

2
2018/157

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Z OBSAHU:

Léčba bolestí zad
Hakl M.

Opioidy a nové trendy v léčbě bolesti
Lejčko J.

Neopioidní analgetika
Fricová J.

Ovládání (úpravy) genomu na dosah
anebo již v našich rukou?
Brdička R., Omelka R.

Ezofagogastrická junkce a její nádory
– poznámky k definici a klasifikaci
Lochman P. et al.

Hereditární formy karcinomu prsu: genetická etiologie
a současné možnosti prevence a chirurgické léčby
Puchmajerová A et al.

Současnost a budoucnost farmakoterapie závažných
psychických poruch
Češková E.

NABÍDKA ČASOPISŮ

ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ



NAKLADATELSKÉ A TISKOVÉ ODDĚLENÍ ČLS JEP
 SOKOLSKÁ 31, 120 26, PRAHA 2, TEL: 296 181 805, nto@cls.cz

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

VEDOUcí REDAKTOR

MUDr. Petr Sucharda, CSc.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

REDAKČNÍ RADA

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
předseda redakční rady
3. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. RNDr. Jiří Beneš, CSc.
Ústav biofyziky 1. LF UK
Salmovská 1, 120 00 Praha 2

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
Interní ambulantní oddělení - osteocentrum,
Ústřední vojenská nemocnice
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.
3. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní
medicíny (KARIM) 2. LF UK FNM a IPVZ
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

MUDr. Otto Herber
Ordinace praktického lékaře pro dospělé
Nerudova 686, 278 01 Kralupy nad Vltavou

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.
2. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.
Osteocentrum LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11, 128 01 Praha 2

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
3. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

MUDr. Alena Šteflová, Ph.D., MPH
Kancelář WHO v ČR
Rytířská 31, 110 00 Praha 1

prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.
Farmakologický ústav 2. LF UK
Plzeňská 221/130, 150 00 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA
Klinika dětské a dospělé ortopedie
a traumatologie 2. LF UK a FNM
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.
Ústav klinické biochemie a laboratorní
diagnostiky 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

OBSAH

Editorial

Kozák J.56

Přehledové články

Rokyta R. Patofyziologie bolesti a její klinické aplikace57

Hakl M. Léčba bolestí zad.62

Lejčko J. Opioidy a nové trendy v léčbě bolesti.67

Fricová J. Neoploidní analgetika.74

Brdička R., Omelka R. Ovládání (úpravy) genomu na dosah
anebo již v našich rukou?.....79

Lochman P. et al. Esofagogastrická junkce a její nádory
– poznámky k definici a klasifikaci.84

Puchmajerová A et al. Hereditární formy karcinomu prsu:
genetická etiologie a současné možnosti prevence a chirurgické léčby.90

Češková E. Současnost a budoucnost farmakoterapie
závažných psychických poruch96

Dějiny lékařství

Čech P. Niels Kaj Jerne (1911–1994) 101

Osobní zprávy104

CONTENTS

Editorial

Kozák J.56

Review articles

Rokyta R. Pathophysiology of pain and its clinical application57

Hakl M. Back pain treatment62

Lejčko J. Opioids and new trends in pain therapy67

Fricová J. Non-opioid analgesics74

Brdička R., Omelka R. Control (editing) of the genome within reach,
or already in our hands?.....79

Lochman P. et al. Esophagogastric junction and its tumours
– comments to definition and classification84

Puchmajerová A et al. Hereditary breast cancer: genetic etiology
and current possibilities of prevention and surgical treatment90

Češková E. Current and future pharmacotherapy
of severe psychiatric disorders96

History of medicine

Čech P. Niels Kaj Jerne (1911–1994) 101

Personal news104

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z. s., Praha 2018

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Online verze časopisu na: www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych

Registrací získáte přístup k plné on-line verzi časopisu a do jeho archivu.

Kontakt pro dotazy: info@prolekare.cz nebo +420 602 244 819



Vedoucí redaktor:
MUDr. Petr Sucharda, CSc.

Redaktor:
Mgr. Martin Čermák

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

Pro ČLS JEP připravuje MeDitorial, s. r. o.
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Výroba a tisk
Ocean Design

Inzerce: ČLS JEP, z. s.
Sokolská 31, 120 00 Praha 2
tel.: +420 224 266 223
e-mail: nto@cls.cz; cзма@cls.cz

V ČR rozšiřuje: Nakladatelství Olympia, s. r. o.
Werichova 973, 252 64 Velké Přílepy

V SR: Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.
Stará Vajnorská 9, P. O. BOX 183, 830 00 BRATISLAVA
Infolinka: 0800 188 826, www.ipredplatne.sk
Email: info@ipredplatne.sk, objednavky@ipredplatne.sk

Vychází: 8× ročně
Předplatné: na rok pro ČR je 800,00 Kč,
SR 43,20 €, jednotlivé číslo 100 Kč, SR 5,40 €.

**Informace o předplatném podává
a objednávky předplatitelů přijímá:**
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,
tel.: 296 181 805, e-mail: nto@cls.cz

Rukopis byl předán do výroby 6. 5. 2018.
Zaslané příspěvky se nevracejí.
Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

**Příspěvky do Časopisu lékařů českých
procházejí zdvojeným recenzním řízením.
Articles published in the Journal of Czech
Physicians are subject to double review.**

Vydavatel získává otištěním příspěvku
výlučně nakladatelské právo k jeho užití.
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 jakékoliv 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

Zasílání rukopisů – viz pokyny pro autory:
www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-pokyny

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

problematikou bolesti navazujeme na téma letošního prvního čísla. Ovšem léčba bolesti není jen velmi důležitou součástí paliativní péče, její zásady a možnosti by měli znát lékaři téměř všech oborů klinické medicíny. Proto jsme rádi, že můžeme uveřejnit texty obecněji zaměřené na patofyziologii, na dva základní typy analgetik a konečně na nejjednodušou oblast bolestí zad.

Chtěl bych vás však upozornit i na další příspěvky, především na přehledový článek našeho předního genetika profesora Radima Brdičky o možnostech úprav genomu metodou CRISPR. Vývoj v této oblasti je extrémně rychlý,

ale jak se můžete sami přesvědčit, autor dokázal zpracovat i jen pár týdnů staré informace o použití této metody k „opravě“ poruchy sluchu novorozenců (publikováno v *New England Journal of Medicine* 28. března 2018) a nadějí na ovlivnění amyotrofické laterální sklerózy (tamtéž 12. dubna).

Dokonce si dovolím tvrdit, že aktuálnost je v současné době největší devízou ČLČ. Plánované tematické články publikujeme většinou do 6 týdnů od obdržení rukopisu, takže skutečně záleží jen na autorech, aby vám, čtenářům, poskytl ty nejnovější relevantní poznatky ze svých oborů.

Petr Sucharda

Obor algeziologie si od 90. let 20. století získal pevné místo v našem systému zdravotnictví a vešel do povědomí zejména svým zaměřením na dlouho trvající chronickou bolest, často obtížně léčitelnou a spojenou s komplikovaným průběhem. V mnoha případech se jedná o symptomatickou léčbu bolesti, zejména tam, kde je kauzální léčba obtížná nebo neúspěšná. Cílem našeho snažení není pouze úleva od bolesti, ale také zlepšení kvality života, léčba souvisejících poruch spánku a aktivizace pacienta v běžném životě.

V odborné společnosti jsou nejvíce zastoupeni anesteziologové, kteří si rozšířili specializaci a své dovednosti o léčbu chronické bolesti. Anesteziologové jsou svým zaměřením nadáni odbornými znalostmi i nezbytnou manuální zručností, nicméně v algeziologické praxi se musejí v rámci svého ambulantního působení dosti naučit a psychicky „zocelit“. Je to i proto, že minimálně u poloviny pacientů s chronickou bolestí (bolest trvající déle než 3–6 měsíců) je jasný psychický podíl, který má vliv na celkový stav.

Síť našich pracovišť je stále nedostatečná, byť naše odborná společnost eviduje kolem 70 ambulantních zařízení s atestovanými odborníky v celé ČR. Multidisciplinárních center s víceoborovým týmem ve fakultních a krajských nemocnicích evidujeme 10. Mají multidisciplinární charakter a věnují se superkonziliární činnosti a speciálním algeziologickým invazivním technikám. V některých probíhá výuka pre- i postgraduální a podílejí se na výzkumné činnosti.

Ve strategiích algeziologické terapie se v posledních letech objevují novější trendy i postupy zejména v invazivních intervenčních technikách. K tomu nepochybně přispívá i stále častější používání lokoregionálních technik v algeziologii a stále rutinnější využití přístrojů k navigaci intervenčních analgetických postupů. K rozvoji těchto metod určitě přispívá čím dál tím dokonalejší technické vybavení zobrazovacích přístrojů a jejich větší dostupnost. Například tam, kde se dříve prováděly obstrukce nervových struktur „na slepo“ nebo byla k identifikaci nervu využívána pouze neurostimulace, se dnes již běžně využívají ultrazvukové navigační techniky.

V posledních letech se rozvíjejí i neuromodulační techniky. V ČR je zřízeno 8 neuromodulačních center, většinou u algeziologických multidisciplinárních center. Na těchto pracovištích se provádějí implantace pumpových systémů k řízení aplikací analgetik nebo se zavádějí elektrody do epidurálního prostoru páteře. Nejčastější indikací pro tyto postupy jsou dlouhodobé trvání jinak nezládnutelných bolestí po operacích páteře (FBSS – failed back surgery syndrome). Tyto systémy se indikují i u těžkých bolestivých stavů jiné etiologie a jejich zavedení je celoživotní. Zpravidla je pacient dále dispenzarizován na implantujícím pracovišti, které se o funkci přístroje stará a podle potřeby řeší související zdravotní problémy.

V algeziologických indikacích se též používají systémy, u kterých se nezavádějí invazivně elektrody a jsou stimulova-

né mozkové struktury – např. transkraniální magnetická stimulace (rTMS) a přímá elektrická stimulace (tDTS). U těchto metod je velkou výhodou jejich neinvazivní působení, nicméně jejich indikace je poněkud jiná a analgetická spolehlivost bývá menší než u klasických neuromodulačních metod.

Ve strategii analgetické terapie dochází v posledním desetiletí k významnému posunu zejména v léčbě chronické bolesti. Posuzování intenzity bolesti v indikacích farmakoterapie podle všeobecně doporučeného trojstupňového analgetického žebříčku WHO je mnoha autory přehodnocováno, zejména velmi liberální nasazování opioidů u chronických bolestivých stavů neonkologické etiologie.

Intenzita bolesti je dlouhodobě považována za základní sledovaný parametr u pacientů s akutní i chronickou bolestí. Je nejčastějším vodítkem při určování algeziologické léčby. U akutní a pooperační bolesti je kvantitativní léčba podle intenzity bolesti a sledování parametrů, jakými jsou hodnoty na vizuální analogové škále (VAS) nebo numerické škále (NRS), podmínkou správné léčby akutního stavu. Indikace jednotlivých analgetik a řízení analgezie dle intenzity bolesti je zde zcela na místě. V současné době je však používání těchto škál doporučováno ve zdravotnických zařízeních rutinně, často bez ohledu na skutečnost, zda se jedná o akutní, nebo chronickou bolest. Přitom se dlouhodobě propaguje, že u chronické bolesti má pouhé sledování intenzity bolesti omezený význam.

U chronických pacientů má být kladen důraz na komplexní vyšetření etiologie bolesti, zlepšení kvality života, aktivizaci a motivování nemocného k léčbě. Záznam o intenzitě bolesti je subjektivní výpovědí pacienta a u chronických stavů to může být pro nemocného i způsob prosazení určitých účelových tendencí a dosažení jiných cílů, než je úleva od bolesti. Z této skutečnosti vycházejí rovněž názory mnoha zahraničních autorů (J. Ballantyne, C. Rivat), kteří ve svých sděleních poukazují na nevhodnost posuzování pacienta s chronickou bolestí (zejména neonkologické etiologie) pouze dle intenzity bolesti. Aktuálně nejvíce podléhá kritice klinický koncept podávání opioidů dle intenzity bolesti u chronických neonkologických stavů, jenž nebere v úvahu jejich nověji zkoumané patofyziologické mechanismy ani nežádoucí účinky opioidů a vznik závislosti.

V léčbě chronické bolesti tedy máme ještě mnoho cílů. Naučit se dobře hodnotit stav chronického pacienta a dokázat léčit jeho chronickou bolest z hledisek více odborností. V této souvislosti skutečně aplikovat bio-psycho-sociální přístupy a posílit multidisciplinární pojetí a léčbu na algeziologických pracovištích – úzce spolupracovat s odborníky na psychologicko-psychiatrickou problematiku u chronické bolesti, s adiktology, na druhé straně se však vzdělávat i v somaticky zaměřených oborech, které se chronickou bolestí zabývají.

doc. MUDr. Jiří Kozák, Ph.D.

Centrum pro léčení a výzkum bolestivých stavů, FN Motol

Patofyziologie bolesti a její klinické aplikace

Richard Rokyta

Ústav normální, patologické a klinické fyziologie 3. LF UK v Praze

Čas. Léč. čes. 2018; 157: 57–61

SOUHRN

V článku je popsána patofyziologie bolesti akutní i chronické. Jsou zdůrazněny některé společné mechanismy chronické bolesti včetně bolestí somatických i viscerálních. Jsou také uvedeny některé bolestivé syndromy a jejich patofyziologické mechanismy s přímým vztahem k jejich léčbě. Kromě základních možností farmakoterapeutických vyplývajících z patofyziologie bolesti jsou zmíněny i nové možnosti terapie bolesti neuromodulačními a neurostimulačními metodami, opět z hlediska patofyziologických principů. Mezi léčebné metody dále patří psychoterapie i užití placeba podle zásad medicíny založené na důkazech.

KLÍČOVÁ SLOVA

bolest, patofyziologie, akutní a chronická bolest, mechanismy léčby vyplývající z patofyziologie včetně nových neuromodulačních metod

SUMMARY

Rokyta R. Pathophysiology of pain and its clinical application

The article describes the pathophysiology of both acute and chronic pain. Some common mechanisms of chronic pain, including somatic and visceral pains, are highlighted. There are also some painful syndromes and their pathophysiological mechanisms with a direct relationship to their treatment. In addition to the basic pharmacotherapeutic options resulting from the pathophysiology of pain, new possibilities of pain therapy are also mentioned, especially the neuromodulatory and neurostimulatory methods again from the point of view of pathophysiological principles. Therapies also include psychotherapy and placebo effect with the point of evidence-based medicine.

KEYWORDS

pain, pathophysiology of acute and chronic pain, mechanisms of treatment resulting from pathophysiology including new neuromodulation methods

„Všichni musíme zemřít, ale já jako lékař musím člověka zachránit ode dni utrpení a to cítím jako velký a věčný svůj přednostní úkol. Bolest je nejstrašnější pán lidstva, který sám o sobě zabíjí.“

Albert Schweitzer

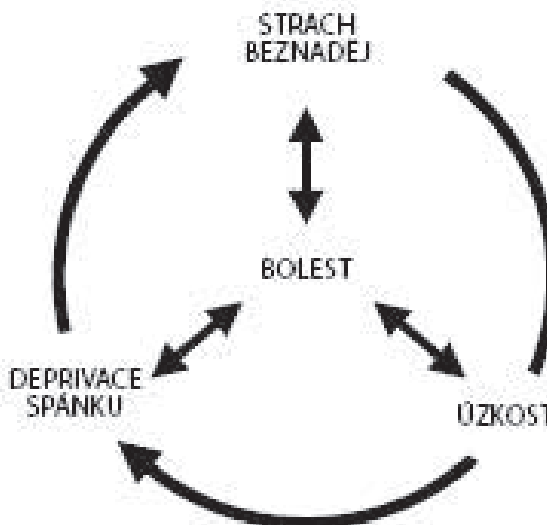
BOLEST

Definice IASP (*International Association for the Study of Pain*), kterou přijala i Světová zdravotnická organizace (WHO), zní: „Bolest je nepříjemná senzoričká a emocionální zkušenost spojená s akutním nebo potenciálním poškozením tkání, případně je popisována výrazy takového poškození. Bolest je vždy subjektivní.“ (1)

Bolest a zejména chronická bolest představuje *circulus vitiosus*, při kterém se potencují některé negativní složky vznikající při chronické bolesti jako nespavost, úzkost a strach (obr. 1). Proto také bolest můžeme léčit i antidepressivy, která tyto složky významně snižují. Bolest se někdy počítá i jako pátá vitální funkce. Chronická bolest je onemocnění samo o sobě.

Akutní bolest se pozná poměrně lépe, protože má známou příčinu. Představuje signál, že je v organismu něco v nepořádku. Když nás bolí zub, víme, že je to od zubu; když je diagnostikován zánět apendixu, víme, že jde o zánět apendixu; když nás bolí zlomená noha víme, že je to zlomená noha. Ale ani u akutní bolesti nevíme vždy, o jakou bolest se jedná. Poměrně snadno poznáme koliku. Na akutní bolest máme adekvátní léčiva. V momentě, kdy příčinu vyléčíme, bolest odezní a již se nevrací. Pouze bolest při kolikách, ať již ledvinových, žlučnickových nebo i střevních, se opakuje. Není to bolest chronická, ale opakující se akutní bolest. Takovou bolestí je i bolest při angině pectoris. Jasně je tedy definována bolest akutní, kdy je skutečně poškozena tkáň (2).

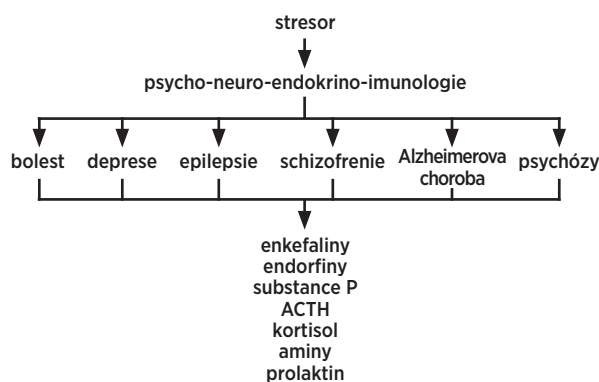
Chronická bolest je nejkomplicovanější situací v algeziologii. Prevalence chronické bolesti má stoupající tendenci a v průměru postihuje 30 % obyvatel. Ve vyspělých



Obr. 1 *Circulus vitiosus* spojený s bolestí

státech je to i o něco více, protože je tam lepší diagnostika bolestí a také jsou lidé citlivější na bolestivé podněty než v méně rozvinutých zemích. U mnoha chronických bolestí zůstává utajena jejich příčina. Pacient chodí za lékařem, ono ho něco pořád bolí, lékař mu dává všechno možné, ale nic mu nepomáhá. To způsobuje určitou beznaděj a někdy tito pacienti končí na psychiatrii s tím, že si bolest vymýšlí. Je třeba uvážit, že simulantů je zhruba kolem 5 %, ale většina lidí bolest skutečně má a cítí, a proto jim musíme věřit (3).

Bolest je často způsobená a doprovázená stresem, podobně jako jiná psycho-neuro-endokrino-imunologická onemocnění (1, 4). Při psycho-neuro-endokrino-imunologickém působení se uplatňují všechny řídicí systémy v organismu, a to nejjednodušší imunologický, velmi rozsáhlý endokrinní a pak řídicí systém nervový, který je ovlivňován také psychickými (zejména emočními) faktory (obr. 2) (1, 5).



Obr. 2 Psycho-neuro-endokrino-imunologické souvislosti stresu a bolesti

Patofyziologická klasifikace bolestí (modifikované schéma podle Lindbloma, 1993) (6):

- nociceptorová (nociceptivní)
- periferní neurogenní (+ neuropatická)
- centrální neurogenní
- bolest dysautonomní – z dysfunkce sympatiku
- viscerální
- psychogenní
- nespécifikovatelná

Z celkového přehledu podle Lindbloma lze shrnout, že existují bolesti nociceptivní, které začínají na nociceptorech, a bolesti neuropatické, jež začínají až v průběhu vedení bolestivého vzruchu na periferních nervech C a Aδ (buď vůbec, nebo málo myelinizovaných).

Patofyziologie neuropatické bolesti nezačíná na nociceptorech, ale v primárních aferentních vláknech: hypersenzitivita vláken C a Aδ, efastický přenos mezi periferními vlákny, změna uspořádání neuronových odpovědí, kanalopatie (sodíkové, vápníkové a draslíkové kanály).

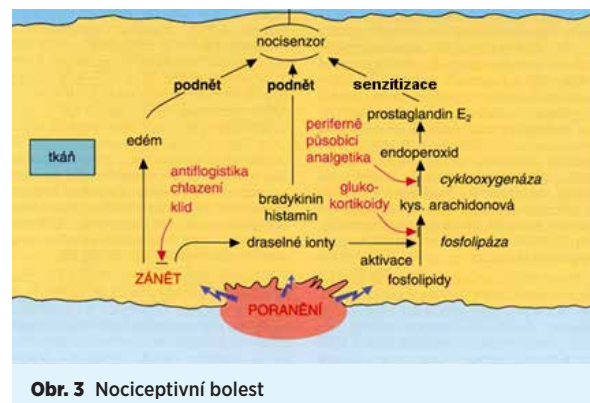
Bolest psychogenní se týká pouze bolesti u závažných psychiatrických onemocnění a je porušena pouze mozková kůra a limbický systém. Častou chybou je zaměňovat bolest psychogenní za psychosomatickou (7).

Bolest nociceptivní začíná na nociceptorech (nociceptorech), které jsou trojího druhu.

1. vysokoprahové mechanoreceptory
2. polymodální nociceptory
3. specifické nociceptory – volná zakončení nervová

Z nociceptorů se bolest vede do míchy, do podkorových oblastí a do mozkové kůry třemi mechanismy na nociceptory. Nejčastěji je to zánětem, dále přímým drážděním draselnými ionty a silnými vazodilatačními látkami (bradykinin, histamin) a potom senzitivací prostřednictvím fosfolipidů (obr. 3).

Bolest a zánět způsobují senzitivaci. Ta vyvolá genovou expresi substance P a aktivaci receptorů NK1 a CGRP (calcitonin gene-related peptide).



Obr. 3 Nociceptivní bolest

Při bolestivé stimulaci se:

- otevírají tetrodotoxin-rezistentní (TTX-R) kanály.
- upregulují postsynaptické receptory pro excitační transmittéry – glutamátové NMDA a substance P – NK1; antagonistou receptorů NK1 je látka 0869;
- snižuje aktivita inhibičních systémů (endogenních opioidů, GABA);
- uvolňuje z poškozených buněk ATP a působí pravděpodobně jako mediátor bolesti; receptory ATP jsou purinové receptory P2X;
- aktivují vanilloidové receptory VR1; to jsou receptory pro kapsaicin, který se zvyšuje ve tkáních při poškozující teplotě (u člověka většinou kolem 40 °C) (8);
- aktivují ASIC (acid sensing ion channels); Tyto iontové kanály se uplatňují zejména při acidifikaci tkání.

Celkové vedení bolesti má čtyři složky:

1. Senzoricko-diskriminační komponenta – ta je nejvíce prostudována i popsána a má své klasické dráhy o kterých se zmíníme.
2. Afektivní (emociální) komponenta, jež má také své dráhy.
3. Vegetativní (autonomní) komponenta je rovněž reprezentována svým vlastním vedením.
4. To, že do bolesti je zakomponován i stres, dosvědčuje motorická komponenta, která se uplatňuje zejména v obranném mechanismu proti bolesti (fight or flight – boj, nebo uteč) (1, 9).

VEDENÍ BOLESTI

Bolest je vedena z periferních receptorů nebo pomalu vedoucích vláken C a Aδ do míchy, kde už je určitá algotopická distribuce. Somatická aferentní vlákna se vedou v míše do povrchových Rexedových vrstev I, II, III, IV, přičemž I a II představuje *substantia gelatinosa Rolandi*, vrstvu I, II a III *nucleus proprius*. Viscerální aferentace jde do hlubších Rexedových zón, a to V–X. To bylo prokázáno metodou C-fos. Na úrovni míchy také existuje plasticita, protože při přetnutí některých

vláken již není jejich reprezentace v jednotlivých Rexedových zónách, ale jsou nahrazeny některými jinými vlákny, které tuto reprezentaci doplňují.

Na úrovni míšni se rozvíjí rozsáhlý transmisní systém endokrinních působků, z nichž nejvýznamnější je glutamátový systém. Soli glutamátové kyseliny představují 80 % všech excitačních transmittérů v míše a v mozku. Působí na receptory NMDA (N-methyl-D-aspartát) a AMPA (kyselina aminopropionová). Ty urychlí v míše přenos bolestivého signálu, který nazýváme wind-up. Přenos vzruchu mezi presynaptickými receptory a receptory buňky zrychlují ještě substance P, dále CGRP a neurokinin A. V míše jsou ovšem i inhibiční neurony, které obsahují glycin, GABA (kyselinu gamaaminomáselnou), enkefaliny a CCK (cholecystokinin). V synaptické šterbině se uplatňují opioidy svým tlumivým účinkem na přenos glutamátém.

Z míchy do vyšších etází mozku vede pět drah (1):

1. *Tractus spinothalamicus ventrolateralis*, který směřuje do laterální části talamu, do *nucleus ventrobasis* (VB). Je složen ze dvou jader – VPL (*ventroposterolateralis*) přijímá informace z těla a končetin, VPM (*ventroposteromedialis*) přijímá informace z hlavy. Z talamu vedou dráhy do *gyrus postcentralis* (Brodmannova area 3, 2, 1) v parietální a částečně temporální oblasti. Touto drahou se nejčastěji vedou povrchové (kožní a slizniční) informace.
2. *Tractus spinoreticulothalamicus* začíná v míše, běží přes retikulární formaci do mediálních talamických jader – CM (*centrum medianum*), CL (*nc. centralis lateralis*) a pF (*nucleus parafascicularis*). Z nich se vede informace převážně do limbického systému, zejména do *gyrus cinguli* – ACC (*anterior cingular cortex*). Těmito drahami se vede především hluboká viscerální bolest.
3. *Tractus spinoparabrachialis hypothalamicus*.
4. *Tractus spinobrachialis amygdalaris* – tyto dráhy zajišťují především přenos emočních a viscerálních změn při bolesti.
5. Při neurochirurgických operacích bylo zjištěno, že při přetnutí mediální části *fasciculus dorsalis medialis* (Gollie) se snižuje intenzita vnímání viscerální bolesti (10).

