie Ošmerové, CKTCH Brno.*
35. **Brodský M.** Prevence zvýšeného tlaku v horní duté žíle při kavopulmonální anastomóze. *Rozhl Chir* 1964; 43: 577–581.
36. **Hučín B.** Historie pražské školy dětské kardiologie. *Lék listy* 1997; 11: 1.
37. **Hučín B, Stark J, Kafka V.** Pokroky v kojenecké kardiologii. *Čs Pediatr* 1971; 26: 213–218.
38. **Goetzová J, Benešová D.** Vrozené srdeční vady v materiálu dětí mrtvě narozených a zemřelých ve Středočeském kraji v letech 1967–1976. *Čes-Slov Pediatr* 1976; 34: 547–550.
39. **Hučín B, Kafka V, Fišer B.** Kardiologie v nejmladším věkovém období. *Prakt Lék* 1971; 51: 838–841.
40. **Stark J, Hučín B, Aberdeen E, et al.** Cardiac surgery in the first year of life: Experience with 1,049 operations. *Surgery* 1971; 60: 483–497.
41. **Hučín B, Stark J.** Léčení pooperační respirační insuficience u dětí respirátorem. *Čs Pediatr* 1971; 26: 424–427.
42. **Stark J.** Technika opakovaného odběru tepenné krve při vyšetřování acidobazické rovnováhy. *Rozhl Chir* 1968; 47: 621–624.
43. **Špatenka J, Hučín B, Teisinger P, et al.** Užití centrálních žilních katétrů v dětské chirurgii: indikace, způsoby zavádění a využití. *Rozhl Chir* 1978; 57: 599–604.
44. **Hučín B.** Kardiologie v Dětském kardiocentru v Praze-Motole. *Cor Vasa* 2010; 52: 739–748.
45. **Hučín B, Fišer B, Kučera V, et al.** Operace na otevřeném srdci u dětí v nejtětlejším věku metodou cílené zástavy oběhu v hluboké hypotermii. *Čas Lék čes* 1980; 119: 1265–1271.
46. **Honěk T, Horváth P, Kučera V, et al.** Miniaturizovaný mimotělní oběh pro kojence. *Rozhl Chir* 1990; 69: 515–518.
47. **Hučín B, Tláškal T, Gebauer R, et al.** Corrective surgery of congenital heart defects in neonates: the Prague experience. *Croat Med J* 2002; 43: 375–381.
48. **Hučín B, Voříšková M, Šamánek M, et al.** Historie chirurgické léčby transpozice velkých arterií v dětském věku a výsledky těchto operací u nás. *Cor Vasa* 2009; 51: 260–267.
49. **Špatenka J, Kostelka M, Kobylika P, et al.** Příprava, skladování, transport a použití allotransplantátů srdečních chlopiň. *Rozhl Chir* 1997; 76: 118–125.
50. **Hučín B.** *Dětská Kardiologie*. Praha: Grada Publishing 2001.
51. **Popelová J, Černý Š, Gebauer R, et al.** Šestileté zkušenosti s operacemi vrozených srdečních vad u dospělých. *Čas Lék čes* 2011; 150: 293–296.

11. medzinárodná konferencia o lyzozómových poruchách Londýn, 2.–3. marec 2012

Problematika lyzozómových porúch je stále aktuálna. Je to logické, pretože jedine v tejto skupine genetických ochorení sa dlhoročným úsilím podarilo nahradiť chýbajúce enzýmy. Skúsenosti s liečbou neustále pribúdajú, ostáva však mnoho nezodpovedaných otázok. Aj preto stúpa počet odborných podujatí na túto tému. Londýnsku konferenciu zorganizovala firma Shire. Odborný program bol zameraný na tri liečiteľné lyzozómové poruchy, Gaucherovu chorobu, Fabryho chorobu a mukopolysacharidózu II. typu (Hunterov syndróm). Prednášateľmi boli poprední svetoví špecialisti: Atul Mehta (Londýn), Aleš Linhart (Praha), Andreas Gal (Hamburg), Anna Tylki-Szymanska (Varšava), Ari Zimran (Jeruzalem), Guillem Pintos-Morell (Barcelona), Joseph Muenzer (Severná Karolína), Michael Beck (Mainz), Timothy Cox (Cambridge). Pomerne detailne sa analyzovali všetky klinické a diagnostické aspekty týchto ochorení s dôrazom na súčasné možnosti liečby. Liečba pacientov s Gaucherovou chorobou I. typu je nesporne efektívna. Výpadok liečby imiglucerázou sa podarilo nahradiť velaglucerázou alfa s porovnateľným efektom. Pri liečbe Fabryho choroby došlo k výpadku liečby agalzidázou beta, ktorá sa v mnohých prípadoch nahradila agalzidázou alfa. Ukazuje sa tiež porovnateľný efekt oboch nových enzýmov. Imunogenicitá sa zdá rozdielna, na objektivizáciu sú však potrebné dlhodobšie štúdie s väčším počtom pacientov. Pri mukopolysacharidóze II. typu (Hunterov syndróm) substitučná enzýmová liečba nemá taký efekt pretože až 75 %

pacientov má príznaky zo strany CNS. A keďže enzým neprechádza hematoencefalickou bariérou, liečbu môžeme hodnotiť len ako podpornú. Popri plenárnych prednáškach organizátori zaradili do programu aj 9 workshopov. Zúčastnil som sa troch. Vo workshope o Gaucherovej chorobe sa hovorilo o možnostiach zmeny liečby Gaucherovej choroby I. typu na velaglucerázu alfa pri výskyte nežiadúcich účinkoch a hypersenzitívnych reakciách. Vo workshope o liečbe Hunterovho syndrómu sa analyzovali klinické benefity a tiež potenciálne komplikácie liečby, spôsobené imunitnými reakciami. Hovorilo sa aj o možnostiach prerušenia liečby v prípadoch, keď pravidelná týždenná liečba neprináša žiadny efekt. Vydarený bol hlavne tretí workshop o včasných symptómoch lyzozómových porúch. Včasná diagnostika umožňuje skorú liečbu a prevenciu neskorších komplikácií. Na záver by som chcel konštatovať, že konkurencia farmaceutických firiem je hnacím motorom v snahe inovovať liečbu týchto porúch a presadiť sa na liekovom trhu. Dôležité je objektívne zhodnotenie efektu liečby. V konečnom dôsledku by mal z týchto aktivít profitovať pacient.

doc. MUDr. Vladimír Bzdúch, CSc.

I. detská klinika DFNSP a LF UK

Limbová 1, 833 40 Bratislava, Slovenská republika

e-mail: bzduch@gmail.com

Mezikrajská konferencia pracovníkov klinické biochemie a hematologie Plzeňského a Karlovarského kraje Klatovy, 7. března 2012

Dne 7. března 2012 se uskutečnila Mezikrajská konference pracovníků klinické biochemie a hematologie Plzeňského a Karlovarského kraje pod záštitou ČSKB ČS JEP. Každoroční setkání pracovníků klinických laboratoří se tento rok konalo v přednáškové aule v areálu Klatovské nemocnice, a.s. pořádané Oddělením klinických laboratoří a.s. Akce byla zahájena slovy garanty akce: primářem OKL MUDr. Richardem Piknerem, Ph.D., prof. MUDr. Jaroslavem Rackem, DrSc., za ČSKBa a vedením Klatovské nemocnice, a.s.

Odborný program konference byl tématicky široký a věnován laboratorní diagnostice nejen v oboru klinické biochemie a imunochemie, hematologie, ale i oboru mikrobiologie. Program konference byl doplněn workshopy sponzorujících firem, které probíhaly paralelně s odborným programem. Během přestávek mezi bloky přednášek bylo možné získat nové informace o produktech těchto firem. Pozvání přijaly firmy: Abbott, Beckman Coulter, DiaSorin, DS Soft Olomouc, Medesa, Roche (farmaceutická divize), Sarstedt, Siemens a Sysmex.

Výběr aktuálních a atraktivních témat přilákal velký počet účastníků, kolegů a kolegyně z řad laboratoří nejen z Plzeňského a Karlovarského kraje. Celkem bylo registrováno 138 účastníků. Do celodenního programu konference se dokázala

vměstnat celkem 19 prezentací od autorů, kteří přijali pozvání. Z řad přednášejících i paní MUDr. Helena Brodská, Ph.D. z Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a prim. MUDr. Jana Janečková z Litomyšlské nemocnice, které svými zajímavými přednáškami obohatili tuto akci.

Konference byla rozdělena do čtyř tematicky odlišných bloků. Po zahájení následoval první blok odborného programu, kde v prvních dvou přednáškách byla přiblížena problematika zabývající se zdravotními výkony, jejich kultivací a dopady na laboratorní diagnostiku (Ing. Mgr. David Hepnar, MBA), dále řízení dokumentace v laboratořích (Ing. Miroslav Zábanský) a otazníky kolem legislativy v laboratorní praxi (MUDr. Veronika Šoupová). Tato témata vyvolala očekávanou rozsáhlou diskuzi. Následovaly přednášky dotýkající se hematologické oblasti v podání prim. MUDr. Jitky Šlechtové a MUDr. Pavly Šigutové.

Po přestávce měli účastníci možnost si vyslechnout další blok zajímavých přednášek. Laboratorní markery malnutrice, biochemické monitorování nemocného s umělou výživou od MUDr. Heleny Brodské, Ph.D., příspěvky kolegyně z Oddělení nukleární medicíny úseku imunodiagnostiky FN Plzeň nás obohatily informacemi o stanovení a klinickém využití nového markeru ProPSA (MUDr. Radka Fuchsová) a AMH (RNDr.

Jindra Vrzalová, Ph.D.). Prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc., pohovořil o velmi rozšířené nemoci diabetes mellitus a jejím laboratorním vyšetřením. MUDr. Daniel Rajdl, Ph.D. zajímavě poukázal na dnešní možnosti E-learningu v laboratorní medicíně, se kterým se již v dnešní době často setkáváme v našich laboratořích v rámci celoživotního vzdělávání.

Během hodinové přestávky na oběd byla zájemcům též umožněna prohlídka Oddělení klinických laboratoří a kostního metabolismu a představeny prostory nové budovy Klatovské nemocnice.

Po této pauze následoval odborný blok zabývající se mikrobiologickými tématy. Kolegové z laboratoře Biolab spol. s r.o. pojednali o přímém průkazu antigenu *Chlamydia trachomatis* v moči (Jana Fialová) a o průkazu DNA *Chlamydia trachomatis* metodou RT-PCR (Mgr. František Musil). Tento blok velmi zajímavě doplnila RNDr. Helena Nedvědová z Klatovské nemocnice svojí prezentací o akantamébové keratitidě. S dalším velmi zajímavým příspěvkem vystoupil v rámci dalšího a zároveň posledního bloku MUDr. Richard Pikner, PhD., který se věnoval hypovitaminóze D u osteologických pacientů, jehož data byla získána z osteologické ambulance Klatovské nemocnice, a.s. Vitamin D a jeho stanovení v laboratoři je v posledních letech velmi oblíbené a diskutované téma, a tudíž bylo i zde na konferenci. Svým příspěvkem náš obzor dále rozšířili MUDr. Jana Janečková, která se věnovala vitaminu D ve spojení s infekčním onemocněním a prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc., který hovořil o vitaminu D ve spojení s chronickým renálním selháním. Ve zbývajících dvou přednáškách plynule navá-



zala RNDr. Zlata Fejfarčková svojí prezentací o referenčních mezích kalciofosfátového metabolismu a Ing. Terezie Sedláčková uzavřela odborný program přednáškou o citrulinu jako ukazateli masы funkčních enterocytů.

RNDr. Zlata Fejfarčková
MUDr. Richard Pikner, Ph.D., přednosta
Oddělení klinických laboratoří a kostního metabolismu
Klatovská nemocnice, a.s.
Plzeňská 569, 339 01 Klatovy
e-mail: pikner@nemkt.cz

XXIV. dermatovenerologický seminář jihomoravského regionu Brno, 15. března 2012

Již tradičně zorganizovaly obě kožní kliniky v Brně 15. března 2012 regionální seminář v prostorách hotelu International. Zájem o něj byl velký, což dokumentovala účast 152 lékařů i sester. Potěšující bylo, že akce vzbudila také zájem mediků; to organizátoři velmi uvítali. S mediky se počet účastníků blížil ke dvěma stům. Studenti jsou významnou součástí akademické obce lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně, budou formovat budoucí tvář české medicíny, tedy i dermatovenerologie. Na semináři se mohli přesvědčit o šíři oboru i jeho perspektivách.