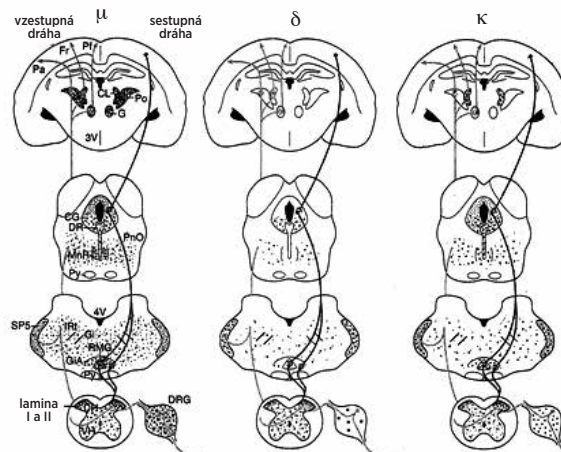
Všechny uvedené dráhy jsou spojeny na různých úrovních se sympatickými vlákny, a to počínaje primárními aferentními vlákny, kde se sympatický systém zapojuje jak preganglionálně, tak postganglionálně a ovlivňuje primární aferentní vlákna především produkcí noradrenalinu. Sympatikus tedy podporuje bolestivou transmisí. Proto se dříve prováděla sympatektomie pro odstranění bolesti. Bohužel měla i vedlejší účinky a je ireverzibilní. Dnes se k ovlivnění sympatiky používají spíše neurostimulační metody.

Kromě vzestupných drah byly v 70. letech 20. století objeveny i bolestivé dráhy sestupné. Především to byla rafeální jádra v oblasti mozkového kmene. Při jejich vyřazení u potkanů nastala úplná analgezie, kterou bohužel u člověka nelze provést, protože vzniká nebezpečí bulbárního edému. Ve stejném období objevil vídeňský rodák Hans Kosterlitz, že v téže oblasti vzniká velké množství endogenních opioidů, zejména endorfinů a dynorfinů. Později bylo zjištěno, že tyto endogenní opioidy se objevují i v periakveduktální šedi okolo Sylviova kanálku mezi třetí a čtvrtou komorou mozkovou. Na využití endogenních opioidů v tlumení bolesti se stále pracuje. Endogenní opioidy a i jiné opioidy působí zejména na receptory bolesti μ , δ a κ (obr. 4) (11, 12). Endorfiny mají nejenom účast na tlumení bolesti, při které také vznikají, ale zvyšují se i při ostatní fyzické činnosti, například při běhu, cvičení a hrách. Dokonce

u některých profesionálních sportovců může na endorfiny vznikat závislost.

Přenos na míšni úrovni vysvětluje vrátková teorie publikovaná v roce 1965 Patrickem Wallem z *University College* v Londýně a Ronaldem Melzackem z *McGill University* v Montrealu. Popsali, že rychlá a pomalá vlákna, která vedou informaci do *substantia gelatinosa Rolandi* v míše a potom do transmisní buňky na druhou stranu míchy a odtud do spinotalamických drah, mají zásadní vliv na kvalitu přenášeného signálu. Za normálních okolností jsou v převaze rychlá vlákna, zatímco při bolesti se uplatňují vlákna pomalá (C a A δ). Tím vysvětlovali mnoho situací a jevů, mimo jiné též akupunkturu. Ukázalo se však, že při akupunktuře se uplatňuje jiný mechanismus, zejména zvýšená produkce endogenních opioidů. Nicméně význam vrátkové teorie spočíval především v tom, že začal soustavný výzkum mechanismů bolesti a její patofyziologie (7, 9).

Podle Melzacka „chronická a prolongovaná bolest ničí kvalitu života a narušuje chuť žít a často způsobuje ukončení života sebevraždou. Bolesti totiž nevyvolávají jen přirozené fyziologické a patofyziologické procesy, ale pramení i z našich interakcí se společností.“ (13)



Obr. 4 Receptory a dráhy bolesti

CHRONICKÁ BOLEST

Chronická bolest postihuje každého 4.–5. dospělého Evropana, mnoho nemocí je doprovázeno právě chronickou bolestí. Chronická bolest je častější než diabetes, srdeční infarkt, mozkové příhody a nádory. Bolesti zad trpí alespoň jednou za život 82 % lidí ve vyspělých státech (3).

Chronická bolest je perzistující bolest v trvání 3–6 měsíců. Závisí to na podmínkách, za jakých vznikla. Může se jednat o pooperační bolest, bolest po různých implantátech, ale také způsobenou orgánovými poruchami. Podle údajů skotské Národní zdravotní služby trpí bolestí 18 % Skotů. Ve Spojených státech amerických trpí chronickou bolestí 100 milionů dospělých Američanů, což je více než součet srdečních infarktů, nádorů a diabetu. Cena bolesti činí z hlediska nákladů v USA každoročně 635 miliard USD.

STRES

Stres přispívá k rozvoji chronické bolesti. Mírnění stresu odstraňuje především akutní bolest, ale daleko méně bolest chronickou. Přesto by stálo za to najít nové neurotransmitery pro odstraňování stresu u chronické bolesti. Odstraňování

stresu je málokdy uplatňováno při bolestivé rehabilitaci. Je třeba používat nejenom kortisol, ale i další látky, které ovlivňují stres, a zejména psychoterapii (7).

CHRONICKÁ BOLEST A GLIE

V pokusech na zvířatech bylo jednoznačně prokázáno, že mikroglie a astrocyty hrají klíčovou úlohu při trvání bolesti. U lidí však úloha gliových buněk zůstává neznámá, i když v některých posledních nálezech se zjistilo, že při chronických bolestech zad se zvyšuje výskyt gliových buněk v některých částech mozku, zejména v limbickém systému.

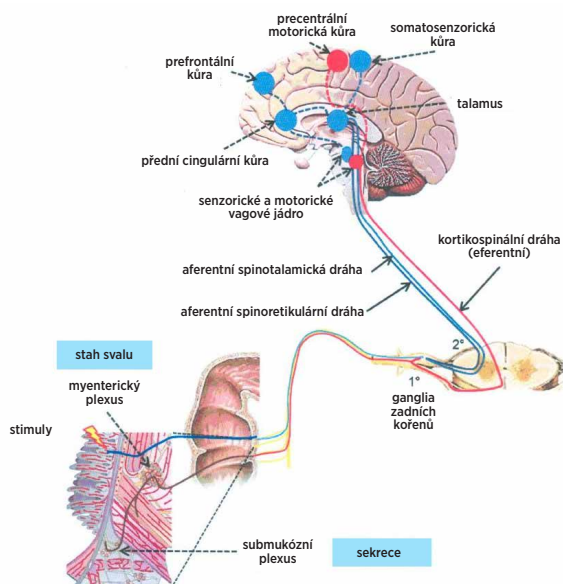
PATOFYZIOLOGIE CHRONICKÉ BOLESTI

Chronifikace bolesti může být také způsobena sestupným bolestivým modulačním okruhem (DNIC). Spolupůsobí zde endogenní i exogenní faktory. Porucha rovnováhy descendentního modulačního okruhu ve prospěch jeho facilitace může způsobit chronickou bolest a být její podstatou. Snížení descendentní inhibice je důležitým elementem pro vznik chronické bolesti. To potvrzují nálezy při zvýšení spinální noradrenergické aktivity vyvolané léky ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) (1).

VISCERÁLNÍ BOLEST

Je velmi častou nepříjemnou bolestí a liší se od **bolesti somatické**. Rozdíly jsou především patofyziologické a tyto rozdíly mají vliv i na léčení viscerálních bolestí. Viscerální bolest je přenášena na povrch těla konvergencí aferentní signalizace z vnitřních orgánů a z kůže na míšních neuronech. Proto nemůžeme vždy rozlišit, odkud bolest v daném případě pochází (15).

Viscerální bolest má **difúzní charakter**. Stejně jako somatická bolest začíná na nocisenzorech. Nejdůležitější z těchto nocisenzorů jsou mlčící nebo spící nocisenzory (*silent nocisensors*), které za normálních okolností nevnímají bolest a teprve když nastává velká distenze orgánů nebo jsou v nich některé patologické změny jako záněty, tyto nocisenzory bolest registrují.



Obr. 5 Enterický nervový systém

Určitou participaci mají ostatní polymodální nocisenzory především tehdy, když je viscerální bolest původu termického nebo mechanického (16).

ENTERICKÝ NERVOVÝ SYSTÉM

Nachází se v trávicím traktu a jeho hlavní součástí je nervový aferentní a eferentní autonomní systém sympatický a parasympatický (obr. 5).

Sympatický nervový systém je lépe prozkoumán, a proto vznikla domněnka, že právě on má hlavní roli při přenosu bolesti v enterickém nervovém systému. Není tomu tak, protože i **kraniosakrální vagový systém** (a především vagová simulace) má stejnou důležitost. **Vagus** může vést jak aferentní, tak eferentní informace. Viscerální bolest například z močového měchýře, z dělohy nebo rekta je vedena vagovými drahami.

Enterický nervový systém je hustá neuronová síť, obsahuje asi 108 neuronů. Je také nazývána *little brain of the gut* – malý mozek střeva. Základem jsou *plexus myentericus Auerbachii* a *plexus submucosus Meissneri*. Odtud se může stimulovat centrální nervový systém. Nejvíce je stimulován při průjemech a při zácpě.

NEUROMEDIÁTORY VISCERÁLNÍ BOLESTI

Jsou na míšní úrovni stejné jako u somatické bolesti: glutamát a další důležité mediátory především CGRP a substance P s mediátorem neurokininem I. Působí i ostatní mediátory např. **bradykinin a cholecystokinin**.

Adenosin a serotonin mají vliv na signalizační význam viscerální bolesti. Viscerální hyperalgezie je zvláště významná při patologických okolnostech, při zánětech vnitřních orgánů (apendicitida, kolitida, ileus). Za těchto stavů vzniká buď hyperalgezie, nebo viscerální algodynie.

SYNDROM DRÁŽDIVÉHO TRAČNÍKU

Syndrom dráždivého tračníku (IBS – *irritable bowel syndrome*) je onemocnění s vysokou prevalencí, které se objevuje u mnoha mladých lidí, s predominancí žen, ovlivňuje kvalitu života a také má velké sociální náklady.

Tradičně je IBS léčen léky, ale i modifikací životního stylu, dodáváním vlákniny a samozřejmě psychologicky a farmakologicky.

Vztah mezi centrálním nervovým systémem a střevními potížemi je intenzivní, dokonce se nazývá **osa mozek – střevo**. Při IBS je narušena kompozice střevního mikrobiomu. Po infekci salmonelou je 8× větší risk vznik IBS.

Není žádný specifický laboratorní test nebo **biomarkery** IBS. IBS je klasifikován jako funkční porucha a diagnóza závisí na velmi pečlivé anamnéze a velmi pečlivém fyzikálním vyšetření.

IBS se považuje za multifunkční onemocnění, při němž je poškozená gastrointestinální motilita, dochází k viscerální hypersenzitivitě a je porušena interakce mezi mozkem a střevem (7).

VISCERÁLNÍ BOLEST A MOZKOVÁ KÚRA

U pacientů s chronickou zánětlivou a nezápětlivou viscerální bolestí se mění regionální neuroplastické změny v mozku. Byl popsán rozdíl v šířce mozkové kůry mezi zdravými kontrolami a mezi pacienty s IBS (*irritable bowel syndrome with diarrhea*) a ulcerózní kolitidou (UC). Pacienti s UC měli větší korovou šířku v subregionech ACC a v primární somatosenzorické kůře ve srovnání s těmi, kdo trpěli IBS. Dále měli

menší korovou šířku v orbitofrontálním kortexu a ve střední a zadní inzule, zatímco pacienti s IBSD měli nižší korovou šířku v přední inzule (7).

Zdá se, že změny u pacientů s UC vznikly následkem periferního zánětu, zatímco u IBS hrají primární roli centrální mechanismy.

LÉČBA VISCERÁLNÍ BOLESTI

Celá historie léčby bolesti je založená na farmakoterapii. I uvedené patofyziologické nálezy jsou ovlivnitelné farmakologicky. Bohužel některá onemocnění jsou farmakorezistentní. Proto se pro farmakorezistentní chronické bolesti, kdy dlouhodobá léčba byla neúčinná, začaly používat zejména neurostimulační metody. U pacientů s chronickou neuropatickou bolestí, jež trvá déle než 6 měsíců a obvykle je refrakterní i k dobře zavedené analgetické léčbě, je vhodné, aby byla zvážena intervenční technika, jako je invazivní či neinvazivní neurostimulace (17, 18). **Neuromodulační (neurostimulační) metody** v léčbě bolesti lze rozdělit podle několika kritérií, nejčastěji podle jejich invazivity:

1. Intervenční neurostimulační metody (1):
 - a) PNS – periferní nervová stimulace
 - b) SCS (*spinal cord stimulation*) – stimulace anterolaterálních a zadních kořenů míšních
 - c) DBS (*deep brain stimulation*) – hluboká mozková stimulace
 - d) MCS (*motor cortex stimulation*) – stimulace motorické mozkové kůry
 - e) vagová stimulace
 - f) stimulace *nervus occipitalis*
 - g) sakrální stimulace
2. Neintervenční stimulační metody:
 - a) TENS (transkutánní elektrická nervová stimulace)
 - b) rTMS (repetitivní transkraniální magnetická stimulace)
 - c) tDCS (transkraniální stimulace stejnosměrným proudem)

Dřívější neurochirurgické metody jsou dnes omezeny již jen na dvě oblasti:

1. Parciální facetová rizotomie.
2. DREZ (*dorsal root entry zone*): Při ní se odstraní prvních 5 Rexedových zón, takže se omezí percepce bolesti. Tato metoda se používá zejména při poruchách periferních nervů nejčastěji vzniklých při porodu a také při některých vrozených poruchách periferních nervů a zejména na horních končetinách.

Samozřejmě, že při léčení bolesti kromě těchto metod používáme i **přístupy psychologické** (19), které jsou založeny zejména na zvyšování produkce endogenních opioidů. Velmi důležitý a lékaři často používaný je placebový efekt (7).

Placebo je léčebná metoda bez specifického účinku na pacientovu nemoc nebo její symptomy. Je to léčebná intervence, která skutečnou léčbu pouze simuluje, ale nemá specifický účinek na příslušnou nemoc. Placebový efekt je jakákoliv měřitelná pozitivní změna v pacientově zdravotním stavu po použití placeba. Nemusí být plně závislý na podání placeba a může být přítomen ve větší nebo menší míře i při specifické léčbě (20).

Nocebo (od *nocere* = škodit) a noxebo (noxa = škodlivina) je jev, kdy specifická léčebná intervence nemá pozitivní efekt, ale stav nemocného naopak zhoršuje. To může nastat u pacientů, kteří léčbě nevěří, kteří odmítají „chemickou“ medicínu a nemají důvěru v lékaře a moderní léčebné metody.

Na základě patofyziologických poznatků si dovoluujeme doporučit **algoritmus léčení bolesti**, jehož pořadí se samozřejmě nemusí dodržovat, ale vždy bychom měli využít všechny možnosti, které nám moderní terapie nabízí.

1. Fyzikální terapie – rehabilitace, např. v případě *low back pain*
2. Farmakoterapie neopioidní (21, 21)
3. Farmakoterapie opioidní
4. Psychoterapie
5. Neuromodulace invazivní a neinvazivní
6. Invazivní metody:
 - a) DREZ
 - b) parciální facetová rizotomie

Práce vznikla za podpory grantu AZV 15.31538 A a projektu Progres Q 35.

Literatura

1. Rokyta R, Kršiak M, Kozak J (eds.). Bolest. 2., přepracované a doplněné vydání. *Tigis*, Praha, 2012.
2. Rokyta R a kol. Bolest a jak s ní zacházet. *Grada*, Praha, 2009.
3. Rokyta R a kol. Bolesti zad. *Adela*, Plzeň, 2009.
4. Neradilek F. Emoce v algeziologické praxi. In: Rokyta R, Höschl C (eds.): Bolest a regenerace v medicíně. *Axonite*, Praha, 2015: 12–20.
5. Kolář P, Čech Z. Funkční změny hybného systému spojené s bolestivými stavy. In: Rokyta R, Kršiak M, Kozak J (eds.). Bolest. 2., přepracované a doplněné vydání. *Tigis*, Praha, 2012: 684–698.
6. Albe-Fessard D. Bolest – mechanismy a základy léčení. *Grada*, Praha, 1998.
7. Rokyta R. Současné směry výzkumu léčby chronické bolesti. *Bolest* 2016; 4: 154–158.
8. Vlachová V, Vyklický L. Buněčné a molekulární mechanismy nocicepce. In: Rokyta R, Kršiak M, Kozak J (eds.). Bolest. 2., přepracované a doplněné vydání. *Tigis*, Praha, 2012.
9. McMahon SB, Koltzenburg M (eds.). Wall & Melzack's Textbook of Pain (5th ed.). *Elsevier, Churchill Livingstone*, 2006.
10. Rokyta R. Patofyziologie akupunktury. *Acupuncture Bohemo Slovaca* 2010; 2–3: 16–22.
11. Lejčko J. Chronická bolest, opioidy a závislost – jdeme správným směrem? *Bolest* 2015; 18(4): 186–193.
12. Hakl M a kol. Léčba bolesti. *Mladá fronta*, Praha, 2011.
13. Melzack R. Záhada bolesti. *Avicenum*, Praha, 1978.
14. Bouhassira D, Chassany O, Gaillat J et al. Patient perspective on herpes zoster and its complications: an observational prospective study in patients aged over 50 years in general practice. *Pain* 2012; 153: 342–349.
15. Fricová J. Dotazník průlomové bolesti. *Richter Gedeon*, 2011.
16. Opavský J. Bolest v ambulanci. *Maxdorf*, Praha, 2011.
17. Fricová J. Postherpetická neuralgie. *Bolest* 2009; 12(3): 144–145.
18. Fricová J. Léčba orofaciální bolesti neopioidními analgetiky. *Bolest* 2011; 14(2): 65–68.
19. Honzák R. Jak žít a vyhnout se syndromu vyhoření. *Vyšehrad*, Praha, 2013.
20. Jan Pavel II. Salvifici doloris. Apoštolský list Jana Pavla II. o křesťanském smyslu lidského utrpení z 11. února 1984. *Zvon*, Praha, 1995.
21. Zábranský T, Hanuš L, Rokyta R. Přehled současných znalostí o léčebných účincích konopí a přípravků z něj a jeho perspektiv. 1 část. *Bulletin sdružení praktických lékařů* 2016; 6: 10–26.
22. Zábranský T, Hanuš L, Rokyta R. Přehled současných znalostí o léčebných účincích konopí a přípravků z něj a jeho perspektiv. 2. část. *Bulletin sdružení praktických lékařů* 2017; 1: 15–35.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc.

Ústav normální, patologické
a klinické fyziologie 3. LF UK
Ke Karlovu 4, 120 00 Praha 2
Tel.: 267 102 739
e-mail: richard.rokyta@lf3.cuni.cz

Léčba bolestí zad

Marek Hakl

Ambulance algeziologie a preventivní péče, Medicinicare, s. r. o.

Čas. Léč. čes. 2018; 157: 62–66

SOUHRN

Bolesti páteře se řadí mezi nejčastější onemocnění. Roční incidence se udává mezi 15 a 45 %, celoživotní pak 60–90 %. K základním diagnostickým postupům patří neurologické vyšetření, radiologické vyšetření, CT nebo MRI. Léčba akutních bolestí zad obvykle spočívá v monoterapii, jejímž základem jsou nesteroidní antiflogistika. Léčba chronických bolestí zad je multidisciplinární, jedná se o kombinaci farmakoterapie, fyzioterapie, případně psychoterapie a dalších. Ve farmakoterapii postupujeme podle třístupňového žebříčku WHO včetně silné opioidní medikace u silných bolestí zad. Neuropatickou komponentu bolesti tlumíme nejčastěji antidepresivy či antikonvulzivy.

KLÍČOVÁ SLOVA

bolesti zad, neopioidní analgetika, opioidní analgetika, antikonvulziva, antidepresiva

SUMMARY

Hakl M. Back pain treatment

Spine pain is one of the most common medical problems. Yearly incidence is reported between 15 and 45 %, lifelong is 60–90 %. Neurological examination, radiology examination, CT or magnetic resonance imaging are the basic diagnostics. Acute back pain is usually treated monotherapeutically, NSAIDs is the base. Chronic back pain treatment is multidisciplinary, it combines pharmacotherapy, physiotherapy, psychotherapy and other methods. In pharmacotherapy we proceed according to the WHO three-step ladder, including strong opioid medication for strong back pain. Neuropathic component of pain is usually eased with antidepressants or anticonvulsants.

KEYWORDS

back pain, non-opioid analgesics, opioid analgesics, antidepressants, anticonvulsants

ÚVOD

Bolesti zad jsou nejčastěji způsobeny primárním vertebrogenním onemocněním. Roční incidence se udává mezi 15 a 45 %, celoživotní činí 60–90 %. Chronické bolesti bederní páteře se vyskytují u 3–7 % dospělé populace a jsou příčinou 1/3 všech pracovních neschopností. Nejčastěji bývá postižena bederní oblast páteře, dále krční a hrudní v přibližném poměru 4 : 2 : 1 (1). Vzrůstající četnost výskytu tohoto onemocnění z něj dělá významný socioekonomický problém.

Z etiologického hlediska můžeme bolesti zad rozdělit na vertebrogenní onemocnění na podkladě funkčních a nespecifických degenerativních změn páteře (spondylóza, diskopatie, spondylartróza) a choroby, při kterých je páteř postižena organicky – onemocněním specifické nedegenerativní povahy (zánětlivého, metabolického, nádorového či traumatického charakteru).

Podle **délky trvání** rozdělujeme bolesti páteře na:

- **Akutní** (dny až týdny).
- **Subchronické** a **chronické** (měsíce až roky).

Podle **diagnostických kritérií** rozlišujeme:

- Nespecifické bolesti zad, obvykle bez jasného organického původu.
- Bolesti zad způsobené organickým postižením páteře, jako jsou např. úrazy, nádory nebo lokální infekce.
- Kořenové bolesti způsobené přímým drážděním nervového kořene.

Podle **klinické manifestace** rozdělujeme vertebrogenní poruchy na:

- **Segmentové syndromy** (funkční vertebrogenní poruchy), kdy dochází k rozvoji reflexních změn na okolních měkkých tkáních s rozvojem bolestivých svalových spasmů.

- **Pseudoradikulární syndromy**, kdy dochází k vyzařování bolesti do končetin, lokalizace bolesti však neodpovídá dermatomům jednotlivých nervových kořenů.
- **Kompresivní vertebrogenní syndromy**, kam se řadí radikulopatie (bolest vyzařuje do končetin v distribuci příslušných nervů), myelopatie, syndrom *caudae equinae* a neurogenní klaudikace při spinální stenóze (1).

CHARAKTERISTIKA KLINICKÝCH SYNDROMŮ V JEDNOTLIVÝCH ÚSECÍCH PÁTEŘE

KLINICKÉ SYNDROMY V OBLASTI KRČNÍ PÁTEŘE

Vyplývají z poruchy funkce nebo strukturálních degenerativních změn meziobratlových kloubů. Výrazně méně často se vyskytují kořenové komprese nebo míšní útlak. Segmentové syndromy vznikají na podkladě prochlazení nebo mimořádné zátěže. Obvykle odeznívají v průběhu několika dní.

Pseudoradikulární cervikální syndromy jsou velmi časté, označují se jako cervikobrachiální (CB) syndrom. Bolesti se propagují do horní končetiny bez známek kořenového postižení. Nejčastější příčinou je facetový syndrom.

Krční kořenové syndromy jsou způsobené kompresí kořene výhřezem meziobratlové ploténky nebo stenózou páteřního kanálu v důsledku degenerativních změn krční páteře. Nejčastěji postiženými kořeny jsou C6 a C7.

Spondylogenní cervikální myelopatie je často poddiagnostikovaná. Klinicky se projevuje porušenou funkcí krční míchy kompresí osteoproduktivními a destruktivními změnami páteřních struktur. V klinickém obrazu nacházíme známky postižení horního motoneuronu a poruchy čítí.

KLINICKÉ SYNDROMY V OBLASTI HRUDNÍ PÁTEŘE

Často se vyskytuje segmentový algický syndrom, jehož příčinou bývají blokády meziobratlových kloubů.

Pseudoradikulární a kořenové syndromy jsou méně časté. Interkostální neuralgie je způsobena bloádou v hrudním úseku páteře. Reflexní změny se nezdíka nacházejí i na ventrální straně hrudníku, zejména v oblasti sternoklavikulárního a sternokostálních skloubení. Vzácná je hrudní spondylogenní myelopatie způsobená kompresí míchy ploténkovou hernií. Klinicky se projevuje spastickou paraparézou dolních končetin, poruchou citlivosti a poruchou sfinkterových funkcí.

KLINICKÉ SYNDROMY V OBLASTI BEDERNÍ PÁTEŘE

Segmentový algický syndrom je označován jako lumbago a jeho výskyt je velmi častý. Bolest je lokalizována v bederní oblasti bez vyzařování do okolí. Syndrom během několika dní odezní.

Pseudoradikulární bederní syndrom se vyznačuje vyzařováním bolesti do okolí, zejména do oblasti hýždí a stehien.

Kořenové bederní syndromy se objevují nejčastěji mezi 40. a 60. rokem věku. V případě kořenového syndromu L5/S1 hovoříme o tzv. lumboschiadickém syndromu a vyskytuje se asi v 90 % případů kořenových syndromů bederní páteře. U kořenového syndromu L3/L4 hovoříme o lumbofemorálním syndromu. Nejčastější příčinou kořenových syndromů je herniace meziobratlové ploténky.

Syndrom kaudy je závažný stav vyznačující se kompresí několika míšních kořenů. Jeho příznaky jsou obvykle oboustranné, vyznačují se kořenovou bolestí vyzařující do obou dolních končetin, jsou přítomné známky parézy dolních končetin, porucha citlivosti a sfinkterové potíže. Akutní syndrom kaudy vyžaduje urgentní chirurgické řešení.

Syndrom neurogenních klaudikací je způsoben lumbální stenózou nebo kořenovou stenózou na podkladě osteoligamentózního poškození. Jde o častou chorobu vyššího věku. Neurogenní klaudikace se vyznačují tím, že po určité době chůze se objevují bolesti a parestezie dolních končetin, často doprovázené jejich slabostí. Úlevová poloha bývá v předklonu či dřepu, zhoršení naopak v záklonu pacienta. Chůze z kopce nemocným způsobuje větší potíže než do kopce, jízda na kole problémy nečiní. Diferenciálně diagnosticky je nutné tyto obtíže odlišit od bolesti cévního původu, jež se projevují obdobně (1).

DIAGNOSTIKA BOLESTÍ BEDERNÍ PÁTEŘE

V diagnostice bolestí bederní páteře se opíráme především o anamnézu bolesti. Zaměřujeme se na délku trvání bolesti, lokalizaci, projekci bolesti, úlevové nebo naopak provokující polohy. Podrobný popis bolesti nás může upozornit jednak na přítomnost neuropatické komponenty bolesti, jednak na závažné onemocnění bederní páteře nedegenerativního původu. Z tohoto důvodu byl do diagnostiky bolesti zaveden systém červených varovných praporek (*red flags*) (2). Mezi varovné příznaky patří:

- věk > 50 a < 20 let
- existence primárního extravertebálního nádoru, chronického zánětu nebo jiného závažného onemocnění
- dlouhodobá léčba kortikosteroidy nebo jiná imunosuprese
- operace páteře nebo jiný invazivní výkon
- úbytek váhy, nevysvětlitelné teploty
- trauma v anamnéze
- bolesti mimořádné intenzity nebo jejich trvání > 1 měsíc bez výraznější úlevy
- rychlý rozvoj paretických příznaků

K základním diagnostickým postupům se řadí neurologické vyšetření, radiologické vyšetření, CT nebo magnetická rezonance (MRI). Při podezření na tumorózní či zánětlivé poškození doplníme vyšetření o stanovení zánětlivých markerů, krevního obrazu a biochemický rozbor. Při diagnostice radikulopatie a myelopatie je doporučena provést elektromyografii (EMG) a vyšetřit motorické evokované potenciály (MEP) a somatosenzorické evokované potenciály (SEP).