Program byl zaměřen na pokroky v diagnostice a léčbě kožních chorob, reprezentovalo jej deset přednášek.

Zazněla problematika subakutního kožního lupusu, téma stále aktuální, přednášela prim. O. Faustmannová z Dermatovenerologické kliniky (DVK) FN Brno, přehledně sdělila novinky v dané oblasti i vlastní zkušenosti s diagnostikou a léčbou.

V další přednášce (MUDr. V. Ďurčanská z I. DVK v Brně) byly prezentovány dvě zajímavé případy z Centra pro léčbu pokročilých stadií kožních T-buněčných lymfomů modifikátorem imunitní odpovědi bexarotinem. Pacient s onkologickou triplicitou – kromě mycosis fungoides také Hodgkinova choroba a adenokarcinom prostaty – udržuje se dlouhodobě v remisi kožního T-lymfomu při systémové terapii bexarotinem. Ve druhém případě, po vyčerpání všech léčebných možností u agresivní formy mycosis fungoides

při mezioborové spolupráci s hematologem, došlo k letálnímu vyústění.

V přednášce prof. V. Vašků byly shrnuty komorbidity zachycené ve velkém souboru nemocných psoriázou na I. DVK. Komorbidity u chronických zánětlivých onemocnění (immune mediated inflammatory diseases) a psoriázy zvláště jsou výzvou pro moderní medicínu ve výzkumu, prevenci a léčbě.

V dalších přednáškách zazněla problematika kožních artefaktů, kožní symptomatologie u střevních zánětů, ryze dermatologické téma kontaktní senzibilizace z materiálů obuvi, úspěšná léčba toxické epidermální nekrolýzy a některé aspekty moderní terapie lupénky.

Pro dermatology bylo jistě zajímavé vyslechnout MUDr. N. Benákovou s návrhy léčebných doporučení v místní léčbě psoriázy podle závěrů pracovní skupiny ČDS.

Všechny přednášky měly velmi živou odezvu v diskuzi, což by mělo být smyslem takových konferencí. Klinická či akademická pracoviště plní v tomto směru nutnou a žádoucí roli vymezující nejdůležitější oblasti oboru, trendy v diagnostice a léčbě. Toto se v Brně opět podařilo, a to v dělné a přátelské atmosféře.

prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.
I. DVK FN u sv. Anny a DVK FN Brno LF MU
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: vladimir.vasku@fnusa.cz

Kurz sanační a rekonstrukční chirurgie středního ucha ve Svitavách Svitavy, 22. a 23. března 2012

Ve čtvrtek a pátek 22. a 23. března 2012 se sjelo do Svitav 35 ORL lékařů z celé republiky, aby se zúčastnili již VI. demonstračního kurzu a semináře Sanační a rekonstrukční chirurgie středního ucha. Jeho pořadatelem bylo oddělení ORL a chirurgie hlavy a krku Svitavské nemocnice, a.s. Kurz byl určen pro všechny lékaře zabývající se problematikou chronického středoušního zánětu.



Během dvou dnů bylo provedeno celkem pět operací středního ucha postiženého nějakou formou chronického zánětu. Lektory a operátory letošního kurzu byli prof. MUDr. Viktor Chrobok, CSc., Ph.D. z ORL kliniky v Hradci Králové, prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc. a MUDr. Jan Mejzlík, Ph.D. z ORL kliniky v Pardubicích, prim. MUDr. Josef Machač z Dětské ORL kliniky v Brně a prim. MUDr. Libor Sychra z pořádajícího ORL oddělení. Připraveno bylo také 40 odborných přednášek o problematice onemocnění spánkové kosti a chronického středoušního zánětu.

O tuto formu vzdělávání je mezi ORL lékaři velký zájem, protože chronický zánět středního ucha je stále aktuální téma

u dětí i dospělých. Videokonference je přínosná především v tom, že umožňuje většímu počtu lékařů sledovat průběh operace a hlavně se aktivně zapojit do jejího průběhu a diskutovat svoje názory s operátorem přímo v průběhu operace. Letos poprvé byla pro přenos obrazu a zvuku využita Full HD technologie, kterou zajistily společnosti Karl Storz – endoskope, ORCZ Moravská Třebová a Huawei Technologies



Praha. To velmi výrazně zvedlo kvalitu a úroveň celého kurzu a všichni účastníci byli s kvalitou přenášeného obrazu spokojeni.

Kurz se uskutečnil jako registrovaná vzdělávací akce České lékařské komory a odborně jej garantovala Česká společnost otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP.

MUDr. Libor Sychra
Oddělení ORL a chirurgie hlavy a krku
Svitavská nemocnice a.s.
Kollárova 643/7, 568 02 Svitavy-Předměstí
e-mail: sychra@nemsy.cz

Jarní hematologické sympozium regionu jižní Moravy a kraje Vysočina Brno, 30. a 31. března 2012

Pravidelné setkání regionálních hematologů se tentokrát konalo 30. a 31. března 2012 v Brně v příjemném prostředí hotelu Myslivna.

Sestavením programu na téma – Poruchy krevního srážení z hlediska mezioborové spolupráce – bylo pověřeno oddělení klinické hematologie FN u sv. Anny v Brně.

Přednášky prvního bloku se týkaly problematiky nosných programů Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně zejména kardiologického a transplantačního.

Velmi zajímavá byla přednáška skupiny intervenčních kardiologů (přednesená MUDr. M. Rezkem z I. kardiologické kliniky) „Kdy hodnotit agregaci destiček?“ navazující na sdělení RNDr. M. Popelové, která popisuje možnosti vyšetřování agregace destiček na přístroji Multiplate. Obě přednášky shodně ukázaly význam vyšetřování agregace destiček, zejména s ohledem na dávku antiagregačního léku a případně slouží i k odhalení rezistence na podaný antiagregační lék, a tedy i indikaci k podání alternativy (clopidogrel- prasugrel-ticagrelor).

Přednáška MUDr. V. Mejzlíka z transplantačního centra CKTCH ukázala, jaký význam pro úspěšný výsledek transplantace jater má předoperační úprava koagulačních parametrů a že dlouhodobá spolupráce s oddělením klinické hematologie přinesla úsporu následné substituční terapie.