LÉČBA BOLESTÍ ZAD

Základem farmakoterapie akutních bolestí zad jsou neopioidní analgetika. Vzhledem k přítomnosti výrazné zánětlivé komponenty obvykle podávání samotného paracetamolu nestačí a je nutná jeho kombinace s nesteroidními antiflogistiky (NSA).

Princip účinku nesteroidních antiflogistik spočívá převážně v bloádě enzymů cyklooxygenázy (COX), která mění kyselinu arachidonovou na prostaglandiny. Existují dva izoenzymy COX-1 a COX-2. Forma COX-1 je syntetizována v řadě orgánů (játra, ledviny, žaludeční sliznice, krevní destičky) a podílí se na jejich fyziologické funkci. Hladina COX-2 výrazně stoupá při traumatu a zánětu a je spolupodpovědná za zánětlivé a bolestivé projevy onemocnění.

Spíše výjimečně je indikovaná slabá opioidní medikace, nejčastěji tramadol. Podávání myorelaxancií u bolestí zad je diskutabilní. Pokud se pro ně rozhodneme, délka jejich užívání by neměla přesáhnout 5–7 dnů. Farmakoterapie akutních bolestí zad může být doplněna reflexními obstríky lokálním anestetikem, případně kortikoidem, infuzní terapií, akupunkturou nebo manipulací.

Závažnějšími potížemi jsou chronické bolesti zad, kde je multidisciplinární přístup k jejich léčbě nutností. Ve farmakoterapii vycházíme z převládajícího charakteru bolesti. V případě nociceptivní bolesti (především lokalizované do oblasti zad) postupujeme dle třístupňového žebříčku léčby bolesti WHO. U mírných bolestí (0–4 body na vizuální analogové škále [VAS]) se doporučuje začínat s analgetiky I. stupně (neopioidní analgetika). Při nedostatečném efektu (středně silná bolest VAS 4–7) se přidávají slabá opioidní analgetika. Pokud ani jejich efekt není dostatečný nebo je bolest příliš intenzivní (VAS 7–10), je indikovaná silná opioidní medikace.

Základním předpokladem úspěšné léčby bolesti je prevence založená na změně životního stylu, pohybových stereotypů a především pravidelném cvičení.

NEOPIOIDNÍ ANALGETIKA

ANALGETIKA-ANTIPIRETIKA

Paracetamol

Paracetamol patří mezi relativně bezpečná analgetika. Jednotlivá dávka se pohybuje v rozmezí 650–1000 mg, maximální denní dávka by neměla překročit 4000 mg. Nežádoucí účinky v gastrointestinálním traktu (GIT) se mohou vyskytnout pouze v kombinaci s NSA. Obezřetnosti je třeba dbát při nekontrolovaném užívání, zejména díky jeho volnému prodeji. Při léčbě chronické bolesti je používán jako doplňkové analgetikum, při setrvalém užívání by neměla být překročena denní dávka 2 g. Výhodou paracetamolu je jeho cena, dostupnost, minimum nežádoucích účinků. Paracetamol je jen vzácně přísně kontraindikován (hladovění, malnutrice, aktivní hepatopatie, abúzus alkoholu).

Bazické pyrazolony – metamizol

Metamizol se používá v jednotlivých dávkách 500–1000 mg a maximální denní dávce 4000–5000 mg denně. Pyrazolony mají velmi dobrou analgetickou účinnost a minimum nežádoucích účinků. Vzácně mohou způsobit poruchu krve tvorby a nejsou vhodná pro dlouhodobou analgetickou léčbu.

NESTEROIDNÍ ANTIFLOGISTIKA A ANTIREVMATIKA

1. NESELEKTIVNÍ NSA

Ibuprofen

V dávkách do 1200 mg denně patří vzhledem ke GIT mezi šestou NSA. Dobrých analgetických účinků dosahuje už při jednotlivých dávkách 200 mg. Maximální denní dávka činí 2400 mg. Ibuprofen je vhodný i v pediatrii. Ruší antiagregační účinek kyseliny acetylsalicylové.

Diklofenak

Diklofenak je v dávce 50 mg obdobně analgeticky účinný jako ibuprofen 400 mg. Diklofenak je vzhledem ke GIT v rámci skupiny NSA středně rizikový, má však vyšší riziko kardiovaskulárních (KV) příhod. Při používání diklofenaku je nutné rozlišovat mezi IR lékovou formou s dobou účinnosti 6–8 hodin a retardovanou formou s až 24hodinovým účinkem. Tomu je zapotřebí přizpůsobit dávkování léku. Maximální denní dávka činí 150 mg.

Piroxikam

Piroxikam má velmi dlouhý poločas eliminace (asi 50 hodin). To zodpovídá za velmi dlouhý analgetický účinek, ale i jeho pomalejší nástup. Piroxikam patří mezi NSA s nejvyšším GIT rizikem komplikací. Maximální denní dávka činí 20 mg.

Naproxen

Naproxen má eliminační poločas 13 hodin, čímž se řadí mezi NSA s nejdelším poločasem. V některých zemích patří mezi nejpoužívanější NSA. Mezi jeho výhody se řadí dobrý analgetický efekt a nejnižší riziko KV příhod ze všech NSA, má střední riziko GIT nežádoucích příhod. Jednotlivá dávka se pohybuje okolo 500 mg, maximální denní dávka je 1000 mg.

Ketoprofen

Účinný je pravotočivý dexketoprofen, má nejrychlejší nástup účinku. Analgeticky patří mezi nejpotentnější NSA, je zde však vysoké riziko krvácení do GIT. Maximální denní dávka činí 300 mg.

Indometacin

Indometacin má silný analgetický účinek a vysoké riziko krvácení do GIT. Relativně časté jsou nežádoucí účinky z oblasti CNS (vertigo, cefalea, nauzea ad.). Není vhodný pro dlouhodobé užívání. Specifickou indikací indometacinu

Tab. 1 Nejčastěji používaná neopioidní analgetika

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)	Poznámka
Analgetika-antipyretika					
paracetamol	p. o., p. r., i. v.	30 min	4× 500–1000	4× 1000	
metamizol	p. o., i. v.	30 min	4× 500	6× 1000	není vhodný k dlouhodobé léčbě – riziko závažné agranulocytózy
COX-2 neselektivní NSA					
ibuprofen	p. o.	15–20 min	4× 400	4× 600	
diklofenak	p. o., p. r., i. m., i. v.	30 min	3× 50	3× 50	
naproxen	p. o.	2 h	2× 250	2× 500	vysoká KV šetrnost
indometacin	p. o., p. r.	60 min	2× 50	2× 100	vysoké GIT riziko
COX-2 preferenční NSA					
nimesulid	p. o.	30–60 min	2× 100	2× 100	
meloxicam	p. o., p. r.	90 min	1× 15	1× 15	pacienti lépe snášen než ostatní neselektivní NSA; v ČR zatím registrován pouze pro léčbu revmatické bolesti

Tab. 2 Ekvivalenční dávky opioidů

morfin s. c. (i. m.)	10	20	30	40	50	60	80	100	200
morfin p. o. (mg)	30	60	90	120	150	180	240	300	600
fentanyl TTS (µg/hod)	12	25		50		75	100	125	250
fentanyl TTS (mg/24 hod)	0,3	0,6		1,2		1,8	2,4	3,0	6,0
oxycodon p. o. (mg)	20 (15)	40 (30)	60 (45)	80 (60)	100 (75)	120 (90)	160 (120)	200 (150)	400 (300)
tapentadol p. o. (mg)	100	200	300	400	500				
buprenorfin s. l. (mg/24 hod)	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	3,2		
buprenorfin TDS (mg/24 hod)	0,42	0,84	1,26	1,68	2,10	2,52	3,36		
buprenorfin TDS (µg/hod)	17,5	35	52,5	70	87,5	105	140		
hydromorfon mg (p. o.)	4	8	12	16	20	24	32	40	80

je chronická paroxysmální hemikranie. Maximální denní dávka činí 200 mg.

Aceklufenak

Je šetrný vůči GIT. Jeho analgetický efekt je srovnatelný s jinými NSA. Maximální denní dávka činí 200 mg.

2. PREFERENČNÍ COX-2 INHIBITORY

Nimesulid

Má velmi dobrý analgetický efekt, je relativně šetrný vůči GIT. Jeho užívání je SÚKL omezeno na maximálně 15 dnů. Dobou nástupu analgetického efektu patří mezi nejrychleji nastupující NSA, je určen pro léčbu akutní bolesti. Neměl by být podáván pacientům s jaterním onemocněním.

Meloxicam

Podle SPC je určen pouze pro revmatická onemocnění, v zahraničí je však běžně používán i v jiných indikacích. Maximální denní dávka činí 15 mg. Výhodou je dlouhý poločas umožňující dávkování 1× denně.

3. SELEKTIVNÍ COX-2 INHIBITORY

Celecoxib

Jeho indikací je osteoartróza a revmatoidní artritida. Jednotlivá dávka činí 100–200 mg, maximální denní 400 mg.

Parecoxib

Jediný injekční koxib, v léčbě bolesti zad jej lze použít při infuzní terapii místo neselektivního NSA u pacientů, kde hrozí vysoké riziko krvácení z GIT.

Etorikoxib

Nejrychleji nastupující lék ze skupiny COX-2 selektivních NSA, má velmi dobrý analgetický efekt, avšak i nejvyšší riziko KV nežádoucích příhod z celé skupiny NSA.

OPIOIDNÍ ANALGETIKA

SLABÉ OPIOIDY

Ve srovnání se silnými opioidy sice mají slabší analgetický efekt, ale s jejich vedlejšími účinky (nevolnost, obtipace, ovlivnění kognitivních funkcí atd.) je třeba rovněž počítat. Farmakologicky jde o slabé μ -agonisty, k jejich zástupcům patří tramadol, kodein, dihydrokodein.

Tramadol

Hlavní výhodou tramadolu je relativně nízké riziko zácpy, dobrá biologická dostupnost po perorální aplikaci a velký počet lékových forem. Někteří pacienti však po něm mívají závratě nebo nauzeu, vzácněji i jiné nežádoucí účinky. Analgetický účinek tramadolu lze výrazně zvýšit současným podáváním paracetamolu. Maximální denní dávka činí 400 mg. Kombinovaný preparát 650 mg paracetamolu a 75 mg tramadolu se výborně umístil v tzv. Oxfordské lize analgetik (seřazení analgetik podle jejich účinnosti).

Parenterální tramadol se aplikuje intramuskulárně, subkutánně nebo intravenózně (velmi pomalu, lépe v infuzi). Jednotlivá dávka 50–100 mg s. c., i. m. nebo i. v., aplikaci možno opakovat ve 4–6hodinovém intervalu. Neměla by být překročena celková denní dávka 400 mg. Opatrnosti je třeba dbát u pacientů s rychlým navyšováním dávek, v klinické praxi je popisován vznik těžko odklonitelné závislosti.

Kodein

Kodein je analgeticky poměrně slabý, a proto se používá prakticky jen v kombinacích, nejlépe s paracetamolem. Dostatečnou dávkou u dospělého je alespoň 650 mg paracetamolu + 60 mg kodeinu (maximální denní dávka 240 mg).

Dihydrokodein

Analgetická účinnost dihydrokodeinu je po perorálním podání o něco lepší než u kodeinu. Účinné jsou jeho morfinové metabolity. Maximální denní dávka činí 240 mg.

SILNÉ OPIOIDY

Silné opioidy jsou plnými antagonisty na μ -opioidních receptorech a jsou určeny pro léčbu intenzivní neztížitelné bolesti, kterou nelze dostatečně zmírnit neopioidními analgetiky či slabými opioidy. Stropový efekt u většiny silných opioidů není dán, v klinické praxi však není vhodné překročit denní dávku ekvivalentní ke 120–180 mg morfinu p. o.

Morfin

Morfin představuje opioid, s nímž jsou největší klinické zkušenosti. Jeho výhodou je nízká cena. Pro léčbu bolesti zad jsou vhodné pouze perorální formy podání. Morfin je k dispozici jak v retardované formě s 12hodinovým efektem, tak v rychle nastupující formě. Tu v současné době používáme pouze pro krátkodobé zvýšení účinnosti retardovaného morfinu nebo ke zlepšení jeho efektu při „nedotahování“ 12hodinového intervalu účinku. Nevýhodou morfinu jsou toxické metabolity.

Fentanyl

V léčbě bolesti zad jej používáme pouze v transdermálním terapeutickém systému (TTS), a to především u těžkých chronických stavů doprovázených silnou až velmi silnou bolestí. Výhodou TTS je stabilní plazmatická hladina a třídní interval podávání. Individuálně lze tento interval zkrátit nebo prodloužit až o 1 den. Ve srovnání s p. o. morfinem byl u TTS fentanylu zaznamenán nižší výskyt zácpy.

Hydromorfon

Hydromorfon je efektivní μ -agonista, mezi jeho výhody se řadí předvídatelná farmakokinetika, farmakodynamika, nízká vazba na plazmatické bílkoviny, nezávislost metabolismu na CYP450 a využitelnost u renální insuficience. Hydromorfon nemá analgeticky účinné metabolity.

Oxykodon

Oxykodon se podává jen v tabletách s postupným uvolňováním. K dispozici je jak v monokomponentních tabletách, tak v kombinaci s naloxonem. Tento kombinovaný preparát při stejných analgetických účincích nezpůsobuje opioidy indukovanou střevní dysfunkci. U jedinců s deficitním metabolismem CYP2D6 (10–12 % euroasijské populace) může mít snížený analgetický účinek. Je využitelný u pacientů s renální insuficiencí. Klinické studie prokázaly analgetický účinek oxykodonu i u neuropatické bolesti srovnatelný s gabapentinoidy a amitriptylinem.

Buprenorfin

Z farmakologického hlediska je buprenorfin parciálním agonistou na μ -receptorech a antagonistou na μ -receptorech. Přesto je řazen do skupiny silných opioidů, protože vyšší dávky jsou ekvivalentní jiným silným opioidům. Pro léčbu

bolestí zad a kloubů se používá v transdermální formě se 72–96 hodinovým účinkem. Maximální dávka činí dle SPC 140 µg. Buprenorfin je velmi dobře tolerován u seniorů a je vhodným opioidem pro pacienty s chronickou renální insuficiencí.

Tapentadol

Tapentadol je poslední syntetizovaná opioidní molekula vykazující duální mechanismus účinku (MOR-NRI) a představuje novou třídu analgetik. Analgetický potenciál u nociceptivní bolesti zajišťuje agonistická aktivita na µ-opioidním receptoru, na tlumení neuropatické bolesti se potom pravděpodobně podílí blokáda zpětného vychytávání noradrenalinu na nervových zakončeních CNS. Tapentadol nemá aktivní metabolity, vazba na plazmatické proteiny je nízká. Z klinického pohledu vyniká především nízkým výskytem nežádoucích účinků a nízkým potenciálem k lékovým interakcím. Výhodou je i jeho dostupnost jak v retardované formě, tak v tabletách s rychlým uvolněním. Maximální doporučená denní dávka činí 500 mg.

ADJUVANTNÍ ANALGETIKA PRO LÉČBU NEUROPATICKÉ BOLESTI

Bolesti zad mají často charakter smíšené nebo i čistě neuropatické bolesti. V těchto případech jsou lékem první volby antikonvulziva a antidepresiva.

ANTIDEPRESIVA

Mezi antidepresiva používaná v léčbě neuropatické bolesti patří tricyklická antidepresiva (amitriptylin, nortriptylin, imipramin, klomipramin) a moderní antidepresiva ze skupiny SNRI (venlafaxin, duloxetin). Venlafaxin vykazuje dobrý analgetický účinek srovnatelný s TCA a přitom nízký výskyt nežádoucích účinků. Z nich se nejčastěji objevují gastrointestinální obtíže, vysoký krevní tlak a změny na EKG. Efektivita duloxetinu byla srovnatelná s gabapentinem a pregabalinem. Analgetický efekt antidepresiv ze skupiny SSRI prokázán nebyl, pacienti však mohou být nápomocní při změnách depresivního ladění (3).

ANTI-KONVULZIVA

Pregabalin

Efekt pregabalinu v léčbě polyneuropatie potvrdilo několik studií, některé s negativním výsledkem pro dávku 150 mg/den, avšak s velmi dobrým účinkem při 300–600 mg/den (3).

Gabapentin

Pro dosažení maximálního analgetického efektu je doporučováno dosažení úvodní dávky 1800–2400 mg/den, teprve při dostatečném analgetickém efektu je možno tuto dávku snížit na „udržovacích“ 900 mg/den.

Karbamazepin

Užití karbamazepinu je limitováno častým výskytem nežádoucích účinků (závratě, ospalost, rozostřené vidění) a farmakologickými lékovými interakcemi. U pacientů netolerujících tuto léčbu jsou jako léky druhé volby doporučovány lamotrigin a baklofen (3).

MYORELAXANCIA

Podávání myorelaxancií je diskutabilní, pro jejich použití neexistuje jednoznačný konsenzus. Většina studií prokazuje při krátkodobém používání zlepšení bolesti (4). Je však třeba

brát v potaz skutečnost, že zejména při dlouhodobější aplikaci může být ovlivněn i tonus normotonických svalů a může tak paradoxně dojít k narušení rovnováhy celého svalového korzetu a v konečném důsledku i ke zhoršení klinického stavu nemocného. Myorelaxancia by tedy měla být podávána maximálně uvážlivě a vždy s ohledem na poměr přínosu a potenciálního rizika. Na tuto skutečnost je třeba pomýšlet především u myorelaxancií se současným hypnosedativním účinkem, jenž může omezovat pacienta v jeho běžných denních aktivitách (5). Pokud se pro ně rozhodneme, délka jejich užívání by neměla přesáhnout 5–7 dnů (6).

INFUZNÍ LÉČBA

Infuzní terapie se stala běžnou součástí léčebné strategie léčby bolesti zad. Tato metoda se využívá v léčbě pooperační bolesti, chronické bolesti, ale i netraumatické akutní bolesti. Zatímco pozice infuzní terapie v pooperační bolesti je pevně dána, u chronické bolesti stanovena není. Nejsou dána indikační kritéria, vhodné diagnózy ani optimální složení infuzní analgetické směsi. Stejně tak chybějí data porovnávající efektivitu směsí různých složení. Indikace a složení infuzní terapie se nejčastěji řídí zvyklostmi pracoviště, vzájemně se tak od sebe často velmi liší.

Nejčastější indikací infuzní terapie jsou bolesti pohybového aparátu, zejména bolesti zad s radikulární složkou nebo bez ní, periferní neuropatické bolesti, případně komplexní regionální bolestivý syndrom (KRBS) nebo úžínové syndromy.

Obvyklé složení analgetické směsi obsahuje analgetikum (preferenčně NSA k pokrytí zánětlivé komponenty), myorelaxans, případně lokální anestetikum (mezokain) k ovlivnění neuropatické komponenty. Infuze Neodolpasse obsahuje diklofenak 75 mg a orfenadrin, který pravděpodobně odpovídá za specifickou efektu této směsi. Orfenadrin je centrální myorelaxans se slabě antihistaminickým a lokálně anestetickým efektem. Zároveň zpětně ovlivňuje vychytávání noradrenalinu v CNS a má antagonistický účinek na receptory NMDA. Orfenadrin ovlivňuje nejenom spastickou komponentu bolesti, ale má příznivý vliv i na její neuropatickou složku.

Literatura

1. Adamová B. Bolesti páteře. In: Hák M a kol. Léčba bolesti. *Mladá fronta*, Praha, 2013: 170–182.
2. Barsa P, Häckel M. Systém „červených praporků“ v diagnostice a terapii bolesti zad. *Bolest* 2004; Suppl. 2: 15–19.
3. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision. *Eur J Neurol* 2009; 8: 1010–1018.
4. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 140–175.
5. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD et al. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane collaboration. *Spine* 2003; 28: 1978–1992.
6. Slíva J. Myorelaxancia ve světle „evidence based medicine“. *Practicus* 2008; 7(5): 27–29.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Marek Hák, Ph.D.

Ambulance algeziologie a preventivní péče,

Medicinecare, s. r. o.

Dělnická 53, 624 00 Brno

Tel.: 733 239 883

e-mail: info@medicinecare.cz

Opioidy a nové trendy v léčbě bolesti

Jan Lejčko

Centrum pro léčbu bolesti, KARIM LF UK a FN Plzeň

Čas. Lék. čes. 2018; 157: 67-73

SOUHRN

Opioidy jsou dobře známé pro svou schopnost snížit vnímání bolesti bez ztráty vědomí. Nicméně vliv opioidů na organismus je komplexní. Klinickou farmakologii opioidních analgetik určují tři hlavní faktory: vlastnosti opioidních receptorů, farmakokinetické vlastnosti a genetický polymorfismus ve vztahu k opioidním receptorům a izoformám cytochromu P450.

U akutní intenzivní bolesti bývají opioidy velmi efektivní. Dlouhodobé zkušenosti s léčbou nádorové bolesti opioidy ukázaly vysoce příznivý poměr riziko/přínos. Léčba opioidy však vyžaduje specifický přístup. Délka života pacientů s chronickou nenádorovou bolestí pacientů je neohraničená a rovněž nelze přesně stanovit potřebnou délku opioidní terapie. Ve srovnání s nádorovou bolestí je léčebná odezva chronické nenádorové bolesti poněkud odlišná. Klinická zkušenost ukázala, že překročení střední dávky opioidu v tomto případě již nevede k dalšímu zlepšení kvality analgezie, pouze se zvyšuje stupeň fyzické závislosti a tolerance.

Nejdůležitějším krokem je výběr správného pacienta. Úspěšnost opioidní terapie následně spočívá v pečlivém hledání rovnováhy mezi bolestí, dávkou opioidu a analgezií s důrazem na individualizaci léčby a pozornost věnovanou prevenci a řešení nežádoucích účinků.

KLÍČOVÁ SLOVA

opioidy, opioidní receptor, léčebná odezva na opioidy, fyzická závislost, tolerance

SUMMARY

Lejčko J. Opioids and new trends in pain therapy

Opioids are well known for their ability to reduce the perception of pain without a loss of consciousness. However, the influence of opioids on organism is very complex. Clinical pharmacology of currently available opioid analgesics is determined by three major factors - their opioid receptor properties, pharmacokinetic properties and genetic polymorphism in the opiate receptor and cytochrome P450 isoform.

In acute severe pain are opioids very efficient. Long-term experience with opioid analgesia in patients with cancer pain has shown high favorable risk/benefit ratio. However, the treatment with opioids has its issues. Life expectancy of chronic pain patients is temporarily unlimited and for that reason the time horizon of opioid therapy is unlimited as well. In comparison with cancer pain opioid responsiveness to chronic non-cancer pain is somewhat different. Clinical experience has shown that exceeding of medium-sized doses of opioids in the treatment of chronic non-cancer pain does not lead to further improvement of analgesia, but only increases degree of physical dependency and tolerance.

The most important step is to choose the right patient. Subsequently, the success of opioid therapy depends on a careful search of balance between pain, opioid dosage and analgesia with emphasis on individualization and attention to the prevention and management of side effects.

KEYWORDS

opioids, opioid receptor, opioid responsiveness, physical dependency, tolerance

ÚVOD

Opioidy jsou užívány k tišení bolesti prakticky po celou historii lidstva. Jejich podávání patří mezi nejúčinnější prostředky k navození stavu analgezie. V průběhu nocicepcie hrají centrální roli. Opioidy nezpůsobují jen analgezií, ale ovlivňují organismus komplexně. Opioidní analgetika se liší ve své afinitě a vnitřní aktivitě vůči receptorům, liší se i ve svých farmakokinetických vlastnostech a významně se může uplatňovat rovněž biogenetická predispozice. Do určité míry lze konstatovat, že každý opioid je jiný. Všechny tyto faktory jsou příčinou vysoké variability v individuální odpovědi na opioidy.

Opioidy představují velmi účinný prostředek ke zvládnutí silné akutní bolesti (AB), nádorové bolesti (NB) a v některých případech i chronické nenádorové bolesti (CHNNB). Ideální analgetikum sice k dispozici není, opioidy však řadu pozitivních vlastností takového analgetika mají. Léčba opioidy má svá pravidla a zvláštnosti. Výzkum z oblasti fyziologie, molekulární biologie a farmakologie přinesl řadu nových poznatků o opioidech. Dostupnými se stala řada nových opioidů

a jejich lékových forem. Prohlubují se znalosti o jejich účinku na endokrinní systém, imunitu, psychické funkce apod.

FARMAKOLOGIE OPIOIDŮ A BIOLOGICKÁ PODSTATA JEJICH ÚČINKU

O výsledném farmakologickém účinku opioidů rozhodují 3 základní faktory:

- vazebný receptorový profil opioidu
- farmakokinetické vlastnosti daného agens
- genetický polymorfismus (izoformy cytochromu P450, UDP-glukuronosyltransferáza) a biotransformace

RECEPTOROVÝ PROFIL OPIOIDŮ

Dřívější termíny opiáty (látky odvozené z opia) a narkotika (látky způsobující spánek, stupor) se v současné farmakologii již nepoužívají (1). Pro tuto skupinu látek se nyní používá pojem *opioidy*. Opioidy jsou látky se schopností

aktivovat opioidní receptory (zejména receptor μ), jejichž účinek může být zrušen podáním antagonisty.

Farmakodynamický účinek opioidů se rozvíjí obsazením opioidních receptorů. U lidí se uplatňují 3 druhy opioidních receptorů: μ , κ a δ . Jednotlivé receptory mají své podskupiny. Dále byl ještě identifikován receptor ORL₁ (opioid receptor-like receptor) – tzv. nociceptin (orfanin).

Podle afinity a intrinzičké aktivity na jednotlivých receptorech, a tudíž dle farmakodynamického profilu můžeme rozdělit opioidy na tyto skupiny:

- **Agonisté:** Afinita k receptoru μ , κ a δ s vnitřní aktivitou (morfin, pethidin, fentanyl, oxykodon, alfentanil, sufentanil). Agonismus na receptoru μ je u této skupiny dominantní. U agonistů receptoru μ se se zvyšováním dávky zvyšuje i analgetický účinek. Jejich užití v klinické medicíně neblokuje tzv. stropový (ceiling) efekt. Proto jsou μ -agonisté vhodnými kandidáty pro léčbu silné nádorové i chronické nenádorové bolesti.
- **Parciální agonisté:** Vysoká afinita k receptoru μ s nižší vnitřní aktivitou (buprenorfin – zde se uplatňuje také κ -antagonistický účinek).
- **Agonisté-antagonisté:** Afinita k receptoru κ a δ s vyjádřenou vnitřní aktivitou a afinita k receptoru μ bez vnitřní aktivity.
- **Antagonisté:** Afinita k receptoru μ , κ a δ , ale δ bez vnitřní aktivity (naloxon, methylnaltrexon, nalmefen, alvimopan).

Aktivace receptoru ORL₁ blokuje analgezií navozenou aktivací klasických opioidních receptorů a stresem, a proto je tento komplex označován za antiopioidní systém (2).

Významný vztah k opioidům má receptor NMDA (N-methyl-D-aspartát) a je uváděn jeho vliv na rozvoj tolerance k opioidům. Blokáda receptoru NMDA je spojena se snížením intenzity neuropatické bolesti a fenoménu vzplanutí (wind up). Některé opioidy jsou podobně jako ketamin nekompetitivními inhibitory receptoru NMDA (metadon, levorfanol). Vazebný profil opioidů k opioidním receptorům však zdaleka není jediným faktorem, který rozhoduje o jejich faktickém účinku.

FARMAKOKINETIKA OPIOIDŮ

Velkou roli hrají fyzikálně-chemické vlastnosti opioidu. Významně se uplatňuje stupeň ionizace a lipofilnosti rozhodující o míře difuze přes biologické membrány. Velikost molekuly jednotlivých opioidů se příliš neliší a ani nehraje ve farmakokinetice opioidů zvláštní roli. Opioidy však mají odlišnou disociační konstantu pK_a, která rozhoduje o stupni ionizace. Čím nižší ionizace, tím snadněji přestupuje opioid přes biologickou membránu. Opioidy se mezi sebou rovněž liší v hodnotě rozdělovacího koeficientu olej/voda. Čím vyšší je hodnota tohoto koeficientu, tím lipofilnější opioid je.

Aby se mohl rozvinout farmakodynamický účinek, musí se opioid dostat až k cílové struktuře, tj. k opioidnímu receptoru a tam dosáhnout náležité koncentrace. Tomu předchází proces uvolnění z lékové formy, resorpce z GIT, ze sliznic nebo přes kožní bariéru. Proces uvolňování z lékové formy je možno ovlivnit farmaceutickou technologií. Jakmile se však účinné agens ocitne v jednotlivých tělesných kompartmentech, máme již minimální šanci zasáhnout do jeho osudu. Dále rozhodují především fyzikálně-chemické vlastnosti opioidu.

Obecně je přijat koncept minimální efektivní analgetické koncentrace (MEAK). To platí zejména pro lipofilní

opioidy. Z farmakokinetického hlediska je krédem moderní opioidní léčby udržet ustálenou efektivní analgetickou koncentraci v krvi. Kontinuální dodávku opioidu k jednotlivým kompartmentům zajišťují moderní farmaceutické technologie – systémy s postupným uvolňováním (sustained release [SR], controlled release [CR], modified release [MR] pro morfin, hydromorfon, oxykodon a transdermální terapeutický systém [TTS] pro fentanyl a buprenorfin). Tyto technologie umožňují nízkofrekventní dávkování po 12–24 hodinách a u transdermálního systému pro fentanyl dokonce až 1× za 72 hodin. Ustálená hladina opioidu v krvi eliminuje jak jeho nežádoucí účinky (NŮ) spojené se špičkovou koncentrací, tak i četnost intervalů insuficientní analgezie při hladině nižší, než je MEAK. Takto vedená léčba zvyšuje compliance nemocného.

Velkým problémem léčby NB je průlomová bolest, jež přichází náhle, někdy nevyzpytatelně a někdy zase pravidelně při určité fyziologické aktivitě nebo činnosti, jako je např. polykání, změna polohy nebo určitá dávka fyzické aktivity. V tomto případě bývá klasická záchranná medikace s bezprostředně se uvolňujícím opioidem (morfin) podávaná p. o. neefektivní – zvýšená hladina opioidu je k dispozici v době, kdy již vlastní průlomová bolest odeznívá. Velkým přínosem je v současnosti již dobrá dostupnost transmukózního fentanylu (TMF) v několika lékových formách. Pacient první nástup účinku TMF zaznamená většinou do 10 minut. Rektální podání opioidu může být výhodné u nemocných, u nichž je narušen p. o. příjem, ale resorpce je zde značně variabilní.

U některých pacientů není možno dosáhnout efektivní opioidní analgezie neinvazivní aplikací. Další zvyšování dávky akcentuje NŮ. Zde může být přínosná subarachnoidální (intratekální) aplikace opioidů. Opioid je v intratekálním prostoru v těsné blízkosti cílových celulárních struktur, a proto je možno použít řádově mnohem nižší dávku. Koncentrace opioidu v krvi je pak nízká. V těchto případech je větší pravděpodobnost dosažení příznivějšího poměru mezi analgezií a NŮ.

Při aplikaci do epidurálního prostoru, který je vyplněn řídkým vazivem a bohatě vaskularizován, je situace závislá na fyzikálně-chemických vlastnostech opioidu a také celkové dávce. Lipofilní opioidy se intenzivně resorbují, dosahují při vysoké dávce i vysoké koncentrace v krvi a analgetický efekt je závislý (podobně jako u lokálního anestetika) na aplikaci do správného segmentu ve vztahu k dermatomovému uspořádání a topografii bolesti. Vysokodávkovaná epidurální analgezie, při níž je již vysoká hladina opioidu v krvi, může z tohoto hlediska postrádat svůj původní smysl.

GENETICKÝ POLYMORFISMUS A BIOTRANSFORMACE

Hlavním orgánem metabolismu opioidů jsou játra. Uplatňují se zde některé izoformy (2D6, 3A4) jaterního cytochromu P450. Jde o reakce tzv. I. fáze (konjugace, obvykle glukuronizace) a II. fáze (O/N-dealkylace a demethylace). Metabolity mohou být analgeticky aktivní nebo i zdrojem nežádoucích účinků a opioidní toxicity. Některé opioidy jsou vlastně prekurzorem ve smyslu prodrug (heroin, kodein). Jiné opioidy podléhají metabolismu jen minimálně.

Významně je metabolizován morfin. Morfin-6-glukuronid a normorfin jsou metabolity s intrinzičnou aktivitou na receptoru μ . Morfin-6-glukuronid je dokonce ještě analgeticky účinnější než morfin. Naproti tomu morfin-3-glukuronid je analgeticky neefektivní a je obviňován z některých NŮ. Metabolity morfinu se kumulují při renální insuficienci,

kteřá – je-li pokročilá – představuje kontraindikaci pro léčbu morfinem. Podobně norpethidin, metabolit pethidinu, jenž se hromadí během renální nedostatečnosti, způsobuje myoklony a paroxysmy křečí.

Obecně metabolický obrat většiny opioidů, μ -agonistů, závisí na velikosti perfuze splanchnické oblasti a jater (*flow-limited opioids*). Zvláštní postavení má metadon, jehož biotransformace není podmíněna mírou perfuze jater, ale závisí na výkonnosti izoformy 3A4 cytochromu P450 (*capacity limited opioids*), jež je vysoce variabilní. Tím je podmíněn jeho nepravidelný biologický poločas s nutností striktně individualizovaného dávkování (3).

U jednotlivých opioidů jsou do biotransformace zapojeny v různé míře i jiné orgány (ledviny, GIT, mozek).

V metabolismu opioidů se mohou uplatňovat rovněž interindividuální farmakogenetické rozdíly. Kodein je transformován izoformou 2D6 cytochromu P450 na morfinové deriváty atd. U 8–10 % jedinců euroasijské populace je však tato cesta deficitní a to se pak projevuje analgetickou neúčinností kodeinu. Podobně to platí i pro dihydrokodein a do určité míry též pro oxykodon. V některých případech to může být jedno z možných vysvětlení nutnosti abnormálního dávkování opioidu (oxykodonu) k dosažení náležité analgezie v individuálních případech.

ROZDĚLENÍ DLE CHEMICKÉ STRUKTURY A PŮVODU

Rozlišujeme 3 skupiny opioidů:

- **Opioidy exogenní** (většinou analoga morfinu):
 - přirozené opioidy (alkaloidy) – morfin, kodein, thebain;
 - polosyntetické opioidy – diacetylmorfin (heroin), hydromorfon, oxykodon, buprenorfin.
- **Opioidy syntetické** (většinou odvozené od molekuly fenylpiperidinu, benzomorfanů aj.): pethidin, fentanyl, sufentanil.
- **Endogenní opioidy** (přirozené ligandy opioidních receptorů): endorfiny, enkefaliny, dynorfin, endomorfiny.

Z praktického hlediska můžeme rozlišit tzv. slabé opioidy (kodein, dihydrokodein, tramadol, nalbufin), k jejichž předepsání stačí normální recept, a silné opioidy (morfin, fentanyl, oxykodon, buprenorfin, hydromorfon), kde je nutný recept s modrým pruhem (4).

KLINICKÉ ASPEKTY LÉČBY OPIOIDY

Akutní bolest (AB; např. traumatická, pooperační) bývá opioidy dobře ovlivnitelná. To platí i o nádorové bolesti (NB). U chronické nenádorové bolesti (CHNNB) je důležitým hlediskem otázka opioid-senzitivity konkrétního typu bolesti. Zatímco nociceptivní typ bolesti je tradičně považován za opioid-senzitivní, neuropatická bolest bývá označována jako opioid-insenzitivní. K dispozici jsou však klinické studie, které dokládají účinnost opioidů i u neuropatické bolesti. Některými autory je senzitivita neuropatické bolesti považována jen za relativní fenomén ve vztahu k velikosti dávky, jejíž eskalaci mohou bránit nastupující NÚ opioidů. Jedinou metodou ověření účinnosti opioidu u konkrétní bolesti je provedení terapeutické zkoušky (5). Na opioidy bývá senzitivní organicky podmíněná bolest, která má vysokou intenzitu, nereaguje již na neopioidní analgetika a je trvalá. Léčba opioidy je neúčinná, nemá-li bolest organický podklad, má paroxysmální charakter nebo je pozitivní anamnéza závislosti.

Efektivita opioidu z exaktně farmakologického hlediska (účinnost dané dávky) nevystihuje přesně klinická kritéria pro hodnocení úspěšnosti léčby. Ani potence opioidu (dávka potřebná k dosažení specifického účinku) není z klinického hlediska rozhodující. Tzv. silné opioidy – agonisté receptoru μ – nevykazují z farmakologického hlediska stropový efekt. To platí pro AB a NB. U CHNNB (např. bolesti zad, kloubní bolest) je však situace odlišná. Klinická praxe ukázala, že léčba opioidy bývá účinná a přínosná v pásmu především nízkého dávkování (do 60 mg p. o. morfinového ekvivalentu *pro die*). U CHNNB by se střední dávkování (cca 120 mg p. o. morfinového ekvivalentu) nemělo překračovat, jelikož klinická zkušenost ukázala, že kvalita kontroly bolesti se již více nezlepšuje. **Správná dávka opioidu je taková, kde je v optimální rovnováze stupeň již dosažené analgezie a ještě přijatelný výskyt NÚ.** Dávkování je velmi individuální a mezi jednotlivými pacienty lze někdy vidět vícenásobné rozdíly v denní dávce.

Každý léčebný postup je kontinuálně ovlivňován četnými endogenními a exogenními faktory. Obzvláště vnímavost vůči opioidům je vysoce individuální. Jsou jedinci, kteří netolerují opioidy ani při velmi pozvolné titraci. Dříve, než nastoupí analgezie, dominují NÚ. Bolest pak bývá označována jako opioid-insenzitivní. Řešením může být rotace opioidů. Na druhé straně jsou jedinci, kteří tolerují vysoké dávky opioidů a kognitivní funkce u nich zůstávají zcela intaktní.

Pro hodnocení celkové účinnosti opioidní léčby byl jako alternativa navržen termín **terapeutická odezva na opioidy** (*opioid responsiveness*). Lépe než farmakologický pojem „účinnost“ vystihuje celkový kontext klinické situace. Pojem terapeutická odezva na opioidy se vztahuje k pravděpodobnosti, že v průběhu titrace opioidu bude dosaženo adekvátní analgezie (5).

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY OPIOIDŮ

Nežádoucí účinky (NÚ) jsou faktorem, se kterým je nutno v průběhu léčby počítat. Jejich výskyt a závažnost závisí na stupni tolerance opioidů, velikosti dávky a dalších faktorech individuálních a klinických. Na řadu NÚ kromě obstipace vzniká většinou v průběhu prvních dní po zahájení titrace opioidů tolerance. NÚ mohou opět nabýt klinické relevance, zvyšuje-li se dávka opioidu. Částečně je můžeme minimalizovat individuálním přístupem a protražovanou titrací.

Konstantním NÚ je **obstipace**. V průběhu dlouhodobé léčby jsou nutná dietní opatření a někdy laxativa. V průběhu léčby s transdermálním fentanylem je v některých klinických studiích uváděn nižší výskyt obstipace. Účinnou léčbou obstipace indukované opioidy je současné podání kombinovaného přípravku oxykodonu s naloxonem v poměru 2 : 1 (6).

Nemocnými je velmi špatně snášena **nauzea a zvracení**. Na tyto vedlejší projevy se většinou záhy vyvíjí tolerance. Přínosná bývá adjuvantní léčba (metoklopramid, setrony, thiethylperazin, haloperidol). U antiemetik ze skupiny neuroleptik je třeba počítat s aditivním sedativním účinkem.

Ovlivnění **kognitivních funkcí a sedativní efekt** bývá vidět zejména na začátku terapie opioidy. Zkušenosti z dlouhodobé léčby opioidy u nemocných s NB a dnes i s CHNNB ukazují, že při stabilizované léčbě jsou většinou stabilní i kognitivní funkce (7). V některých studiích bylo naopak dokonce zaznamenáno určité zlepšení psychomotoriky a koncentrace pozornosti. Má-li pacient stabilní denní dávku opioidu a kognitivní funkce jsou intaktní, lze připustit činnost

náročně na pozornost a reaktivitu nervového systému, jako je řízení automobilu. To se netýká zahájení léčby nebo období, kdy se upravuje dávkování opioidu. K náležité adaptaci na danou dávku opioidu je třeba cca týden.

Často je diskutován **psychotoxický účinek** dlouhodobé opioidní léčby a nelze jej vyloučit. Opioidům bývá prisuzován i vliv na prohloubení deprese. Nutno však poznamenat, že deprese samotná patří do klinického obrazu chronické bolesti a že fyzické a psychické funkce těchto pacientů jsou zřetelně deprimovány již z podstaty této nemoci. Doklady pro psychotoxický efekt opioidů ve smyslu medicíny založené na důkazech chybějí. Dysforie se může vyskytnout po všech opioidech, ale je častější u skupiny agonistů-antagonistů. Větší než 20% incidence dysforie po pentazocinu, butorfanolu a nalbufinu silně kontrastuje s 3% incidencí pozorovanou u opioidních agonistů. Opioidy mohou přinášet i příjemný stav myslí – euforie.

Cílem léčby opioidy je však dosažení analgezie při zlepšení funkční kapacity jedince. Není-li tento cíl naplněn a dosažený komfort je spojen se zhoršením psychosociálních funkcí, je léčba opioidy kontraindikovaná. Existují však i pacienti s neztížitelnou CHNNB, která může být opioid-senzitivní, a správně vedenou léčbou u nich lze dosáhnout komfortní analgezie a snížení utrpení. Rozsah organického nálezu sice vylučuje zlepšení fyzických funkcí, přínos je však vidět v psychosociální oblasti (komunikace pacienta s rodinou, kvalita spánku). V těchto případech by to pak neměl být důvod k odmítnutí léčby opioidy.

Obávaným důsledkem léčby opioidy bývá **respirační deprese**. Bolestivá aferentace je přirozeným antagonistou útlumu dechového centra po opioidech. Je-li však u pacienta léčeného opioidy provedena účinná nervová blokáda, může se tento problém stát signifikantním. Pro klinickou praxi platí, že pokud titrujeme dávku opioidu proti bolesti, není třeba se obávat respirační deprese.

Tab. 1 Výhody opioidů – srovnání s neopioindními analgetiky

nejsou parenchymově toxické
nezpůsobují gastropatii
nejsou hematotoxické
neovlivňují koagulační proces
častá je možnost redukce jiné analgetické léčby
použitelnost u polymorbidity

Tab. 2 Nevýhody opioidů

individuální tolerabilita
nejistá opioid-senzitivita bolesti
typické opioidní nežádoucí účinky
specifické opioidní efekty
aditivní potenciál
dlouhodobé vedlejší účinky

Tab. 3 Důsledky dlouhodobé léčby opioidy

fyzická závislost
psychická závislost
tolerance
abnormální percepce bolesti
endokrinopatie
imunoalterace

U některých pacientů je možno v průběhu léčby opioidy zastihnout **zvýšené pocení** (někdy i limitující léčbu), **pruritus, vertigo, únavnost, otoky, insomnií a živé sny**. Při pruritu a vertigu může být přínosná individualizovaná dávka antihistaminika, u zvýšené únavnosti se sedací je třeba pozorně analyzovat všechny farmakokinetické interakce. Výskyt snů, jsou-li pro pacienta nepřijemné, je možno zkusit ovlivnit večerní dávkou vhodného psychofarmaka (např. dosulepinu).

Při dlouhodobé léčbě mohou nabýt na významu i dlouhodobé NÚ jako endokrinopatie (sexuální dysfunkce – může se snižovat hladina testosteronu, estrogenů a hormonů štítné žlázy) nebo rozvoj abnormálního cití s paradoxní hyperalgezií a nelze vyloučit ani rozvoj imunodeficiency. Zásadní roli hraje nepochybně strategie dávkování. Proto je důležité u CHNNB nepřekračovat střední rozsah dávkování (cca 120 mg p. o. morfinových ekvivalentů).

SPECIFICKÉ OPIOIDNÍ EFEKTY

V souvislosti s léčbou opioidy jsou často citovány a vzájemně zaměňovány důležité pojmy, jako je fyzická a psychická závislost a tolerance (tzv. specifické opioidní účinky). To pak bývá zdrojem mnoha nejasností.

FYZICKÁ ZÁVISLOST

Fyziologický fenomén charakterizovaný rozvojem abstinenciho syndromu (*withdrawal syndrome*) po významné redukci dávky opioidů nebo po náhlém přerušení této léčby. Abstinenciho syndrom může rovněž vzniknout, je-li v průběhu léčby μ -agonisty podán opioid ze skupiny agonistů-antagonistů nebo antagonistů opioidů (butorfanol, nalbufin, pentazocin, naloxon). Vzniká v důsledku zvýšené aktivity vegetativního nervového systému po odeznění obecně tlumivého efektu opioidů na CNS.

Abstinenciho syndrom však neznamená psychickou závislost. Pacient s pravou psychickou závislostí může, ale nemusí být fyzicky závislý. O tom, jak rychle a v jaké tíži se rozvine abstinenciho syndrom, rozhoduje velikost denní dávky opioidu, doba terapie a individuální faktory. Abstinenciho syndrom nevznikne vždy při náhlém přerušení léčby. Jsou známé případy, kdy došlo z rozličných důvodů k vysazení dlouhodobé léčby s vysokou denní dávkou opioidu, přesto však projevy abstinenciho syndromu nebyly zaznamenány (a naopak). Tuto situaci nikdy nelze predikovat. Pro klinickou praxi platí, že **každý pacient léčený opioidy musí být považován za fyzicky závislého!** Ukončení léčby, jsou-li pro to důvody, se provádí pozvolna obrácenou titrací. Klinické projevy abstinenciho syndromu se rozvíjejí v závislosti na biologickém poločasu opioidu v průběhu hodin až dní. Projev se jako anxieta, zvýšená iritabilita, pocení, rinorea, lakrimace, nauzea, zvracení, abdominální kolika, hypervigilita, tachykardie, arytmie a může vzniknout paroxysmus křečí (8).

TOLERANCE

O toleranci se jedná za situace, kdy je potřeba zvýšit dávku léčiva tak, aby bylo dosaženo původního účinku. Klinické zkušenosti s opioidy v léčbě nádorové a chronické nenádorové bolesti ukazují na to, že zatímco poměrně záhy se rozvíjí tolerance na některé NÚ (nauzea, zvracení, sedativní efekt, ovlivnění kognitivních funkcí), dávka opioidu po titrační periodě zůstává dlouhodobě poměrně stabilní.

Potřeba zvyšovat dávku při nedostatečném analgetickém účinku většinou souvisí s progresí základního onemocnění, přidružením jiného onemocnění nebo se zvýšením aktivit pacienta. Tolerance na analgetický efekt nepředstavuje bariéru v léčbě chronické bolesti a není totožná s psychickou závislostí.

Je třeba zdůraznit, že existují rozdíly mezi klinickou a laboratorní farmakologií opioidů. Je to, jako by byly dvě rozdílné farmakologie opioidů. Jedna pro situaci, kdy opioidy jsou podávány proti bolesti, a druhá, kdy jsou opioidy podávány pacientovi bez bolesti. To má význam i pro pochopení fenoménu psychické závislosti.

PSYCHICKÁ ZÁVISLOST

Psychická závislost (adikce, chemická závislost, léková závislost, toxikomanie) není farmakologický efekt opioidu. Jedná se o komplexní biopsychosociální fenomén se zvláštním vzorcem chování, které charakterizuje nutkavý pocit a chorobná touha (bažení) užívat drogu i přes neblahé zdravotní, psychosociální a existenční konsekvence. Typická je ztráta kontroly nad užíváním léku. Jedinec neužívá opioid pro potlačení bolesti, ale hledá specificky euforizující, psychogenní efekt opioidu.

Ke vzniku psychické závislosti však nestačí pouhé podávání látky s potenciálem rizika rozvoje adiktivního chování. Z dnešního pohledu jsou k vývoji psychické závislosti vedle expozice rizikové látky nutné ještě další podstatné faktory: vnímavý jedinec s určitou biogenetickou a psychickou predispozicí, žijící a vyrůstající v typickém sociálním kontextu. Riziko vzniku psychické závislosti je velmi nízké, je-li léčba vedená správně při jasné diagnóze organicky podmíněné bolesti. Bez vzájemné interakce těchto faktorů je extrémně nepravděpodobné, aby lékař vytvořil *de novo* jedince s psychickou závislostí prostřednictvím pouhé preskripce opioidu na bolest.

V průběhu léčby opioidy je však trvale monitorování suspektního chování nutností. Mezi typické projevy adiktivního chování patří např. falšování receptů, injekční aplikace p. o. opioidů, nedodržování a modifikování léčby bez souhlasu lékaře, simultánní nekontrolovaný abúzus alkoholu a jiných drog, vyhledávání jiných léků k zajištění preskripce opioidu, opakované ztrátení receptů a léků, někdy zdůrazňování alergie na NSAIDs, kodein a lokální anestetika („jen opioid – např. pethidin – vždy pomůže“), pacient „ve spěchu“, udržování stálého očního kontaktu a relativně dobrá znalost farmakologie a terminologie. Přesně identifikovat pacienta s aberantním typem chování, jež by mohlo svědčit pro psychickou závislost, je ovšem často velmi obtížné (9).

Pacient se někdy opakovaně a agresivně dožaduje úpravy a zesílení léčby pro insuficientní analgezi. Někdy se z těchto důvodů snaží hledat pomoc jinde nebo si sám léčbu upravuje a zesiluje. To může svědčit pro tzv. **pseudozávislost**. Jde-li o tento typ závislosti, poruchy chování po náležité úpravě léčby a dosažení úlevy mizí.

Jiným fenoménem je tzv. **terapeutická závislost**, kdy pacient, který dříve trpěl neztišitelnou bolestí, lpí na určité léčebné modalitě a ze strachu z recidivy algického stavu není ochoten připustit opuštění této léčby. I s tímto stavem je možno se v průběhu léčby CHNNB opioidy setkat.

I když rozsáhlá pozorování na tisícových souborech pacientů s CHNNB a relativně dlouhodobé zkušenosti s opioidy u nádorové bolesti ukazují na relativně nízké riziko psychic-

ké závislosti, je stále nutno na možnost jejího vzniku myslet. Pro léčbu opioidy jsou nevhodní nemocní s předchozí historií abúzu alkoholu a jiných drog, se zřetelnou psychopatologií a ti, kteří žijí v chaotickém rodinném a sociálním zázemí. Tam je vždy vysoké riziko, že se užívání opioidu (podobně jako u alkoholismu) může stát základní strategií zvládnání tíživé životní situace – a to je přesně ta cesta, jež vede ke vzniku psychické závislosti. V ostrém kontrastu pak proti sobě stojí zlepšení funkce (nebo alespoň její nezhoršení) u pacienta s bolestí léčeného opioidy a zároveň zhoršení funkčního stavu u jedince, který neužívá opioidy pro bolest.

Opioidy mají potenciál ovlivnit organickou bolest (nociceptivní, neuropatickou a smíšenou), ale nemají potenciál ovlivnit bolest neorganického původu (psychogenní, idiopatická bolest) (10). Pozorná diagnostika příčiny bolesti je proto klíčová.

EFEKTIVITA OPIOIDŮ ZA REÁLNÉ KLINICKÉ SITUACE

AKUTNÍ BOLEST

Opioidy jsou analgetikem pro intenzivní bolest. AB je většinou opioid-senzitivní, kvalitní analgezie ovlivňuje prognózu stavu (akutní infarkt myokardu, akutní pankreatitida, traumatická a pooperační bolest apod.). Vodítkem pro volbu analgetika u AB je třístupňový žebříček WHO, ale postup „shora dolů“ (*step down*). U AB je na místě uplatnit invazivní způsob podání (titračně proti bolesti) a v úvahu připadají i postupy v duchu preemptivní analgezie.

NÁDOROVÁ BOLEST

Opioidy mají nezpochybnitelné postavení a představují základní pilíř efektivní léčby bolesti (viz *Cancer pain relief* jako algoritmus WHO). V léčbě NB se v současnosti doporučuje nasazení opioidů bez zbytečného otálení a setrvávání na 2. stupni analgetického žebříčku (slabé opioidy).

CHRONICKÁ NENÁDOROVÁ BOLEST

Jde o velmi početnou skupinu pacientů (10–30 % populace). CHNNB je celosvětově nedostatečně léčená. V některých případech může chronická bolest představovat hlavní zdravotní problém nemocného a bývá označována za onemocnění *sui generis*. Ukazuje se, že vybraná skupina nemocných může mít prospěch z léčby opioidy.

Závažné NÚ nebývají časté, efektivní dávka – pokud není základní onemocnění v progresi – bývá dlouhodobě stabilní a psychická závislost při správném výběru pacienta není častá. Je nutno si uvědomit, že pokud uvažujeme o indikaci opioidů u CHNNB, bude léčba opioidy pravděpodobně dlouhodobá, možná trvalá. Léčba opioidy ovšem není privilegium a pacient na ni nemůže uplatňovat nárok. Obecně platí, že jedině terapeutická zkouška může potvrdit efektivitu opioidů.