První přednáška druhého bloku byla věnována inaktivaci patogenů v transfuzních přípravcích a přednesla ji paní primářka Transfuzního a tkáňového oddělení FN Brno MUDr. Eva Tesařová. Významné se jeví zejména programy zkracující dobu tzv. diagnostického okna.

Přednáška RNDr. R. Pacasové a kolektivu zdůraznila vztah mezi aktivitou koagulačních faktorů (zejména FV) a stářím transfuzních přípravků (mražené plazmy), což má význam pro úspěšnost účinné substituce tam, kde ještě není k dispozici koncentrát daného koagulačního faktoru.

Vynikající přednáška MUDr. Z. Kořístka seznámila všechny s možnostmi indikací aferéz. Zabývala se například vztahem volby erytrocytaferézy versus odběr plné krve (venepunkce), otázkou kdy indikovat leukocytaferézu apod.

Třetí blok tvořily kazuistiky, kde byly prezentovány zajímavé případy z různých hematologických pracovišť, někdy s otevřeným koncem, který bude prezentován na dalším setkání.

Seminář byl ukončen krátkým pěveckým recitálem tenoristy Milana Voldřicha a společenským večerem, kde pokračovalo neformální setkání kolegů. Bylo zde vysloveno přání na pokračování seminářů regionálních hematologů i v dalších letech.



Příštím pořadatelem semináře bylo předběžně stanoveno hematologické pracoviště ve Znojmě.

*prim. MUDr. Marta Zvarová
OKH, FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: marta.zvarova@fnusa.cz*

Ostravský den preventivní pediatrie s mezinárodní účastí Ostrava, 16. března 2012

Ostravský den preventivní pediatrie se tak jako i v loňském roce setkal s velkým zájmem pediatrické veřejnosti – letošní účast byla více než jedno sto účastníků.

Na tradičním místě – v kongresovém sále ostravského hotelu Clarion Congress Hotel (dříve Atom) proběhla 16. března 2012 akce, na programu které byla sdělení, týkající se jednak vyšetření metabolických vad u dětí a jejich screeningu (doc. V. Kožich, prim. K. Pešková, Praha), dále problematika dětské tuberkulózy (prim. J. Pohl, Praha), otázky pediatrické auxologie (doc. V. Krásničanová, Praha), aktuální problematika očkování u dětí (dr. D. Pastucha, Olomouc), problematika dětských úrazů a jejich vztah k poruchám rodiny (prof. M. Velemínský, dr.h.c., České Budějovice), problematika očkování virových hepatitid (prim. L. Rožnovský, Ostrava), otázky dechové rehabilitace u dětí s atmatem (Mgr. K. Neumannová, Olomouc), kontext event. rušení kojeneckých ústavů (as.

F. Schneiberg, Praha) a také velmi zajímavá sdělení prof. A. Ondrušové (Trnava) o zkušenostech práce pediatra v Keni a Súdánu a film prim. B. Šoltýsové „Quo vadis, Romale“ o aktuální pediatrické problematice u romské populace na slovenské Spiši.

Pořadatelé akce (prof. MUDr. Jaroslav Slaný, CSc. – jakožto koordinátor a odborný garant akce a předseda jejího vědeckého výboru – z Dětského lékařství Městské nemocnice Ostrava, dále Česká pediatrická společnost, ČLK Ostrava, Spolek lékařů Ostrava) tedy s radostí konstatují, že se akce setkala s velkou pozorností u pediatrické veřejnosti.

*prof. MUDr. Jaroslav Slaný, CSc.
Dětské lékařství Městské nemocnice Ostrava
Nemocniční 20, 728 80 Ostrava-Fifejdy
e-mail: jaroslav.slany@mnof.cz*

**Nolen-Hoeksema S, Fredrickson BL,
Lotus GR, Wagenaar WA.**

PSYCHOLOGIE
ATKINSONOVÉ A HILGARDA

*Praha: Portál 2012, s. 884, 2601 Kč.
ISBN 978-80-262-0083-3.*

Recenzovaná kniha je úvodem do psychologie a v češtině nyní vyšla již ve třetím vydání. Druhé vydání (též nakladatelství Portál) přišlo u nás na pulty knihkupců v roce 2003. V angličtině máme k dispozici patnáct vydání, prvně kniha spatřila světlo světa v roce 1953 a byla přeložena do řady jazyků, včetně čínštiny a hebrejštiny.

Jedná se o osvědčenou učebnici úvodu do psychologie, tedy prvního přiblížení k velmi rozsáhlé oblasti lidského poznání, která je srovnatelná s lékařskými vědami, proto nám autoři této práce mohou poskytnout jen opravdu základní orientaci v psychologických vědách, avšak co je stejně cenné, seznamují nás se způsobem myšlení dnešní psychologie. A to je důvodem, proč recenzované dílo lze doporučit ke čtení naší lékařské obci, zejména té její části, jež se zajímá o psychosomatickou medicínu, psychoterapii, případně si přeje více porozumět teoretickým základům lékařské psychologie.

Autory této obsáhlé učebnice jsou severoameričtí psychologové – Susan Nolen-Hoeksemaová, Barbara L. Fredricksonová, Geoff Lotus a holandský psycholog Willem A. Wagenaar. Do učebnice dále přispěla Holanďanka Christel Lutzová a Američan Mark Reinitz.

Ve srovnání s posledním českým vydáním knihy z roku 2003 zde nalezneme zejména více poznatků z oblasti kognitivních neurověd, genetické a evoluční teorie osobnosti, přítomno je genderové hledisko a práce je obohacena o více než 350 nových odkazů a informací o aktuálním psychologickém výzkumu. Důraz je položen na poznatky a názory podložené empirickým výzkumem.

Učebnice je rozdělena do osmnácti kapitol a dodatku, seznamujícího nás ve zkratce s některými statistickými metodami a měřeními v psychologii. Kapitoly mají jednotné členění, každá začíná názorným příkladem ilustrujícím problematiku v ní obsaženou, závěrem nalezneme shrnutí obsahu, aktualizované internetové stránky, klíčové pojmy a část týkající se nových oblastí psychologického výzkumu. Kritické myšlení čtenáře je rozvíjeno otázkami rozvíjejícími kritické myšlení a příspěvky vždy dvou autorů, jejichž názory na určitou problematiku jsou právě opačné.

Kniha sestává z těchto kapitol:

1. Předmět psychologie – Předmět studia psychologie, Historické základy psychologie, Moderní psychologické přístupy, Jak se provádí psychologický výzkum, atd.

2. Biologické základy psychologie – Studium biologických základů psychologie, Neurony, základní stavební kameny nervové soustavy, Uspořádání mozku, Autonomní nervová soustava, Endokrinní soustava, Evoluce, geny a chování atd.

3. Psychický vývoj – Dědičnost a prostředí, Schopnosti novorozence, Kognitivní vývoj v dětství, Osobnostní a sociální vývoj, Vývoj v adolescenci atd.

4. Senzorické procesy – Charakteristika smyslových orgánů, Zrak, Sluch, Ostatní smysly atd.

5. Vnímání – K čemu slouží vnímání? Pozornost, Lokalizace, Rozpoznávání, Abstrakce, Percepční konstanty, Dělbá práce v mozku, Vývoj vnímání atd.

6. Vědomí – Aspekty vědomí, Spánek a sny, Meditace, Hypnóza, Psychoaktivní látky, Fenomény psi atd.

7. Učení a podmiňování – Přístupy k učení, Klasické podmiňování, Instrumentální podmiňování, Učení a poznávání, Učení a mozek, Učení a motivace atd.

8. Paměť – Tři důležité rozdíly, Senzorická paměť, Pracovní paměť, Dlouhodobá paměť, Implicitní paměť, Konstruktivní paměť, Zlepšování paměti atd.

9. Myšlení a jazyk – Jazyk a komunikace, Vývoj jazyka, Pojmy a kategorizace: základní stavební kameny myšlení, Usuzování, Imaginativní myšlení, Myšlení v praxi: řešení problémů atd.

10. Motivace – Pudy a homeostáza, Incentivní motivace a odměna, Hlad, příjem potravy a jeho poruchy, Gender a sexualita atd.

11. Emoce – Složky emocí, Kognitivní hodnocení a emoce, Subjektivní prožitky a emoce, Tendence myslet a jednat v souvislosti s emocemi, Tělesné změny a emoce, Výraz obličejové a emoce, Reakce na emoci: emoční regulace, Emoce, gender a kultura, Agrese atd.

12. Inteligence – Posuzování intelektových schopností, Soudobé teorie inteligence, Dědičnost a inteligence, Emoční inteligence, Mentální retardace atd.

13. Osobnost – Diagnostika osobnosti, Psychoanalytický přístup, Behaviorální přístup, Kognitivní přístup, Humanistický přístup, Evoluční přístup, Dědičné aspekty osobnosti atd.

14. Stres, zdraví a zvládání – Typické znaky stresových událostí, Psychické reakce na stres, Fyziologické reakce na stres, Psychologické faktory stresových reakcí, Dovednosti zvládání stresu, Zvládání stresu atd.

15. Psychopatologie – Definice abnormality, Úzkostné poruchy, Poruchy nálady, Schizofrenie, Poruchy osobnosti, Pervazivní vývojové poruchy atd.

16. Terapie mentálních poruch – Historický vývoj, Techniky psychoterapie, Biologická terapie, Péče o duševní zdraví atd.

17. Sociální vliv – Přítomnost druhých, Vyhovnění a poslušnost, Internalizace, Skupinová interakce atd.

18. Sociální kognice – Utváření dojmu, Postoje, Interpersonální přitažlivost, ad.

Dodatek: statistické metody a měření – Deskriptivní statistika, Statistická indukce, Koefficient korelace atd.

Závěrem této rozsáhlé učebnice psychologie je slovník pojmů, seznam literatury, a co je důležité – seznam literárních zdrojů, které byly přeloženy do češtiny, nebo slovenštiny. Dále zde nalezneme jmenný a věcný rejstřík. Celá kniha pak končí didaktickými testy – jsou zde odkazy na strany současného vydání, neboť tyto testy byly publikovány v nakladatelství Portál v samostatném vydání roce 2003 a lze si je též stáhnout z internetu.

Recenzovaná učebnice je didakticky výborně propracovaná a je radost ji listovat, číst, případně z ní studovat. Zkušenost patnácti vydání se nezapře. Napsána je zcela srozumitelně, čtivě, obsahuje velké množství osvětlujících příkladů, fotografií, grafů, atd. Vysoká odborná úroveň je samozřejmostí.

Z velkého množství pro lékaře zajímavých (a často i překvapujících) zjištění vybírám jako ukázkou následující poznatky a souvislosti. Největší dopad na zdravotní stav obyvательства začíná mít internet. Miliony lidí získává denně zdravotní informace (jejich kvalita je opravdu různorodá, často pochybná). Tyto informace mění chování obyvательства žádoucím, ale i nežádoucím směrem – o čemž se i u nás běžně přesvědčují lékaři v klinické praxi. Bylo také zjištěno, a to je pozitivní konstatování, že internet přispívá k šíření kognitivně behaviorální terapie depresí v rozvojových zemích, kde nemocní lidé prakticky nemají přístup k odborné psychotherapeutické péči. Zajímavý je i poznatek, zjištěný na vzorku cca 30 000 osob v 52 zemích, že asi třetina rizika vzniku srdečních chorob souvisí se stresujícím charakterem prostředí, v němž lidé žijí. Kupříkladu vykonávají náročnou práci, přičemž tuto situaci nemají pod kontrolou, vlivy jsou pro ně nevypočitatelné a jimi neovlivnitelné. Pozornost zasluhují i výzkumy dokládající význam psychoneuroimunologie a psychologické péče o nemocné rakovinou, jejíž užití prokazatelně a signifikantně prodlužuje u některých skupin nemocných rakovinou délku jejich přežití.

Recenzovaná učebnice úvodu do psychologie je reprezentativní publikací, kterou lze jednoznačně doporučit pozornosti lékařské obci i studentům medicíny. Je tomu proto, že obohacuje lékařovo poznání a porozumění lidské, psychosociální dimenzi pacientů – ale i jeho samého.

*prof. PhDr. Jan Vymětal
Ústav pro humanitní studia v lékařství
1. lékařská fakulta UK v Praze
Karlovo nám. 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 – 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 objednávkou neobdrží, bude dedikace v korektuře vyškrtuta.

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

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Je vydáván Českou lékařskou společností J. Ev. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním a přísně vědeckým, publikujícím přehledové články a původní vědecké práce ze všech oborů medicíny. Přináší rovněž informace z jednání, sjezdů, abstrakta, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy, kazuistiky, články o pre- i postgraduálním vzdělávání lékařů, odpovědi na odborné dotazy čtenářů aj.