Klinickými stavy, u nichž opioidy bývají přínosné, jsou bolesti dolních zad degenerativní etiologie, osteoartróza, bolesti vaskulárního původu (ICHDK, *ulcus cruris*) – zde převažuje nociceptivní typ bolesti. Ani neuropatická bolest však nemusí být bez odezvy. Efektivita opioidů byla potvrzena např. u diabetické polyneuropatie a postherpetické neuralgie. Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP (SSLB) v České republice stanovila kritéria pro léčbu opioidy u CHNNB, jež by měla být doporučeným postupem.

PRAKTICKÉ POZNÁMKY K DLOUHODOBÉ LÉČBĚ OPIOIDY U CHNNB

VOLBA OPIOIDU

O volbě analgetika u CHNNB nerozhoduje jen intenzita bolesti, ale důležitou roli hrají také individuální faktory, jako jsou komorbidity, psychologický profil, sociální kontext apod. (11). Jednoznačně jsou preferovány lékové formy s postupným uvolňováním. Injekční formy opioidů nejsou v léčbě CHB vhodné. **O volbě vlastního opioidu rozhoduje zkušenost lékaře a individuální kontext celkového zdravotního stavu pacienta.**

Ideální opioid neexistuje. Zpravidla však každý pacient má svůj ideální opioid. Tam, kde je v popředí neuropatický typ bolesti, má na podkladě klinických studií nejvyšší pravděpodobnost analgetického účinku oxykodon (příp. v kombinaci s naloxonem) nebo tapentadol. U pacientů s poruchami GIT a s rozsáhlou p. o. farmakoterapií mohou být vhodnou první volbou transdermální opioidy. U pacientů s obštipací je indikované podání silného opioidu s antagonistou receptoru μ (oxykodon/naloxon), a to buď primárně (je-li obštipace konstituční), nebo v rámci rotace opioidů. Vhodným opioidem první volby pro seniory je buprenorfin TDS (dobrá tolerabilita, eliminace prakticky nezávislá na renální funkci). Skupina agonistů-antagonistů není pro léčbu CHNNB vhodná (stropový efekt, psychomimetické účinky). Pro léčbu CHNNB jsou zcela nevhodné intermitentní i. m. injekce opioidů. Zvláště nevhodný je pethidin (psychomimetické účinky, toxické metabolity).

ZAHÁJENÍ LÉČBY

Pomalá titrace opioidů minimalizuje rozvoj NÚ léčby, jako je nauzea, zvracení, sedace, deprese kognitivních funkcí, deprese dýchání (12). Doporučuje se aktivní předcházení NÚ opioidů. Vhodné je od počátku antiemetické zajištění (metoklopramid, haloperidol) a podání laxativ. V případě indikace fixní kombinace oxykodonu s naloxonem se zácpa nerozvíjí a laxativa nejsou potřeba.

Hledání účinné dávky opioidu může trvat i několik týdnů. Při přechodu i z relativně vysokých dávek slabých opioidů (dihydrokodein, tramadol) začínáme zásadně s nejnižší možnou dávkou silného opioidu. Neuvážlivé zahájení léčby neadekvátně vysokou dávkou je pro pacienta nebezpečné a může diskreditovat cílový analgetický efekt.

UDRŽOVÁNÍ LÉČBY

Optimální denní dávka je taková, při které je dosaženo uspokojivé analgezie při minimu NÚ opioidů (viz výše – terapeutická odezva na opioidy). Ve srovnání s NB je však u CHNNB situace poněkud odlišná. Klinická zkušenost ukazuje na nutnost rezervovaného přístupu k eskalaci denní dávky opioidu. Dlouhodobé dávkování nad 120 mg morfinových ekvivalentů již většinou nezvyšuje kvalitu analgezie, ale může vést ke zvýraznění dlouhodobých vedlejších účinků (endokrinní změny, imunosuprese, hyperalgezie).

U CHNNB i zdánlivě malý pokles v intenzitě bolesti může být pro pacienta přínosný a může vést ke zvýšení denních aktivit, funkčních schopností a kvality života. Ztrácí-li léčba na účinnosti nebo se stávají dominantními NÚ, je doporučována tzv. rotace opioidů. V této situaci je vhodné dávkou nového opioidu zpočátku redukovat o 30–50 % bez ohledu na ekvivalenční dávky.

Důležité je monitorování opioidní léčby. Pro ambulantní provoz se doporučuje kontrolovat tzv. 4A: analgezií, adverzní efekty, adikci a aktivitu. Tzn. pacient by měl mít dobrou analgezií bez výrazných NÚ, bez projevů adiktivního chování a jeho denní aktivity by neměly být na nižší úrovni než před zahájením léčby.

ZÁCHRANNÁ ANALGETICKÁ LÉČBA

Na rozdíl od bolesti nádorového původu není u CHNNB opioidní záchranná medikace poskytována paušálně, nýbrž naopak přísně individuálně. Podle charakteru bolesti může být vhodný např. paracetamol, metamizol, případně opioid jiného typu (tramadol) nebo tapentadol s bezprostředním uvolňováním. Je-li indikován jako „záchranné“ analgetikum klasický silný opioid, velikost jednotlivé dávky se rovná 10–15 % celkové denní dávky základního opioidu. Předepisuje se limitované množství opioidu.

UKONČENÍ LÉČBY

Postup závisí na denní dávce, trvání léčby a spočívá v obrácené titraci v rozmezí dnů až týdnů. Je nutno důsledně uplatnit individuální přístup. Prospěšné mohou být v určité fázi i adjuvantní léky: betablokátory (např. metipranolol 2× 5 mg), klonidin (2× 0,150 mg), neuroleptika (např. dosulepin), trankvilizéry (alprazolam) a antidepresiva (SSRI).

Náhlé odnětí opioidu může vést k rozvoji abstinenčního syndromu jako projevu fyzické závislosti. Každého pacienta léčeného opioidy je nutno považovat za jedince s fyzickou závislostí, proto je nezbytné provádět vysazování léčby zásadně dle instrukcí a pod kontrolou lékaře.

ZÁVĚR

Výsledný efekt opioidů ovlivňuje mnoho faktorů. Dochází-li v průběhu léčby opioidy ke ztrátě efektivity nebo k eskalaci NÚ, je někdy možné situaci vyřešit rotací opioidu nebo aplikační cestou. Léčba opioidy vyžaduje individualizovaný přístup a zásadou je titrace proti bolesti. Úspěšnost opioidní terapie spočívá v pečlivém hledání rovnováhy mezi bolestí, dávkou opioidu a analgezií s důrazem na individualizaci léčby a pozornost k prevenci a řešení NÚ. Důležité je stanovení reálného cíle léčby (otupení bolesti, částečný pokles intenzity bolesti) a aktivní přístup pacienta.

Opioidy by také neměly být izolovaným léčebným postupem. Důležité je zapojení dalších léčebných modalit (fyzikální techniky, intervenční algeziologie, pohybová rehabilitace). Zejména u seniorů s polymorbiditou jsou v některých případech opioidy prakticky jedinou reálnou možností léčby bolesti. Časté jsou klinické situace, kdy nelze léčit kauzálně. Tak je tomu u klasického syndromu chronické bolesti.

Relativně často lze zajistit náležitou léčbu bolesti. Opioidy jsou jednou z efektivních možností. Velký význam do budoucna mají adjuvantní postupy a některé zcela nové molekuly a třídy analgetik, jejichž využívání může pozitivně ovlivňovat strategii léčby opioidy. Nemí-li jistota v indikaci opioidů u CHNNB, je možno konzultovat algeziologické pracoviště.

Seznam zkratk

AB	akutní bolest
CNS	centrální nervová soustava
CR	kontrolované uvolňování (controlled release)
GIT	gastrointestinální trakt
CHNNB	chronická nenádorová bolest
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
MEAK	minimální efektivní analgetická koncentrace
MR	modifikované uvolňování (modified release)
NB	nádorová bolest
NMDA	N-methyl-D-aspartát
NSAIDs	nesteroidní protizánětlivé léky
NÚ	nežádoucí účinky
ORL₁	opioid receptor-like receptor
SR	prodloužené uvolňování (sustained release)
SSLB	Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP
SSRI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
TDS	transdermální systém
TMF	transmukózní fentanyl
TTS	transdermální terapeutický systém
UDP	uridindifosfát

Literatura

- 1. Maher TJ, Chaikukul P.** Opioids (Bench). In: Smith HS (ed.). *Drugs for pain. Hanley & Belfus*, Philadelphia, 2003: 83–96.
- 2. Marvizon JC, Ma YY, Charles AC et al.** Pharmacology of the opioid system. In: Beaulieu P, Lussier D, Porreca F, Dickenson AH (eds.). *Pharmacology of Pain. IASP Press*, Seattle, 2010: 87–110.

- 3. Gourlay GK.** Clinical pharmacology of opioids in the treatment of pain. *Pain*, 2002 – An Updated Review. *IASP Press*, Seattle, 2002: 381–394.
- 4. Kršiak M, Lejčko J, Doležal T.** Opioidní analgetika. In: Rokyta R, Kršiak M, Kozák J (eds.): *Bolest. Tigris*, Praha, 2012: 129–145.
- 5. Portenoy RK.** Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 203–217.
- 6. Burness CB, Keating GM.** Oxycodone/naloxone prolonged-release. A review of its use in the management of chronic pain while counteracting opioid-induced constipation. *Drugs* 2014; 74: 353–375.
- 7. Benjamin R, Trescot AM, Datta S et al.** Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008; 11(2 Suppl.): S105–S120.
- 8. Jovey RD.** Pain, opioids and addiction – the neurobiological roots. *Pain* 1999 – An Updated Review. *IASP Press*, Seattle, 1999: 111–114.
- 9. Lejčko J.** Chronická bolest, opioidy a závislost – jdeme správným směrem? *Bolest*, 2015; 18:186–193.
- 10. Lejčko J.** Dlouhodobá léčba opioidy u chronické nenádorové bolesti. *Bolest* 2003; 3: 147–153.
- 11. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG et al.** Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009; 10: 113–130.
- 12. Kolektiv autorů.** Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. *Bolest* 2016; 19(Suppl. 1).

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Jan Lejčko

Centrum pro léčbu bolesti
 Klinika anesteziologie, resuscitace
 a intenzivní medicíny LF UK a FN Plzeň
 alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
 Tel.: 377 104 956
 e-mail: lejcko@fnplzen.cz

Neopioidní analgetika

Jitka Fricová

Centrum pro léčbu bolesti, KARIM 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2018; 157: 74–78

SOUHRN

Neopioidní analgetika jsou běžně používána k léčbě mírných a středně silných bolestí akutních i chronických. Mohou se používat jako monoterapie, vyšší účinnost však mají v kombinacích se slabými a silnými opioidy. Na rozdíl od opioidů při dlouhodobém užívání nesteroidních antirevmatik (NSA) nevzniká fyzická závislost. Jednou z hlavních nevýhod NSA je riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků, zejména krvácení do trávicího traktu. To je zvýšené především u vředové choroby a po vyšších dávkách, ale i u starších osob (nad 65 let) a také při současném podávání kortikoidů, antikoagulantů nebo dalších léků ze skupiny NSA.

KLÍČOVÁ SLOVA

nesteroidní protizánětlivé léky, bolest, paracetamol, ibuprofen, metamizol, hepatální a renální insuficience

SUMMARY

Fricová J. Nonopioid analgesics

Non-opioid analgesics are commonly used to treat mild and moderate acute and chronic pain. They can be used as monotherapy; however, they have greater efficacy in combination with weak and strong opioids. Unlike opioids, long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs does not lead to physical dependence. One of the main disadvantages of the NSA is the risk of gastrointestinal side effects, especially bleeding into the digestive tract. This is increased especially in ulcerative disease and in higher doses, but also in the elderly (over 65 years), also with concomitant administration of corticosteroids, anticoagulants or other NSAIDs.

KEYWORDS

non-steroidal anti-inflammatory drugs, pain, paracetamol, ibuprofen, metamizol, hepatic insufficiency, renal insufficiency

ÚVOD

Neopioidní analgetika jsou běžně používána k léčbě mírných a středně silných bolestí akutních i chronických. Mohou se používat jako monoterapie, vyšší účinnost však mají při kombinacích se slabými a silnými opioidy. Neopioidní analgetika tlumí bolest snížením tvorby prostaglandinů, které zvyšují vnímání bolesti. Neopioidní analgetika inhibují enzym cyklooxygenázu (COX), který je důležitý pro syntézu prostaglandinů.

Analgetická účinnost neselektivních, preferenčních a selektivních NSA je srovnatelná, rozdíly nacházíme především v profilu nežádoucích účinků. Neselektivní NSA jsou zatížena vyšším rizikem poškození gastrointestinálního traktu, selektivní NSA (koxiby) mají riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků mnohem menší a také mají minimální riziko astmatických reakcí nebo zvýšené krvácivosti. V terapii zánětlivé bolesti je účinnost NSA vyšší než u paracetamolu, ale z důvodu nižší ceny je u bolesti většinou zahajována terapie paracetamolem.

NEOPIOIDNÍ ANALGETIKA

ANALGETIKA-ANTIPYRETIKA

- **Paracetamol/acetaminofen:** Patří mezi relativně bezpečná analgetika, ovšem při dodržení terapeutických dávek (pro akutní bolest 1000 mg jednorázově a/nebo 4 g denně krátkodobě). Gastrointestinální nežádoucí účinky se mohou objevit pouze při současném užívání NSA, nefrotoxicita se vyskytuje jen při intoxikacích. Pokud nebudeme dodržovat doporučená dávkování, zvyšuje se riziko hepatotoxicity. Při dlouhodobé léčbě chronické bolesti je doporučeno nepřekračovat denní dávku 2 g za 24 hodin. Důležité je aplikovat dostatečnou dávku - 1000 mg u dospělého (u dětí až 15 mg/kg). Paracetamol je kontra

indikovaný v případech hladovění, malnutrice, aktivní hepatopatie a chronického abúzu alkoholu, naopak jej lze využít k léčbě bolesti i v průběhu gravidity. Dostupná je intravenózní forma, která je s oblibou využívána k léčbě akutní bolesti.

- **Kyselina acetylsalicylová (ASA):** Vykazuje analgetické, antipyretické a protizánětlivé účinky, nejčastěji je využívána jako antipyretikum. Základním mechanismem účinku je ireverzibilní inhibice enzymu cyklooxygenázy zapojeného do syntézy prostaglandinů. Kyselina acetylsalicylová při orálním podání v dávce 0,3–1 g tlumí bolest, snižuje horečku a odstraňuje svalové a kloubní bolesti při lehčích horečnatých onemocněních, jako je nachlazení nebo chřipka. Kyselina acetylsalicylová také inhibuje agregaci trombocytů blokací syntézy tromboxanu A2 v trombocytech. V dávkách 75–300 mg denně je doporučována k preventivnímu podávání. V léčbě chronické bolesti není příliš využívána, zejména pro gastrointestinální nežádoucí účinky. Mezi kontraindikace patří vředová choroba žaludku nebo dvanáctníku, není určen pro léčbu bolesti gravidních žen a dětí. Maximální denní dávka v indikaci léčby chronické bolesti je 4 g za 24 hodin.
- **Bazické pyrazolony: Metamizol** je derivát pyrazolonu s analgetickým, antipyretickým a mírným protizánětlivým a spasmolytickým účinkem. Má nejsilnější analgetický účinek ze všech pyrazolonových derivátů. Zahrnuje inhibici syntézy prostaglandinu (PGE1 a PGE2) a reverzibilní inhibici agregace trombocytů. Inhibuje cyklooxygenázu a ovlivňuje účinek kyseliny arachidonové. Pyrazolony mají velmi dobrou analgetickou účinnost bez závažných gastrointestinálních rizik. Vzácně mohou způsobit nebezpečné poruchy krvetvorby nebo anafylaktické šokové reakce. Metamizol je podáván v jednotlivých dávkách 500–1000 mg, s maximální dávkou

4000 mg na 24 hodin. Nejsou to analgetika první volby a nejsou vhodná pro dlouhodobou léčbu chronické bolesti. Antipyretický účinek je zprostředkován centrálním působením na hypotalamické termoregulační centrum. Dobrou analgetickou účinnost a velmi dobrou toleranci vykazuje **propyfenazon**, který je obsažen ve volně prodejných kombinovaných analgetikách Valetol a Saridon. Protože však patří mezi pyrazolony, jež mohou velmi vzácně způsobit nebezpečné poruchy krvetvorby nebo šokové reakce, nebývá jeho používání doporučováno.

NESTEROIDNÍ ANTIFLOGISTIKA-ANTIREVMATIKA (NSA)

1. NESELEKTIVNÍ INHIBITORY COX (KLASICKÁ NSA)

- **Ibuprofen:** Derivát kyseliny propionové, nesteroidní antirevmatikum s dobrým analgetickým, protizánětlivým a antipyretickým účinkem. V nižších dávkách působí analgeticky, ve vyšších protizánětlivě, protože inhibuje cyklooxygenázu s následnou inhibicí biosyntézy prostaglandinů. Zánět je zmírňován snížením uvolňování mediátorů zánětu z granulocytů, bazofilů a žírných buněk. Ibuprofen snižuje senzitivitu cév vůči bradykininu a histaminu, ovlivňuje produkci lymfokininů v T lymfocytech a potlačuje vazodilataci. Inhibuje agregaci krevních destiček. Patří mezi relativně gastrointestinálně šetrná klasická NSA, jedná se o dávky 1200 mg/den. Tlumí bolest s vysokou pravděpodobností, a to již ve volně prodejné dávce 200 mg. Výhodné je použít jej u bolestí spojených s projevy zánětu. Nutné je respektovat maximální dávku 2400 mg za 24 hodin. Je vhodný i pro pediatrickou praxi. Současné podávání ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylové se obecně nedoporučuje vzhledem k možnosti zvýšeného výskytu nežádoucích účinků. Ibuprofen při současném podávání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové může kompetitivně inhibovat její vliv na agregaci krevních destiček.
- **Diklofenak:** Analgeticky efektivní NSA. Diklofenak sodný je látka s výraznými protizánětlivými, analgetickými a antipyretickými vlastnostmi. Významnou složkou mechanismu působení je inhibice biosyntézy prostaglandinů. Diklofenak má střední riziko krvácení z peptického vředu, ale relativně vysoké kardiovaskulární riziko; bylo prokázáno zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod (infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) spojené s užíváním diklofenaku, zejména ve vysokých dávkách (150 mg denně) a při dlouhodobé léčbě. Doporučená počáteční denní dávka pro dospělé je 100–150 mg rozdělená do 2–3 jednotlivých dávek. Maximální denní dávka činí 150 mg. Diklofenak je indikován u dospělých k symptomatické léčbě bolesti a zánětu při zánětlivých a degenerativních formách revmatismu, jako jsou revmatoidní artritida, Bechtěrevova choroba, vertebrogenních syndromů a revmatismu měkkých tkání.
- **Piroxikam:** Protizánětlivá látka s dlouhým plazmatickým poločasem a pomalou rychlostí absorpce, má velmi dlouhý poločas eliminace (průměrně 50 hod). Komplex piroxikamu s beta-cykloextrinem má rychlejší disoluci. Úspěch léčby a snášenlivost přípravku by měly být přehodnoceny po 14 dnech. Pokud je další léčba nutná, měla by být doprovázena pravidelnými kontrolami. Protože bylo prokázáno, že léčba piroxikamem je spojena se zvýšeným rizikem gastrointestinálních komplikací, je třeba zvážit možnost současného podání gastroprotektivních léků (misoprostol

nebo inhibitory protonové pumpy), zvláště u starších pacientů. Maximální dávka na 24 hodin činí 20 mg.

- **Kyselina tiaprofenová** –derivát propionové kyseliny. Má silné antiflogistické účinky, protože redukuje aktivitu prostaglandinů, inhibuje jejich syntézu. Ovlivňuje vazomotorické a exsudativní projevy akutního zánětu a tlumí i bolest, která jej doprovází. Působí antipyreticky a má i reverzibilní antiagregační účinek na trombocyty. Obvyklé dávkování je 2× denně 300 mg (1 tableta). Dávku možno snížit, nejmenší jednotlivá dávka je ½ tablety, nejmenší denní dávka je 1 tableta (rozdělené ve 2 dávkách). Maximální dávka je 600 mg za 24 hodin, která nemá být překračována.
 - **Naproxen:** Sodná sůl naproxenu je nesteroidní protizánětlivý léčivý přípravek s výraznými analgetickými a antipyretickými účinky. Má silné antiflogistické účinky, protože redukuje aktivitu prostaglandinů, inhibuje jejich syntézu. Stejně jako u jiných látek však přesný mechanismus jeho antiflogistického, analgetického a antipyretického účinku není znám. Má delší poločas (13 hod) než většina ostatních klasických NSA a v některých zemích patří k nejpoužívanějším NSA. Vykazuje střední riziko krvácení do GIT a nejnižší kardiovaskulární riziko ze všech NSA. Maximální denní dávka činí 1000 mg.
 - **Ketoprofen:** Pravotočivý dexketoprofen má rychlejší nástup účinku. Protizánětlivý účinek ketoprofenu je nastartován inhibičními účinky na syntézu prostaglandinů a leukotrienů, inhibicí enzymů cyklooxygenázy a v menší míře lipooxygenázy. Ketoprofen má antibiodykininovou aktivitu a stabilizuje lyzozomové membrány. Ketoprofen je analgeticky účinný, má však i vysoké riziko krvácení do GIT. Obvykle se podává 50 mg (1 tobolka) ráno a v poledne a 50–100 mg večer (na noc). V některých případech lze použít i následující kombinaci s čípkou: 50 mg ráno a v poledne a jeden čípek (100 mg) večer, na noc. Maximální denní dávka činí 200 mg.
 - **Indometacin:** Nesteroidní antiflogistikum/antirevmatikum působící inhibicí syntézy prostaglandinů, má silný analgetický účinek, ovšem vysoké riziko krvácení do gastrointestinálního traktu a časté jsou nežádoucí účinky (vertigo, cefalea, nauzea). Je nevhodný pro chronické užívání, specifickou indikací je chronická paroxysmální hemikranie. Maximální denní dávka činí 200 mg, ale pouze krátkodobě.
 - **Aceklufenak:** Nesteroidní antiflogistikum/antirevmatikum působící inhibicí syntézy prostaglandinů, má silný analgetický účinek, vykazuje dobrou gastrointestinální tolerabilitu, s analgetickým účinkem srovnatelným s běžně používanými NSA. Maximální denní dávka činí 200 mg. Maximální doporučená dávka pak 200 mg denně, užitá jako dvě oddělené dávky po 100 mg, 1 tableta nebo sáček ráno a večer.
- ### 2. PREFERENČNÍ INHIBITORY COX-2
- **Nimesulid:** Nesteroidní antirevmatikum s analgetickými a antipyretickými vlastnostmi působící jako inhibitor cyklooxygenázy, má dobrý analgetický efekt. Nimesulid by měl být indikován u akutní bolesti; u chronické bolesti by se měl předepisovat pouze jako lék druhé volby. Po krátkodobé expozici léčivu bylo hlášeno poškození jater, jež bylo ve většině případů reverzibilní. U pacientů, kteří užívají nimesulid a u nichž se objeví horečka a/nebo *flu-like* symptomy, by léčba měla být přerušena. Maximální

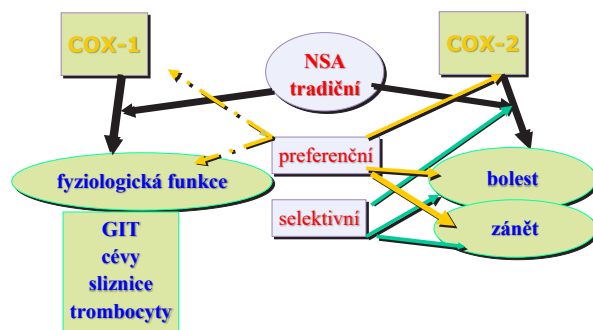
doporučená dávka činí 200 mg denně, užitá jako dvě oddělené dávky po 100 mg, 1 tableta nebo sáček ráno a večer. Maximální délka léčebného cyklu nimesulidem je 15 dní.

- **Meloxicam:** Patří ke skupině oxikamů s protizánětlivými, analgetickými a antipyretickými účinky. Má pouze dvě terapeutické indikace: krátkodobá symptomatická léčba exacerbací osteoartrózy a dlouhodobá symptomatická léčba revmatoidní artritidy nebo ankylozující spondylitidy. Není doporučeno překračovat denní dávku 15 mg, naopak je možné dle terapeutické odpovědi tuto dávku snížit. Výhodou je dlouhý poločas umožňující dávkování 1× denně, nevýhodou pomalý nástup účinku.

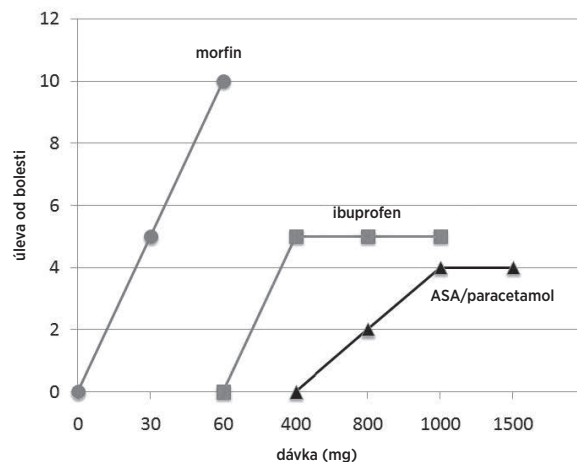
3. SELEKTIVNÍ INHIBITORY COX-2

Selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX-2) – koxiby – tlumí bolest s vysokou pravděpodobností jako neselektivní klasická NSA, avšak na rozdíl od nich mají nižší gastrointestinální toxicitu, která se někdy téměř neliší od placeba. Nicméně koxiby jsou kontraindikované u pacientů s prokázanou vředovou chorobou. Poměr terapeutického prospěchu a rizika koxibů je neustále přehodnocován. Pro závažné nežádoucí účinky (kardiovaskulární nebo kožní) byly z trhu staženy rofekoxib a valdekokxib. V současné době jsou k dispozici následující tři koxiby:

- **Celekoxib:** Diaryl-substituovaný pyrazol, chemicky podobný jiným nearylamínovým sulfonamidům, je obvykle indikovaný v dávce 200–400 mg u osteoartrózy, revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy. Kardiovaskulární rizika při podávání celekoxibu se mohou zvyšovat s dávkou a délkou expozice, je proto nutné použít nejnižší účinnou denní dávku a nejkratší možnou dobu léčby. Maximální doporučená denní dávka činí u všech indikací 400 mg.
- **Parekoxib:** Je jediným injekčním koxibem. Po i. v. nebo i. m. injekci se parekoxib enzymatickou hydrolýzou v játrech rychle mění na valdekokxib, farmakologicky účinný metabolit. Doporučená dávka činí 40 mg intravenózně nebo intramuskulárně. Pokud je zapotřebí, je možné podat dalších 20 nebo 40 mg každých 6–12 hodin, nesmí však být překročena dávka 80 mg/den. Je určen pro léčbu pooperační bolesti s respektováním všech kontraindikací koxibů.
- **Etorikoxib:** Koxib s nejvyšším kardiovaskulárním rizikem z celé skupiny. Je indikovaný u dospělých ke zmírnění příznaků osteoartritidy revmatoidní artritidy, ankylozující spondylitidy a bolesti a příznaků zánětu spojeného s akutní dnovou artritidou; u dospělých a dospívajících od 16 let věku pak ke krátkodobé léčbě středně silné bolesti související s dentálním chirurgickým zákrokem. Má nejrychlejší nástup účinku ze skupiny inhibitorů COX-2, v dávce 120 mg je indikovaný i u akutního dnového záchvatu.



Obr. 1 Mechanismus účinku NSA



Obr. 2 Porovnání účinnosti neopioidních a opioidních analgetik (dle: Becker, 2010).

Graf znázorňuje jednotlivé dávky a úlevu od bolesti u perorálně podávaných analgetik pro silné opioidy, jako zástupce je uveden morfin a demonstruje účinnost, kdy vyšší dávky poskytují větší analgezií. V kontrastu graf ukazuje stropový efekt neopioidních analgetik, která jsou obecně vhodná pro zmírnění mírné až střední bolesti (bolesti hodnocení na VAS 4–5). Pro ibuprofen indikovaný v dávkách > 400 mg je možné konstatovat, že už neposkytuje další analgezií. V případě kyseliny acetylsalicylové (ASA) a paracetamolu stropového efektu dosahuje už dávka 1000 mg a je nižší, než jaký poskytují nesteroidní antirevmatika.

BEZPEČNOST FARMAKOTERAPIE BOLESTI

Snažíme se ji zajistit především výběrem co nejméně škodlivého analgetika, zejména u starších osob. Gastrointestinální toxicitu klasických NSA – neselektivních inhibitorů COX-2 – lze snížit na minimální úroveň pravděpodobně také současným podáváním klasických NSA s inhibitory protonové pumpy. Bylo prokázáno, že riziko opětovného krvácení do GIT

Tab. 1 Účinky inhibitorů COX-2

podobné s COX neselektivními	<ul style="list-style-type: none"> • protizánětlivý • analgetický • antipyretický • některé renální účinky (exkrece sodíku, krevní tlak)
rozdílné od COX neselektivních	<ul style="list-style-type: none"> • chybějící antitrombocytová aktivita • snížení výskytu erozí a ulcerací gastroduodena • některé renální účinky (menší alterace krevního průtoku ledvinami a glomerulární filtrace)

Tab. 2 Indikace nesteroidních antirevmatik

obecně mírná až středně silná bolest (např. traumatická a pooperační bolest, běžná krátkodobá bolest)
bolest se zánětlivou složkou
revmatoidní artritida a jiné zánětlivé artropatie
bolest při osteoartróze
dysmenorea
bolest při kostních metastázách a jiná nádorová bolest
akutní dna
bolesti hlavy
biliární a renální kolika

Tab. 3 Kontraindikace nesteroidních antirevmatik:

anamnéza hypersenzitivity na kyselinu acetylsalicylovou a jiná NSA
těhotenství (zejména III. trimestr) a laktace
krvácivé choroby a poruchy koagulace
aktivní vředová choroba
Crohnova choroba a ulcerózní kolitida
opatrnost nutná ve věku nad 60 let, u hepatopatie, nefropatie, srdečního onemocnění a při pozitivní anamnéze vředové choroby a krvácení do GIT

u pacientů se zhojeným peptickým vředem je při podávání diklofenaku s omeprazolem podobné jako při léčbě samotným celecoxibem (okolo 5 %). Minimální gastrointestinální riziko má aplikace selektivních inhibitorů COX-2.

ANALGETICKÁ LÉČBA NEOPIOIDNÍMI ANALGETIKY U HEPATÁLNÍ A RENÁLNÍ INSUFICIENCE

U pacientů s hepatální insuficiencí se prodlužuje poločas eliminace většiny léčiv, zejména silných opioidních analgetik s řízeným uvolňováním; obecně je doporučováno volit nižší dávkování a prodloužit léčebný interval. Stejně pravidlo platí při insuficienci ledvin, s výjimkou buprenorfinu, který se vylučuje nejvíce stolicí.

PARACETAMOL

Může být použit v léčbě mírné až středně silné chronické bolesti u hepatální a renální insuficience. Maximální denní dávka by měla být snížena na 50–75 %.

Pokud je paracetamol podáván pacientům se závažným renálním poškozením (clearance kreatininu < 30 ml/min), doporučuje se snížit dávky a prodloužit minimální intervaly mezi jednotlivými dávkami na nejméně 6 hodin. Rovněž je nutné snížení dávky v případě hepatální insuficience. U těžké hepatální insuficience je paracetamol kontraindikovaný.

KLASICKÁ A PREFERENČNÍ NSA

- **Ibuprofen:** Může být použit pro středně těžkou renální a hepatální insuficienci bez úpravy dávkování. Pokud je orgánová dysfunkce závažnější, dle doporučení je vhodnější ibuprofen nepodávat.
- **Diklofenak:** Léčba by měla být s použitím nejmenší možné dávky co nejkratší dobu, doporučovány jsou časté kontroly ledvinných a jaterních funkcí.
- **Naproxen:** U pacientů s onemocněním jater, chronických alkoholiků a nemocných s cirhózou se doporučuje podávat co nejnižší účinnou dávkou. Naproxen a jeho metabolity jsou z velké části vylučovány močí, glome-

rulární filtrací, a proto by měla být u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin sledována hladina sérového kreatininu nebo clearance kreatininu. Naproxen by se neměl dlouhodobě podávat pacientům s clearance kreatininu < 20 ml/min.

- **Nimesulid:** U pacientů s mírným až středně těžkým postižením funkce ledvin (clearance kreatininu 30–80 ml/min) nejsou doporučovány žádné úpravy dávkování, v případě těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je nimesulid kontraindikovaný. Pro pacienty s hepatální insuficiencí je použití nimesulidu rovněž kontraindikované.
- **Meloxicam:** U dialyzovaných pacientů s těžkým renálním selháním by denní dávka neměla překročit 7,5 mg. U pacientů s lehkým nebo středně těžkým poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu > 25 ml/min) není snížení dávky nutné. Pacientům s nedialyzovaným těžkým renálním selháním je podání meloxicamu kontraindikované. U pacientů s lehkým nebo středně těžkým poškozením funkce jater není snížení dávky nutné, naopak pro nemocné se závažným poškozením jater je podání meloxicamu kontraindikované.

BAZICKÉ PYRAZOLONY (METAMIZOL)

V léčbě chronické bolesti u pacientů s orgánovou dysfunkcí jsou až poslední volbou a spíše se užívají k doplnění léčby. U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater se doporučuje vyhnout vysokým dávkám metamizolu, protože je u nich rychlost eliminace metamizolu snížena. Avšak pro krátkodobou léčbu není snížení dávkování nutné. Nejsou žádné zkušenosti s dlouhodobou léčbou pacientů se selháním ledvin či jater.

ZÁVĚR

Neopioidní analgetika jsou součástí léčby akutní a chronické při bolesti mírné a střední intenzity, případně u silné bolesti pro použití v kombinacích. Dosavadní poznatky naznačují, že analgetická účinnost četných NSA se v průměru

příliš neliší, nicméně interindividuální variabilita existuje, nejen v účinnosti, ale také v toleranci jednotlivých léků. Výhodnou vlastností u NSA je minimální tolerance i při dlouhodobém používání a neexistence fyzické závislosti.

Seznam zkratk

ASA	kyselina acetylsalicylová
COX	cyklooxygenáza
GIT	gastrointestinální trakt
NSA	nesteroidní antirevmatika
PGE	prostaglandin

Literatura

1. Kršiak M. Novinky ve farmakologii opioidů. In: Kozák J: Opioidy v léčbě bolesti. *Mladá fronta*, Praha, 2009: 61–76.
2. Rokyta R, Kršiak M, Kozák J (eds.). *Bolest*. Tigris, Praha, 2012.

3. Fricová J. Léčba orofaciální bolesti neopioidními analgetiky. *Bolest* 2011; 14(2): 65–68.
4. Becker DE. Pain management. Part I: Managing acute and postoperative dental pain. *Anesth Prog* 2010; 57(2): 67–78.
5. Kolektiv autorů. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. *Bolest* 2016; 19(Suppl. 1): 1–28.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. MUDr. Jitka Fricová, Ph.D.

Centrum pro léčbu bolesti
Klinika anesteziologie, resuscitace
a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN v Praze
Karlovo náměstí 32, 128 08 Praha 2
Tel.: 224 966 370
e-mail: jitka.fricova@lf1.cuni.cz

pr Lékaře.cz

- + on-line vzdělávání lékařů a lékárníků
- + kurzy ohodnoceny kredity ČLK
- + kurzy napříč specializacemi
- + absolvování kurzů zdarma

Více na www.prolekare.cz/kreditované-kurzy



Informace a kontakt:

Andrea Opletalová

info@prolekare.cz

MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,

Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Ovládání (úpravy) genomu na dosah anebo již v našich rukou?

¹Radim Brdicka, ²Radoslav Omelka

¹GHC Genetics, s. r. o., Praha

²Katedra botaniky a genetiky, Fakulta přírodních věd, Univerzita Konštantína Filozofa v Nitre, SR

Čas. Lék. čes. 2018; 157: 79–83

SOUHRN

V posledních letech se zřejmě odehrává revoluce v možnostech úprav nejrůznějších genomů, včetně lidského, a jako nejúspěšnější se ukazuje metoda označovaná CRISPR/Cas9. Její použití odhalilo mnoho dříve neznámých způsobů chování informací vyjádřených v nukleových kyselinách, a to nejen v jejich změnách, ale i způsobech jejich šíření. Současně ukázalo i způsoby ovládání těchto procesů, což nabízí nebyvalé možnosti jejich využití v lékařství. Pochopitelně upozornilo na případné zneužívání a na nezbytnost vytvoření potřebného etického, ale především právního rámce.

KLÍČOVÁ SLOVA

editace genomu, genová *drive*, genová terapie, CRISPR/Cas9

SUMMARY

Brdicka R, Omelka R. Control (editing) of the genome within reach, or already in our hands?

Although different genome editing tools have been around for decades, the recent emergence of cheap, quick, and accessible CRISPR/Cas9 technology has led to a revolution in this field. The technique has the potential to transform medicine from curative into preventive using a gene therapy. An application of genome editing has proven to be effective for both genetic and non-genetic (e.g. infectious) diseases. However, cancer and rare diseases treatment is at the forefront of interest. Concurrently, the legal and ethical frameworks should be discussed, especially as the technology moves towards a modification of the germ cells or embryos. In addition to a precise molecular genetic diagnosis and choosing the best gene therapy approach for a particular individual, an attention should also be paid to the impacts on the entire human population and the next generations. In this review, we summarize the most important applications of CRISPR/Cas9 technology in the field of medicine. Some interesting results from recent years are presented in the context of used approaches and importance for the future developments in medicine. Finally, ethical and legal conditions in relation to different gene editing applications are discussed.

KEYWORDS

genome editing, gene drive, gene therapy, CRISPR/Cas9

ROZMACH GENOVÉHO INŽENÝRSTVÍ

V posledních několika letech se genová terapie konečně dočkala slibných výsledků, opět s pomocí výsledků výzkumu bakterií a fágů. Podobně jako před mnoha lety, kdy DNA diagnostika začala používat bakteriální enzymy štěpící cílovou DNA na základě specifických sekvencí spadajících do polymorfismů typu RFLP (*restriction fragment length polymorphism*), se i současný pokrok opírá o procesy používané bakteriemi v ochraně před fágy. Štěpné fragmenty DNA vznikající působením bakteriálních restriktáz umožnily sledovat přenos vybraných úseků DNA z generace na generaci, a tak došlo k prvnímu široce používanému úspěšnému kroku molekulární DNA diagnostiky. V případě blízkosti takového polymorfismu některé z patogenních mutací bylo možné sledovat i její přenos a použití této metody způsobilo rozvoj a vznik průmyslu vyrábějícího stále nové „restriktázy“. Bohužel ne vždy byla konstelace podmínek pro stanovení diagnózy příznivá (nenašel se vhodný polymorfismus ani odpovídající restriktáza), někdy dokonce proto, že některý z příbuzných se odmítl nechat vyšetřit.

Mnohem úspěšnější v DNA diagnostice byla později polymerázová řetězová reakce (PCR), která ani dnes neztratila svůj význam a účinnost. I ta využívá bakteriální enzymy,

tentokrát k syntéze; snad nejznámějším je termostabilní polymeráza izolovaná původně z kmene *Thermus aquaticus*. V případě PCR je k výběru cílového místa v sekvenci analyzované DNA použit krátký „fragment“, obvykle synteticky připravený, o přibližně 20 nukleotidech, schopný specificky hybridizovat (připojit se) k cílovému úseku DNA a stát se „očkem“ od kterého svou činnost začne příslušná polymeráza.

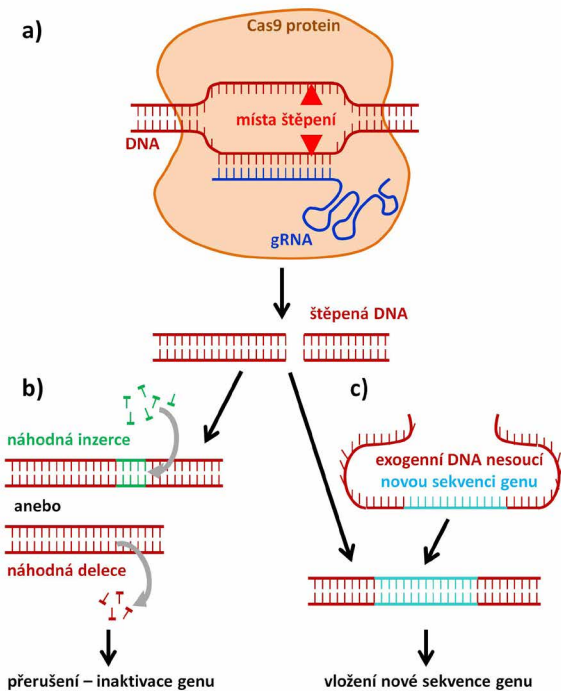
Metoda CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) opět vychází z nálezů u bakterií a opět využívá analogie s jejich obranným systémem proti fágové infekci. Má také své méně výkonné a pracnější předchůdce TALENs (*transcription activator-like effector nucleases*) a ZFNs (*zinc-finger nucleases*) (1). Zatímco nejstarší z uvedených metod ZFNs potřebovala dobu cca 1 roku, aby dosáhla cíle, v případě TALENs to byly týdny až měsíce a metodě CRISPR stačí pár dnů.

Metoda CRISPR je založená na rozštěpení dvojřetězové molekuly DNA a následné opravě spojením volných konců po vynětí nebo vložení krátkého úseku DNA do vzniklé mezery (obr. 1). Pokud se tak stane v rámci funkční sekvence DNA, dojde k ztrátě funkce. Tento proces může být použit i k výměně příslušného úseku za nový, který se od původního liší třeba jen jedním nukleotidem; pak dojde k analogii přirozené rekombinace. Na cílové místo je tento proces nasměrován

guide RNA (gRNA), která je k němu komplementární. Jedinou nevýhodou „klasického“ systému CRISPR/Cas9 je, že vkládá, ztrácí nebo vyměňuje vždy úsek DNA, nikoliv jednotlivé nukleotidy. Tuto nevýhodu se však již podařilo odstranit systémem ABEs (7. generace – ABE7.10) (2). „Klasickou“ metodu CRISPR se stále daří vylepšovat, především její specifickou snížením tzv. *off-target* (mimocílového) působení (3).

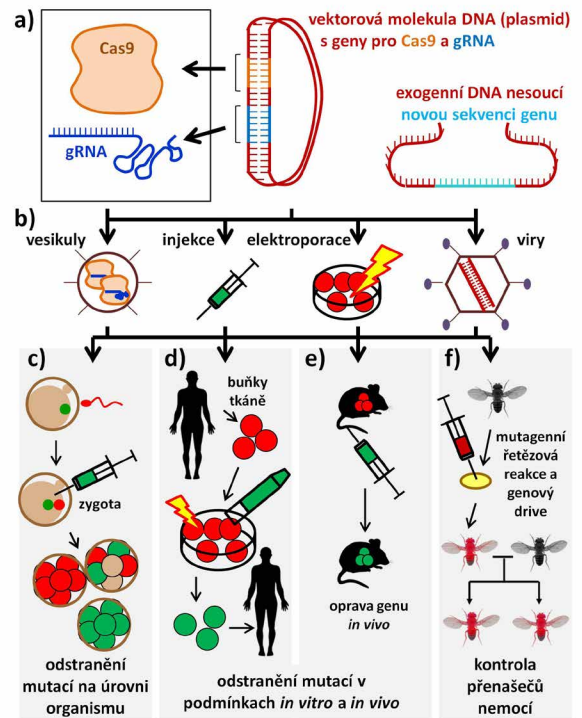
U člověka, který není vystaven nadměrnému působení mutagenů, se předpokládá spontánní vznik mutací s frekvencí 10^{-6} na buňku a generaci. Předpokládaný počet genů kódujících bílkoviny u člověka je zhruba 20 tisíc, ty ale představují jen něco kolem 1,5 % genomu. Z celého zbytku lidského genomu je transkribováno zhruba 75 %, obsahujících téměř 16 tisíc genů pro lncRNA a 7500 pro sncRNA, kódujících většinou regulační RNA.

Při tom je třeba si uvědomit, že prakticky každý mnohobuněčný eukaryot je vysoce chimérický organismus, tj. skládající se z buněk, které mohou obsahovat i mutace, k nimž došlo během jeho individuálního vývoje. Mutace, které se



Obr. 1 Mechanismus úpravy genomu pomocí CRISPR/Cas9:

- Cílový úsek genomové DNA určený k editaci je rozpoznán pomocí gRNA, především její koncovou 20 nukleotidovou sekvencí. Tato gRNA se v buněčném jádru spojí s cílovou DNA a proteinem Cas9, který štěpí oba dva řetězce cílové DNA.
- Rozštěpené místo se buňka snaží opravit pomocí opravných mechanismů, při němž vznikají náhodné mutace typu krátkých insercí a delecí (tzv. INDELS). Při tomto typu mutací dochází většinou k porušení funkce genu, jenž se nachází v místě cílové sekvence DNA. Uvedený mechanismus se proto využívá při výzkumu funkcí genů a tvorbě tzv. knock-outovaných buněk.
- Pokud se při štěpení cílové genomové DNA nachází v její blízkosti jiná, do buňky záměrně vložená exogenní DNA (například ve formě plazmidu), která je po okrajích ohraničená homologickými sekvencemi k štěpené cílové DNA, buňka ji využije na opravu rozštěpeného místa. Exogenní DNA se vsune do vyštěpeného místa. Tento postup se úspěšně využívá pro vkládání genů na předem určené místo v genomu (tzv. knock-in) nebo nahrazení nefunkční verze funkční verzí genu v rámci genové terapie.



Obr. 2 Možnosti aplikace technologie CRISPR/Cas9 a využití metodických postupů:

- K uskutečnění technologie CRISPR/Cas9 je potřebné k editované cílové DNA doručit protein Cas9 a gRNA (postačují k vyřazení funkce cílového genu) a v případě opravy genu je nutné do buňky dodat také exogenní DNA. Cas9 a gRNA se do buňky aplikují buď přímo ve formě proteinu s RNA, nebo ve formě vektorové molekuly (genového konstrukt, například plazmidu), který obsahuje jen genetickou informaci pro syntézu Cas9 a gRNA. V tomto případě se samotný protein Cas9 s gRNA syntetizují až v cílové buňce.
- Vhodný způsob vnesení Cas9, gRNA, či exogenní DNA do cílových buněk je důležitým faktorem úspěšnosti metody CRISPR/Cas9. Protein Cas9 společně s gRNA se nejčastěji do buněk transportují s využitím elektrického proudu – elektroporací, pomocí membránových měchýřků – vezikul, či injekcí (např. do zygoty). Vektorové molekuly s geny pro Cas9 a gRNA se vkládají do virů a jejich prostřednictvím se dostávají do buněk, nebo se rovněž aplikují elektroporací či tzv. hydrodynamickou injekcí.
- Opravu mutace genu na úrovni celého nového organismu lze uskutečnit ve stadiu zygoty nebo oocyty během technik in vitro oplodnění (ICSI – intracytoplasmic sperm injection). Znázorněná je situace, kdy mutovanou alelu přenáší otcovská spermie (označená červenou). Protein Cas9 s gRNA a exogenní DNA se injektují do buňky, přičemž vznikají mozaiková embryo obsahující i „opravené“ blastomery (označené zelenou). Realizace tohoto postupu během ICSI se jeví jako úspěšnější.
- Mutace u jedinců v postnatálním období je možné „opravit“ v podmínkách in vitro – úpravou izolovaných buněk jedince pomocí všech komponent CRISPR/Cas9, které jsou do buněk aplikované například elektroporací. V následující fázi (zatím ještě v rámci klinických zkoušek) by upravené buňky s funkčním cílovým genem měly být implantovány zpět do organismu.
- V rámci „opravy“ genů v podmínkách in vivo se složky CRISPR/Cas9 dostanou na místo určení pomocí virů, vezikul nebo injekcí a k opravě cílového genu dochází v konkrétní tkáni organismu.
- Při použití vhodně navrhnuté genové konstrukce, která obsahuje genetickou informaci pro Cas9 a gRNA, přímo ohraničenou homologickými sekvencemi k cílové genomové DNA, se tento konstrukt za určitých podmínek pomocí z něho syntetizovaných Cas9 a hybridizací gRNA vloží do cílové DNA a následně se „zkopíruje“ do homologického chromosomu. Uvedený mechanismus se může uplatňovat i v dalších generacích a rozšiřovat tuto změnu genetické informace v celé populaci procesem, jenž se označuje jako mutagení řetězová reakce.

nacházejí v tělních buňkách, nemohou být předány dalším generacím (to samozřejmě platí pouze u organismů, jež nemají schopnost nepohlavního rozmnožování). Nicméně tyto mutace mohou mít pro život jedince zásadní význam. Tomuto problému se věnuje *Consortium GTEx (Genotype-Tissue Expression)*, které porovnávalo genovou expresi ve 44 lidských tkáních v závislosti na genotypu a potvrdilo u většiny testovaných genů zjevnou variabilitu (4).

Směřů výzkumu, jimiž se editace genomu ubírá, je velice mnoho a jejich přehled by se hodil spíše do časopisu s obecně biologickým zaměřením. V tomto sdělení se soustředíme na lékařskou problematiku a můžeme uvést tři hlavní směry (obr. 2).

ODSTRANĚNÍ GAMETICKÝCH PATOGENNÍCH MUTACÍ, LÉČENÍ VZÁCNÝCH DĚDIČNÝCH CHOROB (I JEJICH PREVENCE)

Jednoduše dědičné choroby, např. vrozené omyly metabolismu (5), jsou poměrně vzácné. Jejich výskyt lze významně ovlivnit metodami genového inženýrství, konkrétněji genovou terapií. Na rozdíl od kdysi teoreticky uvažované selekce, brání přenosu odpovědných genů z mateřské generace na generaci dceřinou (což se vlastně děje přirozenou cestou u mutací letálních), nás výpočty populačních genetických přesvědčily, že k vymizení patologických mutací by došlo (pokud by nevznikaly žádné nové) až po značně velkém počtu generací – jinými slovy jakákoliv selekce by u člověka byla velmi málo účinná.

Výzkum v rámci genové terapie přinášel až do začátku posledního desetiletí jen nepatrný pokrok a hlavním nástrojem přenosu žádoucích genetických informací byly viry. I to však slavilo své úspěchy. Významného úspěchu bylo dosaženo s použitím virového vektoru u letálního kožního onemocnění – junkční *epidermolysis bullosa* – vytvořením transgenických kmenových buněk (6). Příjemcem byl nositel homozygotního genotypu sestřihové mutace v intronu genu *LAMB3*.

Genová editace (jako nejúspěšnější se ukázala metoda označovaná CRISPR/Cas9) vyvolala díky počátečním úspěchům ohromné nadšení. To poněkud opadlo, když se zjistilo, že i ona své slabiny. Současně se věnuje hlavní pozornost jejich odstraňování a hledání dalších způsobů genové editace. Jednou z aplikací důležitých pro současnou medicínu je možnost genové editace při úpravách genomu embryonálních buněk. V tomto směru nejvíce pokročila Velká Británie (7) následovaná Čínou a USA. Ve všech jmenovaných státech již byl povolen výzkum na lidských embryích. Tyto výzkumy jsou užitečné zvláště pro fertilizaci *in vitro* (IVF), která vyžaduje nejen kvalitní diagnostiku (7, 8), ale i bezpečnou genovou terapii. Zatímco Rada Evropy v Konvenci o lidských právech a biomedicíně zakázala modifikace genomů buněk zárodečné linie, skupina expertů v USA vypracovala a v rámci Národní akademie věd (NAS) (9, 10) vydala řadu požadavků na návrhy projektů zabývajících se genovou editací zárodečných genomů lidských buněk a žádajících o povolení k realizaci. Předpokladem schválení je především chybění rozumné alternativy a dále splnění následujících kritérií:

- Prevence závažné choroby nebo stavu.
- Editace genů, u nichž bylo přesvědčivě dokázáno, že významně předurčují vznik choroby nebo stavu.
- Přeměna genů do podoby, která je v populaci převládající a o níž je známo, že souvisí s normálním zdravotním stavem a má minimální nebo žádné vedlejší účinky.

- Dostupnost preklinických či klinických dat o rizicích a pravděpodobně vhodném vlivu na zdraví.
- Průběžný a rigorózní dohled nad klinickými studii z hlediska vlivu použité techniky na zdraví a bezpečí účastníků výzkumu.
- Srozumitelné plány na dlouhodobé, vícegenerační sledování při nenarušení osobní autonomie.
- Maximální otevřenost při zachování pacientova soukromí.
- Soustavné ověřování zdravotního i sociálního přínosu a rizik včetně současné účasti a přispěvků veřejnosti.
- Hodnověrné (spolehlivé) mechanismy dohledu, které by bránily rozšíření mimo závažné choroby a stavy.

Pokud by navrhovaný výzkum splňoval uvedená kritéria, mohl by být povolen. V některých státech již povolené experimenty na embryonálních buňkách přinesly pozitivní výsledky (7) a systém CRISPR je nabízen komerčně, např. v podobě kompletních souprav k okamžitému použití včetně gRNA pro všechny známé lidské geny.

V tomto směru nabývá výuka lékařské genetiky na dalším významu a přináší zadostiučinění všem našim zakladatelům výuky genetiky na českých (československých) lékařských fakultách – prof. Vladislavu Růžičkovi a na Slovensku prof. Viliamu Izakovičovi (11).