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

OBEZNÉ 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 vracete obratem, nejpozději však do 8 dnů od data odeslání z redakce.** Na pozdější autorské korektury nemůže být brán z časových důvodů zřetel.

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

Výsledky chemických, fyzikálních i klinických vyšetření se uvádějí v jednotkách SI normy (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.

OBRÁZOVÁ DOKUMENTACE

Obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. **Pérovky, fotografie a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, eps a jpg, grafy v programu Excel zpracované pro jednobarevný tisk.** Pokud jsou obrázky ve formátu jpg, je třeba užít velkého rozlišení (nejlépe kompresní poměr 10–12) z důvodů kvality. Názvy obrázkových souborů musí vycházet ze jména autora a čísla obrázku (např. MACEK1.tif). **Autor je povinen zbavit dokumentaci osobních iniciál pacienta.** Odkaz na číslo obrázku (grafu) musí být uvedeno na příslušném místě v textu.

V průvodním dopisu při zaslání rukopisu vedoucímu redaktorovi je nutné přesně uvést, **které 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. **Obrázová dokumentace**, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle.

KLÍČOVÁ SLOVA

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

LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. **Citace uvádějte v pořadí, v jakém se vyskytují v textu.** V textu citace vyznačte číslem v závorce, např. (1). Vyhybte se odkazům na abstrakta; tzv. „nepublikovaná pozorování“ a „osobní informace“. Správnost odkazu (citace) by měla být ověřena. **Při citacích upřednostňujte domácí autory a publikace před zahraničními.**

Příklady citací monografické publikace (1), příspěvku v monografické publikaci (2), ve sborníku (3), článku v časopisu (4), na internetu (5):

1. **Dominik J, Žáček P.** Chirurgie srdečních chlopní (... nejen pro kardiologické) 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.** 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?no-de=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

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

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

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

Vlastní text – seznam použitých zkratek – literatura.

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

PŮVODNÍ PRÁCE, VYŠETŘOVACÍ METODY

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

Strukturovaný abstrakt: česky a anglicky, max. rozsah 200 slov s následujícím členěním:

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

Metody a výsledky: charakteristika sledované skupiny, použité metody. Nejvýznamnější výsledky, vyjádřené numericky s udáním statistické významnosti. Závěry: co z dané studie vyplývá.

Klíčová slova: 3–10 slov.

Vlastní text – metody – výsledky – diskuze – seznam použitých zkratek – literatura.

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

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

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

ZPRÁVY ZE SJEZDŮ, DĚJINY LÉKAŘSTVÍ, DOPISY REDAKCI, DISKuze

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

Vlastní text

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

U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

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

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 posílání časopisu danou problematiku publikovat; pokud k článku charakteru původní práce či vyšetřovacích metod není přiložen anglický překlad.

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu vedoucího redaktora: prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

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

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, Žáček 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, 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>

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

The 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 CRIPTIFORMATS

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 1972 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu dva badatelé v oboru imunologie – americký lékař-chemik Gerald Maurice Edelman a britský biochemik Rodney Robert Porter.

RODNEY ROBERT PORTER

(1917–1985)

Syn železničního zaměstnance Josepha L. Portera a Isobel rozené Reeseové se narodil 8. října 1917 v Newtonle-Willows u St. Helens v anglickém hrabství Lancashire. Nebyl zázračným dítětem ani žákem. V roce 1935 absolvoval střední školu v nedalekém městečku Ashton-in-Makerfield a v roce 1939 dosáhl bakalářského stupně třetí třídy v biochemii na Liverpoolské univerzitě. Jeho doktorské studium pak brzy přerušil vstup Spojeného království do války. V letech 1940–1946 sloužil Rodney Porter jako dobrovolník u Královských ženistů převážně v oblasti Středozemního moře.

Když byl v roce 1946 v hodnosti majora z armády propuštěn, nastoupil v biochemickém ústavu univerzity v Cambridge k doktorskému studiu v laboratoři o rok mladšího Fredericka Sangera, který jako uznávaný odpírač vojenské služby z důvodu svědomí stihl získat doktorát už v roce 1943 a od té doby jako člen skupiny profesora Alberta Charlese Chibnalla zkoumal strukturu molekuly inzulinu. Rodney se stal vůbec prvním Sangerovým doktorandem. Studoval u něho stavbu bílkovin a publikoval s ním práci, v níž u hemoglobinu různých savců určil druh a počet koncových aminokyselinových zbytků a uvažoval o souvztáhnosti mezi stavbou a imunologickou specificitou bílkovin (The Free Amino Groups of Haemoglobins. *Biochem J* 1948; 42: 287–294; se Sangerem).

V roce 1948 získal Porter na Cambridgeské univerzitě titul Ph.D., oženil se s Julií Frances Newovou, s níž pak měl syny Nigela a Tima a dcery Susan, Ruth a Helen, a v Sangerově laboratoři strávil ještě postdoktorský rok. Dychtivě tehdy četl nedávno znovu vydanou knihu *The Specificity of Serological Reactions*, anglický překlad německé práce Karla Landsteinerja *Die Spezifität der serologischen Reaktionen* z roku 1933, kde našel vše, co bylo dosud poznáno o protilátkách – i to, že velikost jejich molekuly ztěžuje studium jejich stavby. V Sangerově laboratoři byl inzulin fragmentován proteolytickými enzymy a tuto techniku zvolil Porter i u protilátek. Při zkoumání účinků hydrolýzy na imunologickou aktivitu králičího antioalbuminu zjistil, že roztok papainu v kyanidu odštěpuje z molekuly antioalbuminu hydrolýzou čtvrtinový zlomek neschopný flokulace s antigenem, ale schopný inhibovat flokulaci celého systému. Na

základě toho **vyvinul metodu štěpení molekuly gamaglobulinu v analyzovatelné fragmenty papainem** (The Formation of a Specific Inhibitor by Hydrolysis of Rabbit Antioalbumin. *Biochem J* 1950; 46: 479–484). Z opakovaných nálezů vždy jednoho koncového alanylového zbytku v molekule soudil na jednořetězcovou polypeptidovou strukturu gamaglobulinu (A Chemical Study of Rabbit Antioalbumin. *Biochem J* 1950; 46: 473–478).