Náprava defektních genů v rámci genové terapie na úrovni zygoty či embrya otvírá dveře pro efektivní léčení dědičných (genetických) chorob, avšak reálné využití této technologie významně závisí na vývoji legislativy, etických pravidel a postojů společnosti. Pozměněná embrya lze zatím zkoumat jen několik dní, následně se experiment musí ukončit bez možnosti dalšího vývinu embrya v děloze matky. Metoda CRISPR/Cas9 však poskytuje též možnosti editace genů a jejich opravy jen v konkrétních tkáních organismu, jež jsou dědičným onemocněním postižené, tj. není potřebné změnit DNA jedince ve všech jeho buňkách.

Zajímavé výsledky byly v tomto směru dosaženy u nemocí, které ovlivňují tkáně vznikající z buněčných linií se zachovanou dělitelnou schopností. Jde například o kmenové linie včetně indukovaných iPSC (*induced pluripotent stem cells*) – jejich využití v genové terapii se též intenzivně zkoumá při nádorových chorobách (*viz dále*). Velmi perspektivní se zdají být možnosti opravy genů v buňkách krvetvorby, například genu pro beta-globin (*HBB*) v iPSC a produkce „opraveného“ proteinu ve vznikajících erytrocytech (12). Metoda by tak mohla pomoci v léčbě beta-talasemie nebo srpkovité anemie. Ještě dříve existovaly snahy o aplikaci metody CRISPR/Cas9 v souvislosti s metabolickými dědičnými chorobami typu enzymopatií. Lee et al. (5) prokázali možnost opravy genu pro arginázu v iPSC. V podobném experimentu, jen na jiném typu buněk, se podařilo inaktivovat mutovanou alelu, zodpovědnou za vznik Huntingtonovy choroby (13).

Kultivační techniky buněk získaných z postiženého jedince, jako je změna sekvence DNA v podobě opravy poškozeného genu, jsou ve stadiu technického zvládnutí při mnoha dalších onemocněních. Zatím před námi zůstává další fáze terapie včetně vnášení opravených buněk do organismu a jejich úspěšná implementace s následným „vyléčením“ pacienta. K prvnímu takému kroku se odhodlali v roce 2016 v Číně, těsně následovaní USA (14). Nešlo však o typické monogenní onemocnění, spíše o podporu imunitního systému v boji proti nádorům, o které se zmiňujeme dále.

Další způsob genové terapie s využitím technologie CRISPR/Cas9 nevyužívá izolované buňky pacienta a jejich

úpravu v podmínkách *in vitro*, ale naopak dodává všechny složky na místo určení v těle organismu a realizace vlastní úpravy genů probíhá *in vivo* v cílové tkáni. Většina takovýchto experimentů se úspěšně uskutečnila na myších. V jedné z prvních úspěšných prací z roku 2014 se tímto způsobem podařilo „opravit“ gen pro fumarlylacetoacetát hydrolázu (FAH), důležitý enzym v metabolismu tyrosinu, jehož mutace jsou příčinou metabolického defektu – tyrosinémie typu I. Všechny komponenty CRISPR/Cas9 byly do jater myši dopravené pomocí tzv. hydrodynamické injekce, a tak se podařilo obnovit produkci enzymu v asi třetině jaterních buněk (15).

Jiné postupy využily k transportu složek CRISPR/Cas9 tzv. adeno-asociované viry, čímž došlo k úpravě genu pro dystrofín s potenciálem využití v genové terapii některých forem svalové dystrofie (16). Zatím posledním úspěchem této metody je úprava geneticky podmíněné ztráty sluchu zaměřená na potlačení mutace genu *TMC1*. Ten kóduje transmembránový protein potřebný pro funkci buněk ve vnitřním uchu. Gao et al. v tomto případě dopravili komponenty CRISPR/Cas9 do vnitřního ucha myši pomocí lipidových vezikul. Výsledkem bylo zlepšení sluchu myši (hodnocené za měsíc po zákroku) v průměru o 15 decibelů (17).

ODSTRANĚNÍ SOMATICKÝCH MUTACÍ (LÉČBA A PREVENCE NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ, POSÍLENÍ PROTINÁDOROVÉ IMUNITY)

Protože nádorové buňky, nebo alespoň některé z nich, svým způsobem odpovídají kmenovým buňkám, můžeme pomocí metody genové editace lépe poznat jejich genetickou výstavu. Bakhshinyan et al. naznačili způsob využití metody CRISPR pro screening jejich vlastností tak, aby byla využitelná pro cílenou terapii pokrývající co nejširší spektrum cílů důležitých pro jejich růst a množení (18). V konkrétním případě např. Yik et al. (19) vypracovali techniku pro využití genové editace pro pokusy na immortalizovaných buněčných liniích erytroleukemie. Podobně byly vypracovány návody jak vyhledávat v genomu ztrátové mutace a sestaveny strategie jak odhalit genetické závislosti nádorových buněk využitelné v protinádorové léčbě (20).

Zásadního pokroku bylo dosaženo u nádorů prostaty, kdy se s pomocí metody CRISPR podařilo najít některé nové mezigenové vztahy důležité zvláště pro rekurenci nádoru (21). Velmi důležitý je výzkum dosud málo známé (a přitom větší) části genomu (22). S nádorovými buňkami bojuje imunitní systém, k jehož podpoře lze genovou editaci také použít (23), např. vyřazení CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) pomocí metody CRISPR a tím pádem potlačení jeho tlumivé funkce na aktivaci T buněk a současně podporu produkce TNF- α a IFN- γ . Podobný cíl měly již zmiňované studie z Číny a USA, kde inaktivovali gen kódující protein PD-1 (*programmed cell death 1*) – receptor též zapojený do regulace T buněk imunitního systému. V uvedeném experimentu byly pacientům poprvé v historii injekčně podány buňky s geny upravenými pomocí techniky CRISPR/Cas9 v rámci klinické studie, jež by měla být ukončena v roce 2018.

Protinádorové léčbě dosud dominovala a stále dominuje chemoterapie. K jejímu zásadnímu pokroku již také začaly přispívat metody genové editace (24) tím, že kromě jiného umožňují přesněji definovat vztah mezi terapeutikem a jeho místem zásahu.

Poněkud mimo uvedené směry se nachází užití editace genomu v boji s virovými infekcemi typu HIV, které primárně

postihují somatické buňky infikované osoby, ale z nemocných matek mohou být přenašeny na jejich děti, a chovat se tak jako vrozené (dědičné) onemocnění. Možnostmi použití metody CRISPR jakožto antivirové léčby se ve velké šíři a s použitím vektorů typu AAV (*adeno-associated viral vector*) zabývají Soppe a Lebbink (25). Hlavním problémem však zatím zůstává, vzhledem k sekvenční variabilitě, dostupnost adekvátní gRNA (26). Stranou zájmu nezůstaly ani bakterie (27), kde se genová editace uplatňuje ve smyslu otevření nové cesty k potlačování rezistence, se kterou jsme si dosud nevěděli příliš rady.

MOŽNOSTI ODSTRANĚNÍ PŘENAŠEČŮ PARAZITÁRNÍCH NEMOCÍ (GENOVÝ DRIVE)

Metoda CRISPR je z hlediska genetiky výjimečná v tom, že se v jednom směru vymyká pravidlům klasické Mendlové nauky o dědičnosti, a to v přenosu znaků z generace rodičovské na potomstvo. Název může připomínat genetický drift známý z populační (evoluční) genetiky, který vysvětluje, jak v malých populacích, zvláště takových, jež procházejí fází, kterou připodobňujeme k průchodu hrdlem lahve, může převládnout i méně výhodná alela a vymizet výhodnější (28). Procesem CRISPR lze docílit podobného jevu velice rychle a vlastně bez ohledu na velikost populace, v níž tento proces proběhne.

Genový *drive*, který byl zpočátku považován za geniální řešení (29), má i svá úskalí, jak se naštěstí včas ukázalo na pokusech s octomilkou (drozofilou). V posledních letech, po počátečním nadšení z možnosti rychle se zbavit přenašečů tak zhoubných chorob, jako je malárie, se objevily rozpaky nad důsledky vyhubení některých druhů hmyzu pro přírodu jako celku, neboť např. pro některé ptáky představují jejich larvy důležitou součást potravy, a hlavně i proto, že po rychlém převládnutí vnesené alely se mohou v postižené populaci objevit rezistentní jedinci (30). Podobně vědomé i nevědomé pokusy totiž lidé provedli už mnohokrát, např. tím že přenášeli některé zvířecí nebo rostlinné druhy z jednoho místa (kontinentu) na druhé a často tak způsobili mnoho původně neočekávaných škod, mezi jiným i vymizení domácích druhů, a kžýzeného výsledku stejně nedosáhli.

Vedle léčení nabízejí metody upravující lidský genom mnoho dalších způsobů využití např. z estetického hlediska, ale i v dalších oblastech, především ve sportu, u něhož ovšem hrozí tzv. genový doping; nikoliv snad proto, že bychom o něm neuvažovali již dříve, ale pro snadnost, s jakou by dnes bylo možné jej používat. Většina těchto „nemedicínských“ oblastí je vystavena kritice z hlediska etiky, která by neměla být opomíjena ani u využití medicínského, zvláště tam, kde chceme zasahovat do genomu způsobem, jehož následky by byly přenositelné do dalších generací.

Konečně, jeden neslavně známý příklad pokusu o genový doping pochází z doby před deseti lety, kdy byla medializovaná snaha německého trenéra atletů o získání preparátu Repoxygen. Uvedený preparát byl původně vyvinut k léčbě anémie. Umožňoval přenos genů pro stimulaci syntézy erythropoetinu pomocí virového vektoru. Přestože tento preparát byl zakázaný, hrozbu genového dopingu si perspektivně uvědomuje i samotná Světová antidopingová agentura (WADA), která v rámci svých pravidel vysloveně zakazuje ovlivňování sportovní výkonnosti pomocí přenosu nukleových kyselin nebo jejich analogů a použití normálních či geneticky modifikovaných buněk (31).

Co se týká patentové ochrany techniky genové editace, pochází největší počet návrhů z Massachusettského technolo-

gického institutu (MIT), na druhém místě je Broad Institute, na třetím Harvardova univerzita a na čtvrtém Kalifornská univerzita (všechny instituce z USA). Na pátém místě je pak Čínská akademie věd (CAS). (Viz též: www.ipstudies.ch/crispr-patent-analytics).

ZÁVĚR

Mnoho odborníků předpokládá, že současný stav je teprve začátkem narůstajícího zájmu o cílené úpravy nejen lidského genomu a že v brzké době se stane jedním z nejrozšířenějších postupů laboratoří zabývajících se molekulární genetikou. Mimo jiné o tom svědčí výše uvedené šetření o počtech patentů (návrhů i uznaných) a licencí uveřejněných na webu IPS. Někteří odborníci dokonce předpovídají, že prakticky každá biologická laboratoř bude tyto metody používat.

Pokud si položíme pro nás zatím jen teoretickou otázku, zda genomovou editaci zvládneme a chceme ji v klinické praxi využívat, a odpovíme na ni ANO, pak je s tím spojeno nemalé množství dalších otázek, které bude třeba vyřešit, nejen technických, ale i etických (32). Jestliže se ukáže, že se skutečně lidstvu podařilo vynalézt způsob jak ovlivňovat svou biologickou evoluci, a to nejen zásahy do svého vlastního genomu, ale i genomů ostatních forem života, bude třeba nejvyššího stupně ostražitosti. Zkušenosti s nejrůznějšími lidskými vynálezy nás varují, že, byť byly pod kontrolou celosvětově platné dohody, prakticky nikdy se tato pravidla nepodařilo dodržet a zabránit zneužití.

DODATEK

Dodatek, který snad potěší, ale možná vzbudí i závit našich otorinolaryngologů a za který musím poděkovat kolegovi Suchardovi, neboť mne na něj upozornil, se týká úspěšného léčení dominantně dědičné hluchoty, zatím jen v experimentu na myších (33). Snad se podobného úspěchu dočká genomová editace u amyotrofické laterální sklerózy (ALS), kde je odpovědným genem *SOD1* (34), a stane se použitelnou i v lidské terapii. A jako poslední připojím dva „povzdechy“, které se objevily mezi komentáři v čísle 7697 letošního ročníku *Nature*. Oba se zabývají problematikou genomové editace, a to potřebou diskuse o jejích možnostech a případné regulaci (35, 36). Hlubší vhled do obou článků musím ponechat na čtenářích, které to bude zajímat, protože jinak by se mohl doplatek svým rozsahem stát nejdelší částí tohoto textu.

Literatura

1. Yin H, Kauffman KJ, Anderson DG. Delivery technologies for genome editing. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16(6): 387–399.
2. Gaudelli NM, Komor AC, Rees HA et al. Programmable base editing of A•T to G•C in genomic DNA without DNA cleavage. *Nature* 2017; 551(7681): 464–471.
3. Chen JS, Dagdas YS, Kleinstiver BP et al. Enhanced proofreading governs CRISPR-Cas9 targeting accuracy. *Nature* 2017; 550(7676): 407–410.
4. GTEx Consortium. Genetic effects on gene expression across human tissues. *Nature* 2017; 550: 204–213.
5. Lee PC, Truong B, Vega-Crespo A et al. Restoring ureagenesis in hepatocytes by CRISPR/Cas9-mediated genomic addition to arginase-deficient induced pluripotent stem cells. *Mol Ther Nucleic Acids* 2016; 5(11): e394.
6. Hirsch T, Rothoef T, Teig N et al. Generation of the entire human epidermis using transgenic stem cells *Nature* 2017; 551: 327–332.
7. Locke T. Embryo gene editing gets the go-ahead in UK. *Medscape* 2016 Feb 01.
8. Mounts EL. Preimplantation genetic diagnosis in the era of genomic medicine. *Medscape* 2017 Oct 27.
9. Ault A. NAS panel backs human germline editing, with many caveats. *Medscape* 2017 Feb 14.
10. Lewis R. Gene editing approach may reduce risks, experts say. *Medscape* 2017 Aug 04.
11. Bonthron DT, Foulkes WD. Genetics meets pathology – an increasingly important relationship. *J Pathol* 2017; 241(2): 119–122.
12. Cai L, Bai H, Mahairaki V et al. A universal approach to correct various HBB gene mutations in human stem cells for gene therapy of beta-thalassemia and sickle cell disease. *Stem Cells Transl Med* 2018; 7(1): 87–97.
13. Shin JW, Kim KH, Chao MJ et al. Permanent inactivation of Huntington's disease mutation by personalized allele-specific CRISPR/Cas9. *Hum Mol Genet* 2016; 25(20): 4566–4576.
14. Jordan B. [First use of CRISPR for gene therapy]. *Med Sci (Paris)* 2016; 32(11): 1035–1037.
15. Yin H, Xue W, Chen S et al. Genome editing with Cas9 in adult mice corrects a disease mutation and phenotype. *Nat Biotechnol* 2014; 32(6): 551–553.
16. Nelson CE, Hakim CH, Ousterout DG et al. In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Science* 2016; 351(6271): 403–407.
17. Gao X, Tao Y, Lamas V et al. Treatment of autosomal dominant hearing loss by in vivo delivery of genome editing agents. *Nature* 2018; 553(7687): 217–221.
18. Bakhshinyan D, Adile AA, Qazi MA et al. Introduction to cancer stem cells: past, present, and future. *Methods Mol Biol* 2018; 1692: 1–16.
19. Yik JJ, Crossley M, Quinlan KGR. Genome editing of erythroid cell culture model systems. *Methods Mol Biol* 2018; 1698: 245–257.
20. Jaiswal A, Peddinti G, Akimov Y et al. Seed-effect modeling improves the consistency of genome-wide loss-of-function screens and identifies synthetic lethal vulnerabilities in cancer cells. *Genome Med* 2017; 9(1): 51.
21. Romanel A, Garritano S, Stringa B et al. Inherited determinants of early recurrent somatic mutations in prostate cancer. *Nat Commun* 2017; 8(1): 48.
22. Hu X, Sood AK, Dang CV, Zhang L. The role of long noncoding RNAs in cancer: the dark matter matters. *Curr Opin Genet Dev* 2018; 48: 8–15.
23. Shi L, Meng T, Zhao Z. CRISPR knock out CTLA-4 enhances the anti-tumor activity of cytotoxic T lymphocytes. *Gene* 2017; 636: 36–41.
24. Guichard SM. CRISPR-Cas9 for drug discovery in oncology. *Annu Rep Med Chem* 2017; 50: 61–85.
25. Soppe JA, Lebbink RJ. Antiviral goes viral: harnessing CRISPR/Cas9 to combat viruses in humans. *Trends Microbiol* 2017; 25: 833–850.
26. Dampier W, Sullivan NT, Chung CH et al. Designing broad-spectrum anti-HIV-1 gRNAs to target patient-derived variants. *Sci Rep* 2017; 7(1): 14413.
27. Wong WF, Santiago M. Microbial approaches for targeting antibiotic-resistant bacteria. *Microb Biotechnol* 2017; 10: 1047–1053.
28. Kimura M. Evolutionary rate at the molecular level. *Nature* 1968; 217: 624–626.
29. Hammond A, Galizi R, Kyrkou K et al. A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector *Anopheles gambiae*. *Nat Biotechnol* 2016; 34: 78–83.
30. Champer J, Reeves R, Oh SY et al. Novel CRISPR/Cas9 gene drive constructs reveal insights into mechanisms of resistance allele formation and drive efficiency in genetically diverse populations. *PLoS Genet* 2017; 13(7): e1006796.
31. World Anti-Doping Agency. What is prohibited. WADA, 2017. Dostupné na: www.wada-ama.org/en/prohibited-list/prohibited-at-all-times/gene-doping
32. Petr J. Jsme připravení na „krisprovou“ revoluci? *Vesmír* 2015; 94(7): 394–395.
33. Chien WW. A CRISPR way to restore hearing. *N Engl J Med* 2018; 378(13): 1255–1256.
34. Al-Chalabi A, Brown RH. Finding a treatment for ALS – will gene editing cut it? *N Engl J Med* 2018; 378(15): 1454–1456.
35. Jasanoff S, Hurlbut JB. A global observatory for gene editing. *Nature* 2018; 555(7697): 435–437.
36. Burali S. Don't wait for an outcry about gene editing. *Nature* 2018; 555(7697): 438–439.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. RNDr. Radoslav Omelka, Ph.D.

Katedra botaniky a genetiky
Fakulta přírodních věd
Univerzity Konštantína Filozofa v Nitre
trieda A. Hlinku 1, 949 74 Nitra, Slovensko
e-mail: romelka@ukf.sk; romelka@pobox.sk

Ezofagogastrická junkce a její nádory – poznámky k definici a klasifikaci

Petr Lochman, Tomáš Dušek, Jiří Páral

Chirurgická klinika LF UK a FN Hradec Králové
Fakulta vojenského zdravotnictví UO v Brně, Hradec Králové

Čas. Lék. čes. 2018; 157: 84–89

SOUHRN

I přes celosvětově klesající incidenci karcinomu žaludku dochází k nárůstu počtu nádorů ezofagogastrické junkce a proximální třetiny žaludku. Příčinou je na jedné straně rostoucí výskyt refluxní ezofagitidy s Barrettovou metaplazií a na straně druhé úspěšná eradikace infekce *H. pylori*. Cílem práce je poskytnout různé pohledy na definici ezofagogastrické junkce a podat přehled používaných klasifikačních schématech nádorů v této oblasti gastrointestinálního traktu.

KLÍČOVÁ SLOVA

karcinom žaludku, ezofagogastrická junkce, definice, klasifikace

SUMMARY

Lochman P., Dušek T., Páral J. Esophagogastric junction and its tumours – comments to definition and classification

In spite of the worldwide decreasing incidence of gastric cancer the number of esophagogastric junction and proximal third of stomach carcinomas has been gradually growing up. The reason of that is an increasing incidence of reflux esophagitis with Barrett's metaplasia and a successful eradication of *Helicobacter pylori* infection. The aim of this work is to provide various views on definition of the esophagogastric junction and to give an overview of tumours classification schemes being used.

KEYWORDS

gastric cancer, esophagogastric junction, definition, classification

ÚVOD

V posledních letech dochází ke změně převažujícího histologického typu karcinomu jícnu a také samotné lokalizace nádorů jícnu a žaludku. V současnosti v našich zeměpisných šířkách převažuje adenokarcinom jícnu nad dlaždicobuněčným karcinomem, a to hlavně z důvodu rostoucího výskytu gastroezofageální refluxní nemoci a s ní spojené intestinální (Barrettovy) metaplazie distálního jícnu, která je považována za prekancerózu. Ročně pak dochází k nárůstu incidence adenokarcinomu jícnu o 5–10 % (1). U žaludku naopak přibývá proximálně uložených nádorů (2, 3). Za příčinu tohoto trendu se označuje rostoucí úspěšná eradikace infekce *Helicobacter pylori* (1).

Každopádně roste výskyt adenokarcinomů v oblasti přechodu jícnu a žaludku, jak ukazují i četné populační studie vycházející z onkologických registrů (4–6). Tento trend je patrnější zejména v zemích západní Evropy a USA, zatímco ve východoasijských zemích (např. v Jižní Koreji a Japonsku) stále ještě převládá dlaždicobuněčný karcinom jícnu a karcinomy žaludku postihující spíše jeho distální, vývodnou část. Dle publikovaných údajů tvoří adenokarcinomy v oblasti proximální třetiny žaludku v západoevropských zemích přes 30 % všech karcinomů žaludku, ve východoasijských zemích průměrně asi 15 % případů (7).

V českém i světovém písemnictví se setkáváme s různým označením nádorů v této oblasti. Nejčastěji jde o nádory ezofagogastrického či gastroezofageálního přechodu nebo junkce (EGJ, resp. GEJ). Občas jsou nádory označeny jako karcinomy kardia, což vzhledem k vlastní „anatomické“ definici kardia ne zcela přesně odráží skutečný rozsah nádorového postižení. Nejednotnost v označení částečně vyplývá i z velkého množství navržených klasifikačních schémat, která se snaží tyto nádory klasifikovat. Tyto snahy jsou

předmětem opakovaných diskusí, protože část odborné veřejnosti považuje karcinomy v této lokalizaci za jícnové, část za žaludeční a podle toho také volí léčebnou strategii. Nutno dodat, že zcela jasno do problému nevznáší ani v současnosti stále platná 7. verze klasifikace TNM. Část karcinomů vycházející z proximálního žaludku je v ní totiž klasifikována podle schématu pro jícen (8).

Vlastní klasifikace by měla sloužit nejen k možnosti vzájemně porovnávat výsledky léčby, ale také k určení odpovídajícího léčebného postupu včetně typu operačního výkonu. To je v reálných podmínkách někdy velmi obtížné předoperačně rozhodnout, pokud provedené endoskopické vyšetření nedá jasnou odpověď a vyšetřující specialista se omezí na popis nálezu „objemný nádor kardia“ bez jakéhokoliv bližšího určení rozsahu postižení. Tato situace není ojedinělá a jistě ne ideální ani pro pacienta, který žádá informace před operací, ani pro operujícího chirurga, který může být nucen změnit plánovaný postup.

ANATOMICKO-FYZIOLOGICKÝ POHLED NA EGJ

Jen v málo oblastech současné chirurgie panuje taková nejednotnost, jež je příčinou tolika kontroverzí a debat, jako je tomu v případě nádorů ezofagogastrického přechodu či junkce (EGJ – *esophagogastric junction*). V odborné literatuře se setkáváme s pojmy ezofagogastrický a gastroezofageální přechod, junkce nebo jen kardia, přičemž jen v části prací je definováno, co přesně těmito označeními autoři myslí. Bez přesné definice pak lze jen těžko srovnávat dosažené a publikované výsledky z různých pracovišť. Je také velmi složité určit správný léčebný postup, zejména

u nádorů v této oblasti, když rozdílný pohled na definici zastávají nejen jednotlivé odbornosti (anatomové, fyziologové, endoskopisté či histologové), ale mnohdy nepanuje shoda ani uvnitř těchto skupin, jak bude zmíněno dále. Z historického pohledu je matoucí už pouhé označení kardiie jako části žaludku nejbliže srdci, které je ve staré řečtině nazýváno *kardia* (9).

Z čistě anatomického hlediska je za ECJ či kardií považováno místo, kde „trubicovitý“ jícen přechází ve „vakovitý“ žaludek. Toto místo zevně odpovídá za fyziologických podmínek ostrému Hisovu úhlu, který je svírán průběhem distálního jícnu a fornixem žaludku (obr. 1). Tato anatomická definice ECJ je také podkladem dnes ve světě nejrozšířenější klasifikace nádorů v této oblasti podle Siewerta. Bohužel tento anatomický pohled je sám o sobě pouze stěžejní využitelný v předoperačním plánování a rozhodování o typu operačního výkonu.

Fyziologové definují ECJ jako distální okraj dolního jícnového svěrače. Toto ovšem nelze určit bez provedení jícnové manometrie (10). Je nepochybné, že sfinkterový mechanismus v oblasti distálního jícnu je jedním z hlavních faktorů, které brání gastroezofageálnímu refluxu, ale jeho přesné anatomické určení je i v dnešní době stále nejasné.

Pokusy o průkaz existence dolního jícnového svěrače se přitom objevily již v polovině minulého století. Podle Lercheho se začíná hladká cirkulární svalovina stěny distálního jícnu zesilovat v místě úponu vzestupného listu frenoezofageální membrány (endoabdominální fascie ze spodní plochy bránice). Toto zesílení pokračuje distálním směrem, cirkulární svalová vlákna mění svůj průběh na šikmý a zesílení končí v místě anatomicky definované ECJ (11).

Pokusy identifikovat dolní jícnový svěrač anatomicky učinili Bombeck et al. na 33 kadaverech již v roce 1966. Ve 12 případech neprokázal žádné zesílení cirkulární svaloviny v distálním jícnu, v 21 případech naopak popsal velmi významné zesílení zasahující až do průměrné výšky 4,6 cm (rozmezí 3–7 cm) nad skvamokolumnární juncí (SCJ – *squamocolumnar junction*). Mikroskopickým měřením zjistil, že tloušťka cirkulární svalové vrstvy byla v této oblasti 1,8× větší než v ostatních úrovních jícnu (12). Námítky, že zesílení je dáno spasmem hladké svaloviny u kadaverů, se snažil vyvrátit zavedením široké dilatační sondy do jícnu, která byla ponechána *in situ* až do doby fixace preparátu. Toto ovšem vyvolalo další pochybnosti o validitě měření, protože ve stavu *in vivo* není distální jícen za fyziologické situace dilatovaný (13, 14).

V dnešní době je tedy dolní jícnový svěrač spíše chápán jako místo zvýšeného intraluminálního tlaku na přechodu jícnu do žaludku. Z výše uvedeného vyplývá, že praktická klinická využitelnost fyziologicky definované ECJ je minimální.