V roce 1949 nastoupil Rodney v Národním ústavu pro lékařský výzkum, vracejícím se právě do předválečného sídla v londýnském Mill Hillu. Oddělení fyzikální chemie vedl Archer John Porter Martin, který v roce 1943 s Richardem Syngem vynalezl papírovou rozdělovací chromatografii. Nyní tu Martin pracoval na vývoji plynové rozdělovací chromatografie a jako vždy nedbal o svou bibliografii (jeho teprve devátý článek mu v roce 1952 vynese Nobelovu cenu za chemii, ani ta ho však o 27 let později neuchrání před vyhazováním z Houstonské univerzity za hluboce podprůměrnou publikační aktivitu). Rodney Porter spolupracoval v Mill Hillu s Martinem na vývoji chromatografických metod frakcionace bílkovin, přičemž v krystalické ribonukleáze našel dvě enzymaticky aktivní složky, přítomné také v hovězí slinivce (The Chromatographic Fractionation of Ribonuclease. *Biochem J* 1951; 49: 215–218; s Martinem). V dalších studiích ukázala chromatografie inzulinu jako jednosložkový (Partition Chromatography of Insulin and Other Proteins. *Biochem J* 1953; 53: 320–328) a gamaglobulinu normálních králíků jako složitou směs velmi podobných, jednotlivě neizolovatelných složek (The Fractionation of Rabbit Gamma-Globulin by Partition Chromatography. *Biochem J* 1955; 59: 405–410).

Průkopníkem imunologie v Mill Hillu byl přednosta oddělení biologických standardů John H. Humphrey, autor učebnice oboru a hlavní autorita v klinické imunologii. Porter s ním pomocí rozdělovací chromatografie studoval králičí gamaglobulin v různých stadiích imunizace rozličnými antigeny. Nálezy nasvědčovaly tomu, že v závislosti na cestě podání antigenu a době působení antigenního stimulu převažují ve tvorbě protilátek různé buňky produkující odlišné globuliny (An Investigation on Rabbit Antibodies by the Use of Partition Chromatography. *Biochem J* 1956; 62: 93–99; s Humphreym). Porter a Humphrey pak s biochemičkou Brigitte Askonasovou zkoumali míru inkorporace radioaktivních aminokyselin do různých chromatografických frakcí králičího gamaglobulinu, v pokusech *in vivo* ne našli známky přeměny jedné formy gamaglobulinu v jinou a soudili i zde, že ve tkáních tvořících gamaglobulin jsou jeho různé typy syntetizovány různými, nestejně distribuovanými buňkami (On

the Origin of the Multiple Forms of Rabbit Gamma-Globulin. *Biochem J* 1956; 63: 412–419; s Askonasovou a Humphreym).

Rozvoj imunologického výzkumu v Mill Hillu pokročil natolik, že tu v roce 1957 bylo zřízeno imunologické oddělení v čele s Humphreym, uvolněným z práce na biologických standardech. Toho roku zde Askonasová *in vivo* úspěšně klonovala lymfocyty B a virolog Alick Isaacs se Švýcarem Jeanem Lindenmannem objevil interferon. Rodney Porter se tehdy vrátil ke své poválečné studii protilátek, tentokrát však s papainem purifikovaným, a **objevil, že molekula protilátky sestává ze tří fragmentů podobné velikosti, z nichž jeden krystalizuje**. Několik následujících měsíců pak považoval krystaly za pouhý artefakt své metody, než v sousední laboratoři oslovil Olgu Kennardovou a ta pomocí rentgenové krystalografie určila krystaly jako bílkoviny. Tuto krystalizující a s antigenem nereagující složku protilátky ztotožnil Porter s třetím vrcholem frakcionace na karboxylmethylcelulóze a nazval ji „fragment III“, později „Fc“. Ostatní dvě vzájemně totožné části protilátky, uchovávané si schopnost vázat antigen, nazval „fragment I“ a „fragment II“, později „Fab“ (The Hydrolysis of Rabbit Gamma-Globulin and Antibodies with Crystalline Papain. *Biochem J* 1959; 73: 119–126).

Jako první „Pfizer Professor“ imunologie lékařské školy při Nemocnici P. Marie v Londýně se Porter v roce 1960 stal prvním profesorem tohoto oboru v celé Anglii. Poté co v newyorském Rockefellerově institutu prokázal Gerald Edelman v roce 1959 víceřetězcovou strukturu molekuly imunoglobulinu G a dva roky nato s Miroslavem Davidem Poulíkem podle molekulové váhy rozlišil dva druhy řetězců, zaměřil se Porter na vztah mezi Edelmanovými řetězci a svými třemi fragmenty: odděloval lehké a těžké řetězce, určoval antigenní specificity k fragmentům Fc a Fab a testem dvojité difuze zjistil, že protilátka proti fragmentu Fab reaguje s lehkým i těžkým řetězcem, kdežto protilátka proti fragmentu Fc reaguje pouze s těžkým řetězcem. Tím ve fragmentu Fab prokázal přítomnost obou druhů řetězce, ve fragmentu Fc pak pouze těžkého řetězce. Na základě toho **vytvořil model protilátky uspořádaný jako čtyřřetězcová struktura ve tvaru písmene Y**, jehož **každé rameno sestává z lehkého řetězce a poloviny těžkého řetězce** a odpovídá jednomu **fragmentu Fab**, kdežto **druhé poloviny obou těžkých řetězců tvoří nožičku písmene**, odpovídající **fragmentu Fc** (The Structure of Gamma-Globulin and Antibodies. In: Gellhorn A, Hirschberg E, eds. *Basic Problems of Neoplastic Disease*. New York: Columbia Univ. Press 1962; 177–194). Podrobnějšími studiemi pak potvrdil svůj model a lokalizoval papai-

novou hydrolyzou do poloviny délky těžkého řetězce (Reduction of Gamma-Globulins. Arch Biochem Biophys 1962; Suppl 1: 174–180; s Fleischmanem a Painem).

Přijetím za člena Královské společnosti se Porter v roce 1964 dočkal prvního významného ocenění. Tehdy se stejně jako za mořem Edelman pustil do podrobného studia struktury molekuly imunoglobulinu G. Izoloval těžký řetězec patologického lidského IgG a po rozštěpení bromokyanidem na pět fragmentů **určil sekvenci aminokyselin ve fragmentu na uhlíkovém konci těžkého řetězce**. Nález silně podpořil představu těžkého řetězce imunoglobulinu jako jednoduchého peptidového řetězce (The N- and C-Terminal Amino Acid Sequences of the Heavy Chain from a Pathological Human Immunoglobulin IgG. Biochem J 1966; 99: 356–366; s Pressovou a Piggotem).

V roce 1967 se Porter stal členem Trinity College Oxfordské univerzity jako „Whitley Professor“ biochemie a tehdy začal studovat jiný problém imunologie – systém komplementu, tvořený 11 sérovými bílkoviny. Zaměřil se na strukturu a aktivaci nejdříve reagujících složek komplementového systému, zejména bílkoviny C1q, tvořící rozpoznávací molekulu komplementového systému, sestávající ze tří podjednotek po šesti polypeptidech. Porter přispěl k porozumění struktuře této podjednotky. Už známou sekvenci pěti peptidů fragmentu C1, obsahujícího polovinu dusíkem zakončeného těžkého řetězce králičího imunoglobulinu G, doplnil určením šestého peptidu a **vytvořil schéma uspořádání disulfidových vazeb uvnitř řetězců a mezi nimi** (The Disulphide Bonds of the Heavy Chain of Rabbit Immunoglobulin G. Biochem J 1970; 116: 261–268; s O'Donnellem a Frangionem).

V roce 1972 byli Gerald Maurice Edelman a Rodney Robert Porter „za své objevy týkající se chemické stavby protilátek“ společně poctěni Nobelovou cenou za fyziologii nebo medicínu. Na slavnostním shromáždění ve Stockholmu 10. prosince 1972 uvedl oba laureáty profesor Karolinského lékařsko-chirurgického institutu, proslulý mikrobiolog Sven Gard. Zmínil úlohu více než 50 000 různých protilátek v obraně těla proti nemoci. Vylíčil, jak Porter hledal biologicky reaktivní úseky molekuly proti-

látky a pomocí enzymu ji rozštěpil na tři díly, z nichž dva vážou antigen, jak Edelman předpověděl víceřetězcovou strukturu molekuly a jednotlivé řetězce oděloval rozpojováním disulfidových vazeb, jak oba později prokázali složení protilátek ze dvou lehkých a dvou těžkých řetězců, jak Porter vyvinul model, který se pak ukázal platným, a jak Porterovy a Edelmanovy objevy podnítily imunologický výzkum v celém světě. Poté vyzval oba laureáty k převzetí ceny z rukou švédského korunního prince. 12. prosince 1972 měl pak Porter nobelovskou přednášku (Structural Studies of Immunoglobulins. Science 1973; 180: 713–716).

Komplementový systém zůstal nadále v ohnisku zájmu čerstvého laureáta. S Irmou Gigliovou a Inge von Zabern izoloval z lidského sera složku komplementu C4, potvrdil předešlé nálezy, že C4 sestává ze tří peptidových řetězců o molekulových vahách 90 000, 80 000 a 30 000, a identifikoval část primární struktury (The Isolation and Structure of C4, the Fourth Component of Human Complement. Biochem J 1977 Sep 1; 165: 439–446; s Gigliovou a von Zabern). Od té doby se věnoval trvale především bílkovině C4.

Postdoktorand z texaského Dallasu Michael C. Carroll s Ph.D. za výzkum biochemie a genetiky komplementu podnítil Portera k výzkumu genů složek komplementu. Na sklonku své kariéry přešel tedy Porter od chemie bílkovin a enzymologie k rozvíjející se oblasti molekulární genetiky, aby se v jejím rámci zaměřil na komplementový systém (Cloning of a Human Complement Component C4 Gene. Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80: 264–267; s Carrollem). Studoval také polymorfismus genu C4 a uvažoval, že může být klíčem k pochopení některých autoimunitních chorob, zvláště systémového lupus erythematosus (Complement Polymorphism, the Major Histocompatibility Complex and Associated Diseases: A Speculation. Mol Biol Med 1983; 1: 161–168). S kolegy **stanovil pořadí komplementových genů v hlavním komplexu histokompatibilitě** (A Molecular Map of the Human Major Histocompatibility Complex Class III Region Linking Complement Genes C4, C2 and Factor B. Nature 1984; 307: 237–241; s Carrollem, Campbellem a Bentleyem).

V roce 1985 byl Carroll povolán na

Harvardovu univerzitu. V Oxfordu končil i Porter, který úředně odcházel na odpočinek, hodlal však naplno pokračovat ve výzkumu bílkoviny C4 a jejího vztahu k chorobám. Přátelé mu v červenci uspořádali velkou oslavu na rozloučenou. O sedm týdnů později, 6. září 1985, zahynul Rodney Robert Porter u Winchesteru v anglickém hrabství Hampshire při automobilovém neštěstí. Odešel uprostřed práce, jak je zřejmé z posmrtné publikace, pod níž je podepsán sám (Antibody Structure and the Antibody Workshop 1958–1965. Perspect Biol Med 1986 Spring; 29: S161–S165), i z řady prací o komplementu z let 1986–1988, kde ho jako spoluautora uvádějí Dodds, Law, Campbell, Carroll, Rumsbyová, Grant, Hjelm, Yu, Beltová, Gilesová, Rodrigues, Dunham a Chakravarti.

LITERATURA

1. **Cohen S.** Obituary: Rodney Robert Porter, 1917–1985. BioEssays 1986; 4: 229–230.
2. **Magill FN. (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 3: 1125–1132.
3. **McMurray EJ. (ed.)** Notable Twentieth-Century Scientists. New York: Gale Research Inc. 1995; 3: 1603–1605.
4. **Mitchison NA.** Obituary: Professor Rodney Robert Porter. Eur J Immunol 1985; 15: 1157.
5. **Pasternak CA.** Rodney Robert Porter. Biosci Rep 1985; 5(10–11): 809–813.
6. **Perry SV.** Rodney Robert Porter. 8 October 1917 – 6 September 1985. Biogr Mems Fell R Soc 1987; 33: 444–489.
7. **Raju TN.** The Nobel Chronicles. 1972: Gerald M Edelman (b 1929) and Rodney R Porter (1917–85). Lancet 1999; 354(9183): 1040.
8. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004; 341–342.
9. **Steiner LA.** Rodney Robert Porter (1917–1985). Nature 1985; 317(6036): 383.
10. **Wasson T. (ed.)** Nobel Prize Winners. New York: The H. W. Wilson Company 1987; 830–832.

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