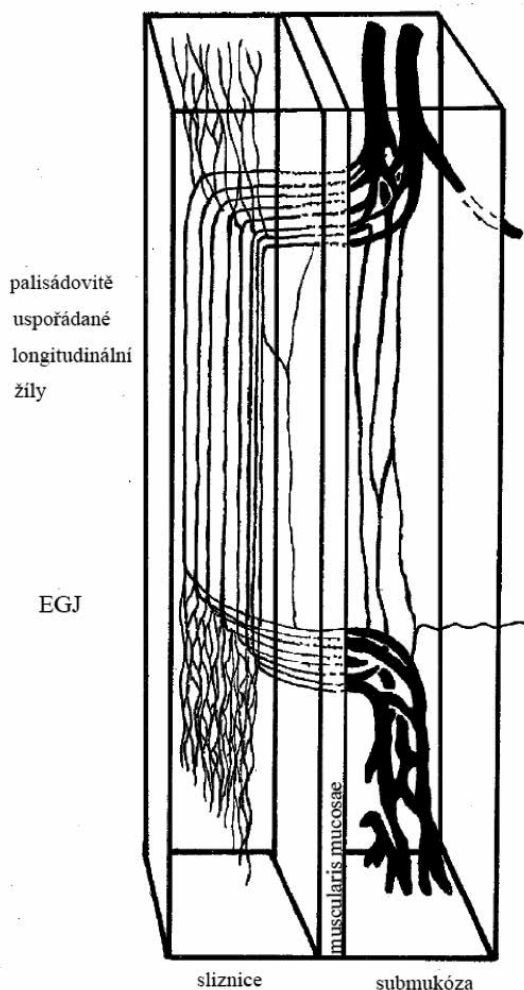


Obr. 1 Anatomická lokalizace ECJ v místě Hisova úhlu (při intestinální metaplazii se skvamokolumnární juncí posouvá kranálním směrem).

ENDOSKOPICKÁ DEFINICE EGJ

Z hlediska současné diagnostiky a klasifikace nádorů EGJ je nejdůležitější – ale bohužel stále kontroverzní – endoskopické vyšetření s odběrem biopsie k histologické verifikaci. Endoskopická definice ECJ je dvojitá: Především v západním světě je ECJ definována jako proximální okraj longitudinálních slizničních řas žaludku (1, 15, 16). Pro distální ohraničení kardiie není přesné určení. SCJ je endoskopicky dobře viditelné rozhraní mezi vrstevnatým dlaždicobuněčným nerohovějícím epitelem sliznice jícnu a jednovrstevným cylindrickým epitelem sliznice žaludku.

Tato linie (*linea serrata*, Z-linie) však podle mnoha autorů neodpovídá ani u zcela zdravých jedinců anatomicky definované ECJ, nýbrž je vůči ní posunuta proximálně o 3–11 mm (12, 17, 18). Bombeck et al. publikovali práci, kde v celkem 21 případech činil posun průměrně 11 mm (v rozmezí 5–21 mm), zatímco v práci, kterou zveřejnili Takubo et al., činil posun v 50 případech průměrně 3 mm (v rozmezí 0–10 mm). Tyto výsledky ukazují i na skutečnost, že v západním světě je incidence cylindrického epitelu v distálním jícnu vyšší než v Japonsku. Proto je v Japonsku SCJ u většiny pacientů považována za úroveň odpovídající ECJ (19).



Obr. 2 Palisádovitě uspořádané longitudinální žíly ve sliznici distálního jícnu (volně převzato dle: Ishimura et al., 2009 (21))

Řada japonských endoskopistů považuje západní definici ECJ jako proximálního okraje longitudinálních slizničních řas žaludku za nepřesnou. Poukazují zejména na fakt, že její pozice je ovlivňována množstvím insuflovaného vzduchu do jícnu při endoskopii a také závisí na dýchání, kdy při hlubokém nádechu se posouvá distálním směrem. Až na výjimky (20) tak většina japonských endoskopistů považuje za vhodnější definici ECJ jako distální okraj palisádovitě uspořádaných longitudinálních žil, které jsou přítomny ve sliznici distálního jícnu (obr. 2) (21, 22).

Žíly ve stěně jícnu, resp. v podslizniční vrstvě, probíhají longitudinálně a formují se v několik hlavních silných kmenů. V úrovni průchodu jícnu bráničním hiátem prorážejí lamina muscularis mucosae a ve sliznici utvářejí palisádovitou formaci, která distálně končí v úrovni anatomicky definované ECJ, kde přechází zpět do podslizniční vrstvy a pokračuje do žilní sítě v submukóze žaludku (21). Toto charakteristické uspořádání bylo prokázáno i vazograficky (23). Na základě těchto dat doporučila *Japanese Esophageal Society* používat distální okraj palisádovitě uspořádaných longitudinálních žil ve sliznici jako endoskopické vymezení ECJ (24).

I tato definice ECJ má však své limity, a to zejména v přítomnosti intestinální metaplazie epitelu distálního jícnu. Tato výhrada nabývá na významu vzhledem ke stále rostoucí prevalenci Barrettova jícnu (BE - *Barrett's esophagus*), která se pohybuje v rozmezí 1,6–25 %, přičemž prevalence LSBE (*long segment BE*) se udává v rozmezí 0,5–7,2 % a SSBE (*short segment BE*) v rozmezí 1,1–17,2 % (25–30). Vizualizace nemusí být jednoduchá i z důvodu nedostatečné distenze distálního jícnu při endoskopii nebo v přítomnosti silně zdvojené *muscularis mucosae*. V případě lokálně pokročilých nádorů ECJ, často neprostupných pro endoskop, je pak endoskopická diagnostika zcela nemožná.

HISTOLOGIE EGJ

Histologicky je kardia charakterizována jako zóna přechodu epitelů, tedy SCJ. V této zóně jsou přítomny tubulární žlázy obsahující buňky produkující převážně hlen. V krátkém úseku mezi kardií a fundem žaludku se vyskytují i parietální (oxyntické) buňky, buď solitárně, nebo v variabilních ostrůvcích. Rozsah epitelu produkujícího hlen je variabilní (31).

Sliznice typická pro kardií (*cardia-type*) nebyla pozorována u 42,85 % pediatrických pacientů při pitvě (32). To vedlo autora k hypotéze, že tato sliznice je časnou histologickou manifestací gastroezofageálního refluxu. Proximální okraj žaludeční oxyntické sliznice by tak měl být definován jako „pravá“ ECJ (33, 34). Naopak v dalších pracích byla v souborech pitvaných embryí, plodů či novorozenců tato specifická sliznice nalezena ve všech případech (35–38). Její rozsah kolísá od 0,3 mm krátce po narození do 4 mm u starších dětí. Další autoři popisují rozsah sliznice *cardia-type*, kde se vyskytují kardiální žlázy, ještě větší, a sice 3–15 mm (17, 39). Maximální délka dlaždicobuněčného epitelu, pod kterým se mohou tyto žlázy vyskytovat, byla popsána mezi 1 a 5 mm (14). To je důvodem, proč někteří chirurgové považují adenokarcinomy „pravé“ kardiie spíše za nádory jícnu a v tomto duchu volí i operační postup (34).

Z uvedeného přehledu vyplývá, že univerzálně akceptovaná definice ECJ chybí. Stejně tak přetrvává nejednotnost v názoru na etiologii karcinomů v oblasti ECJ. To s sebou přináší obtíže v předoperační diagnostice s občasnou nutností

změnit plánovaný operační postup během samotné operace a určení přesné lokalizace a rozsahu nádoru je až v rukou patologa po vyšetření příslušného resektátu.

KLASIFIKAČNÍ SCHÉMATA NÁDORŮ EGJ

Základním předpokladem pro výběr správné léčebné strategie u nádorů v oblasti ECJ a srovnání dosažených výsledků je – stejně jako u jiných lokalit – odpovídající klasifikace. Velká většina nádorů ECJ je stále bohužel diagnostikována a léčena v pokročilém stadiu a klinici a patologové stojí před obtížným rozhodnutím, zda nádor vychází primárně z jícnu, žaludku, nebo se jedná o „pravý“ nádor kardiie (1). Zcela jasnou odpověď donedávna nepřinášel ani v současnosti nejrozšířenější systém TNM *International Union Against Cancer* (UICC), který se shoduje se systémem *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (8).

Ve snaze vnést do věci větší jasno a dosáhnout všeobecného konsenzu bylo vypracováno několik klasifikačních systémů, z nichž většina je založena na topograficko-anatomických vztazích. Vycházejí z lokalizace centra nádoru nebo jeho převažující masy.

Topografickou klasifikaci karcinomů EGJ navrhl v roce 1980 Ellis. Karcinomy kardiie definoval jako nádory vycházející z proximální třetiny žaludku, které infiltrují ECJ a distální jícen. Adenokarcinomy na podkladě Barrettova jícnu nebyly zahrnuty, a to ani v případech, kdy infiltrovaly ECJ (40–42).

Tzv. Liverpoolskou klasifikaci nádorů EGJ představil v roce 1999 Dolan (43). Vznikla na základě rozboru více než 15 tisíc případů karcinomu jícnu a žaludku. V této klasifikaci je za EGJ považován proximální okraj slizničních řas žaludku. Karcinomy, které ECJ zaujímají, jsou klasifikovány jako karcinomy jícnu v podskupině EGJ. Karcinomy jícnu, které nepřecházejí do ECJ, jsou hodnoceny jako jícnové v podskupině distální třetina. Podobně karcinomy žaludku, které jsou v blízkosti ECJ, ale nepřecházejí na ni, jsou klasifikovány jako žaludeční v podskupině proximální žaludek. Karcinomy postihující více částí žaludku jsou brány jako žaludeční, i když přesahují ECJ. Ani jedna z obou klasifikací nedoznala většího rozšíření.

V Japonsku dlouho rozšířená a stále platná definice kardiie, resp. jejích nádorů, je oblast 2 cm proximálně a 2 cm distálně od ECJ, která je definována jako přechod svaloviny jícnu a žaludku a klinicky pak různorodě dle kritérií zmíněných v předchozí části textu. Pouze upozorňuje na skutečnost, že SCJ nemusí ve všech případech odpovídat ECJ. Nádory v této oblasti jsou klasifikovány jako karcinomy kardiie (nezávisle na histologickém typu) a jsou odlišeny od nádorů proximální třetiny žaludku. Jejich převládající směr šíření je pak předmětem podrobnější subklasifikace. Navíc je zaznamenávána i vzdálenost centra nádoru od ECJ (14, 44, 45).

Klasifikace TNM ve své 6. edici z roku 2002 rozlišovala karcinomy jícnu a žaludku, ale chyběla samostatná klasifikace adenokarcinomů EGJ (46). V suplementu této edice nicméně bylo doporučeno klasifikovat adenokarcinomy v oblasti ECJ na jícnové, ezofagogastrické junkce či kardiie. Rozhodujícím kritériem byla hlavní masa nádoru. Pokud více než 50 % hmoty nádoru bylo lokalizováno v kardií, pak byl nádor označen jako adenokarcinom kardiie. V případě lokalizace hlavní masy nádoru v jícnu byl nádor považován za jícnový. Navíc bylo specifikováno, že pokud nádor v oblasti ECJ měl spojitost s Barrettovou metaplazií, lze předpokládat jeho původ v jícnu

(47). Slabinou v této edici byl nejednotný *N-staging* u nádorů jícnu a žaludku. Zatímco u nádorů žaludku byl založen na počtu pozitivních lymfatických uzlin (N1–N3), u karcinomů jícnu byla hodnocena prostá pozitivita či negativita lymfatických uzlin (N0 vs. N1).

V současnosti stále platné 7. edici TNM došlo k zásadním změnám v rámci jednotlivých kategorií (8, 48). Byla upravena kategorie T, sjednocen *N-staging* u nádorů jícnu a žaludku, zrušena klasifikace pM1a u karcinomů jícnu a EGJ metastazujících do lymfatických uzlin v oblasti *truncus coeliacus*, ale zejména bylo upřesněno zařazení nádorů EGJ do schémat platných pro jícen a žaludek. Nádor, jehož centrum je od EGJ vzdáleno do 5 cm a dále se šíří do jícnu, se klasifikuje a rozděluje do stadií s použitím schématu pro jícen. Nádory, jejichž centrum je v žaludku více než 5 cm od EGJ, nebo do 5 cm od EGJ bez šíření do jícnu, se klasifikují a rozděluje do stadií za použití schématu pro žaludek (48). Ani toto upřesnění však úplně nepostihuje všechny možné případy. V případě lokálně pokročilých nádorů typu III dle Siewertovy klasifikace (viz dále) nelze ve všech případech nádor T3 a T4 zařadit dle schématu pro jícen, ačkoliv logičtější by bylo použít schéma pro žaludek.

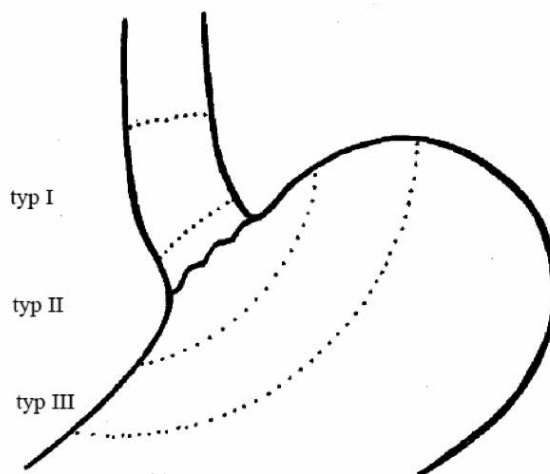
Dalším krokem ke zpřesnění, a to i v této posledně zmíněné nelogičnosti, by měly být změny v již publikované 8. edici klasifikace TNM. Adenokarcinomy EGJ, jejichž centrum je ve vzdálenosti do 2 cm od „anatomické“ kardiie (typy I a II dle Siewerta), v ní jsou klasifikovány podle schématu pro jícen. Karcinomy, jejichž centrum se nachází více než 2 cm distálně od kardiie, jsou i v případě postižení EGJ (typ III dle Siewerta) klasifikovány dle schématu pro žaludek (49).

Tato poslední úprava v mezinárodně platné a celosvětově nejvíce používané klasifikaci nádorů odpovídá i klasifikaci adenokarcinomů EGJ, kterou publikovali Siewert a Hölscher poprvé již v roce 1987 a poté byla ještě upravována (50–53). Jejich topograficko-anatomická klasifikace byla konsenzuálně přijata na 7. setkání *International Society of Diseases of the Esophagus (ISDE)* v roce 1995 a na 2. celosvětovém *International Gastric Cancer Congress (IGCC)* v Mnichově v roce 1997 (54). Autoři se tak jako první pokusili vyřešit nejednotnost a nejasnost v klasifikaci nádorů EGJ vytvořením třetí entity vedle karcinomů jícnu a žaludku (1). V této tzv. Siewertově klasifikaci je termín adenokarcinom EGJ používán pro nádory, které mají centrum ve vzdálenosti do 5 cm oběma směry od anatomické EGJ a splňují podmínku její infiltrace (obr. 3).

Na základě této definice jsou pak adenokarcinomy EGJ rozděleny do 3 typů dle lokalizace a to hraje nemalou roli i v určení typu operačního výkonu, kdy k prvnímu typu se přistupuje jako k jícnovému a ke třetímu pak jako k žaludečnímu. U typu II pak názor na jeho léčbu není jednotný, v evropských zemích převládá jeho řešení cestou rozšířené totální gastrektomie a ve východoasijských zemích spíše pomocí subtotální ezofagektomie. Záleží na zkušenostech a zvycích daného pracoviště a také na míře postižení proximálním směrem na jícen.

- Typ I – adenokarcinom distálního jícnu s centrem 1–5 cm proximálně od EGJ, nejčastěji vychází z intestinální metaplazie Barrettova jícnu, která infiltruje EGJ shora.
- Typ II – „pravý“ adenokarcinom kardiie s centrem od 1 cm proximálně do 2 cm distálně od EGJ, vycházející z sliznice *cardia-type* či SSBE.
- Typ III – adenokarcinom subkardiální části žaludku s centrem 2–5 cm distálně od EGJ, který infiltruje EGJ, eventuálně distální jícen zespodu.

Světová zdravotnická organizace (WHO) přináší vlastní klasifikaci (55). Adenokarcinomy EGJ definuje jako nádory „překračující“ či „sedící“ na junkci mezi jícnem a žaludkem, nezáleží přitom na lokalizaci hlavní masy nádoru. Zároveň nedoporučuje užívat zavádějící označení karcinom kardiie. Na rozdíl od jiných klasifikací také nabízí podrobnější dělení dle histopatologických charakteristik. Za 4 hlavní typy adenokarcinomu EGJ považuje papilární, tubulární, acinózní a karcinom s buňkami tvaru pečetního prstene, přičemž poslední dva typy se vyskytují zřídka a jsou typické spíše pro žaludek. Další typy jako adenoskvamózní či mukoepidermoidní karcinom jsou extrémně vzácné (56).



Obr. 3 Siewertova klasifikace adenokarcinomů EGJ (volně převzato dle: Siewert a Stein, 1998 (54))

ZÁVĚR

Všeobecně akceptovaná definice ezofagogastrické junkce či kardiie napříč jednotlivými odbornostmi stále chybí, respektive nepanuje úplná shoda. Z praktického hlediska se v současnosti jeví jako nejvýhodnější kombinace endoskopického a topograficko-anatomického pohledu. Na základě endoskopické definice lze získat jistou představu o lokalizaci a rozsahu nádoru již před operací a tuto pak případně peroperačně korigovat vzhledem k topograficko-anatomickému určení. To je navíc podkladem dnes celosvětově nejrozšířenější klasifikace karcinomů v této oblasti dle Siewerta, která umožňuje vzájemné srovnání výsledků z různých pracovišť. Ke správné interpretaci je ovšem nezbytně nutné trvat na pečlivém a podrobném popisu endoskopického nálezu a histopatologickém vyšetření resekátu, což někdy nebývá v reálných podmínkách bezesbytku naplněno.

Autoři čestně prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Článek v předložené podobě nebyl publikován v jiném časopise ani neprochází recenzním řízením.

Práce byla podpořena Dlouhodobým záměrem rozvoje organizace FVZ UO (DZRO Klinické obory 2016–2020).

Seznam zkratek

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BE	<i>Barrett's esophagus</i> , Barrettův jícn
EGJ	<i>esophagogastric junction</i> , ezofagogastrická junkce
GEJ	<i>gastroesophageal junction</i> , gastroezofageální junkce
ISDE	<i>International Society of Diseases of the Esophagus</i>
LSBE	<i>long segment Barrett's esophagus</i> , dlouhý segment Barrettova jícnu
SCJ	<i>squamocolumnar junction</i> , skvamokolumnární junkce
SSBE	<i>short segment Barrett's esophagus</i> , krátký segment Barrettova jícnu
UICC	<i>International Union Against Cancer</i>
WHO	<i>World Health Organization</i> , Světová zdravotnická organizace

Literatura

- Ectors N, Driessen A, de Hertog G et al.:** Is adenocarcinoma of the esophagogastric junction or cardia different from Barrett adenocarcinoma? *Arch Pathol Lab Med* 2005; 128: 183-185.
- Craanen ME, Dekker W, Blok D et al.:** Time trends in gastric cancer; changing patterns of type and location. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 572-579.
- Powell J, McConkey CC:** Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990; 62: 440-443.
- Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF jr.:** Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83: 2049-2053.
- Bollschweiler E, Wolfgang E, Gutschow C, Hölscher AH:** Demographic variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males. *Cancer* 2001; 92: 549-555.
- Sharma R, Samantaray S, Shukla NK, Raihan R:** Transcriptional gene expression profile of human esophageal squamous cell carcinoma. *Genomics* 2003; 81: 481-488.
- Ishikawa S, Shimada S, Miyazaki N et al.:** Pattern of lymph node involvement in proximal gastric cancer. *World J Surg* 2009; 33: 1687-1692.
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH (eds.):** TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. *Wiley-Blackwell*, Oxford, 2009.
- Marsman WA, Tytgat GN, ten Kate FJ, van Lanschot JJ:** Differences and similarities of adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction. *J Surg Oncol* 2005; 92: 160-168.
- Mönig SP, Hölscher AH.:** Clinical classification systems of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. In: Schneider PM (ed.): *Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2010.
- Lerche W:** The Esophagus and Pharynx in Action. *Charles C Thomas*, Springfield, 1950.
- Bombeck CT, Dillard DH, Nyhus LM:** Muscular anatomy of the gastroesophageal junction and role of phrenoesophageal ligament. Autopsy study of sphincter mechanism. *Ann Surg* 1966; 164 (10): 643-652.
- Dunn AA, Som ML, Schatzki R, Amendola FH:** Symposium and panel discussion: the lower esophagus. *N Y State J Med* 1961; 61: 3823-3843.
- Som ML:** Endoscopy in diagnosis and treatment of diseases of the esophagus. *J Mt Sinai Hosp N Y* 1956; 23: 56-74.
- Sharma P, Dent J, Armstrong D et al.:** The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: The Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131: 1392-1399.
- Lenglinger J, Eisler M, Wrba F:** Update: Histopathology-based definition of gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca* 2008; 40: 165-175.
- Misumi A, Murakami A, Harada K et al.:** Definition of carcinoma of the gastric cardia. *Langenbecks Archiv für Chirurgie* 1989; 374 (4): 221-226.
- Takubo K, Nixon JM, Jass JR:** Ducts of esophageal glands proper and Paneth cells in Barrett's esophagus: frequency in biopsy specimen. *Pathology* 1995; 27: 315-317.
- Shimoda T, Nakishi Y, Saka M et al.:** The recent advances and concept of Barrett's esophagus. *J to Cho, Stomach and Intestine* 2004; 39: 1211-1222.
- Amano Y, Ishimura N, Furuta K et al.:** Which landmark results in a more consistent diagnosis of Barrett's esophagus, the gastric folds or the palisade vessels? *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 206-211.
- Ishimura N, Amano Y, Kinoshita Y:** Endoscopic definition of esophagogastric junction for diagnosis of Barrett's esophagus: importance of systematic education and training. *Dig Endosc* 2009; 21: 213-218.
- Takubo K, Vieth M, Aida J et al.:** Differences in the definitions used for esophageal and gastric diseases in different countries. *Digestion* 2009; 80: 248-257.
- Vianna A, Hayes PC, Moscoso G et al.:** Normal venous circulation of the gastroesophageal junction. A route to understanding varices. *Gastroenterology* 1987; 93: 876-889.
- Japan Esophageal Society:** Japanese classification of esophageal cancer, 10th edition: Part I. *Esophagus* 2009; 6: 1-26.
- Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ et al.:** Specialized intestinal metaplasia, dysplasia and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999; 116: 277-285.
- Johnston MH, Hammond AS, Laskin W, Jones DM:** The prevalence and clinical characteristics of short segments of specialized intestinal metaplasia in the distal esophagus on routine endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1507-1511.
- Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G:** Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002; 123: 461-467.
- Rex DK, Cummings OW, Shaw M et al.:** Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology* 2003; 125: 1670-1677.
- Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T et al.:** Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005; 129: 1825-1831.
- Ward EM, Wolfsen HC, Achem SROV et al.:** Barrett's esophagus in common in older men and women undergoing screening colonoscopy regardless of reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 12-17.
- de Nardi FG, Riddell RH:** Esophagus. In: Sternberg SS. (ed.): *Histology for Pathologists*. Lippincott Raven, Philadelphia, 1997.
- Chandrasoma PT, Der R, Ma Y et al.:** Histology of the gastroesophageal junction: an autopsy study. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 402-409.
- Chandrasoma PT, Makarewicz K, Wickramasinghe K et al.:** A proposal for a new validated histological definition of the gastroesophageal junction. *Hum Pathol* 2006; 37: 40-47.
- Chandrasoma PT, Wickramasinghe K, Ma Y, DeMeester T:** Adenocarcinomas of the distal esophagus and "gastric cardia" are predominantly esophageal carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 569-575.
- Kilgore SP, Ormsby AH, Gramlich TL et al.:** The gastric cardia: Fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 921-924.
- Glickman JN, Fox V, Antonioli DA et al.:** Morphology of the cardia and significance of carditis in pediatric patients. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1032-1039.
- Derday JJ, Bergwerk A, Cohen H et al.:** The gastric cardia: to be or not to be? *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 499-504.
- De Hertogh G, van Eyken P, Ectors N et al.:** On the existence and location of cardiac mucosa: an autopsy study in embryos, fetuses and infants. *Gut* 2003; 52: 791-796.
- Sarbia M, Donner A, Gabbert HE:** Histopathology of the gastroesophageal junction: a study on 36 operation specimen. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(9): 1207-1212.
- Ellis FH:** Esophagogastrectomy for carcinoma: technical considerations based on anatomic location of the lesion. *Surg Clin North Am* 1980; 60: 265-279.
- Ellis FH, Maggs PR:** Surgery for carcinoma of the lower esophagus and cardia. *World J Surg* 1981; 5: 527-533.
- Ellis FH, Gibb SP, Watkins E:** Limited esophagogastrectomy for carcinoma of the cardia: indications, technique and results. *Ann Surg* 1988; 208: 354-360.
- Dolan K, Sutton R, Walker SJ, Morris A et al.:** New classification of oesophageal and gastric carcinomas derived from changing patterns in epidemiology. *Br J Cancer* 1999; 80(5/6): 834-843.
- Japanese Gastric Cancer Association:** Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14: 101-112.
- Japanese Gastric Cancer Association:** Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011; 14: 113-123.
- Sobin LH, Wittekind C (eds.):** TNM classification of malignant tumours (6th ed.). *John Wiley & Sons*, New Jersey, 2002.
- Wittekind C, Henson DE, Hutter RVP et al.:** TNM Supplement: a commentary on uniform use (2nd ed.). *Wiley*, New York, 2001.
- Sobin LH, Compton CC:** TNM, 7th edition: What's new, what's changed. *Cancer* 2010; 116(22): 5336-5339.

49. Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK et al.: Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: an 8th edition staging primer. *J Thorac Oncol* 2017; 12(1): 36–42.

50. Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W: Kardiakarzinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation. *Chirurgia* 1987; 58: 25–34.

51. Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000; 232: 353–361.

52. Hölscher AH, Bollschweiler E, Siewert JR: Carcinoma of the gastric cardia. *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae* 1995; 84: 185–192.

53. Hölscher AH: Adenocarcinoma of the cardia. In: Patterson A, Pearson G, Cooper JD et al. (eds.): *Pearson's esophageal surgery* (3rd ed.). Elsevier, Philadelphia, 2008

54. Siewert JR, Stein HJ: Classification of carcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85: 1457–1459.

55. Hamilton SR, Aaltonen LA (eds.): World Health Organization classification of tumours: Tumours of the digestive system. *IARC Press*, Lyon, 2000: 9–67.

56. Wang HH, Antonioli DA, Goldman H: Comparative features of esophageal and gastric adenocarcinomas: recent changes in type and frequency. *Hum Pathol* 1986; 17: 482–487.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

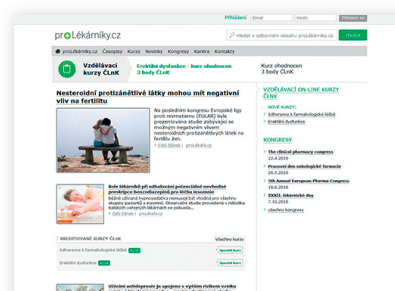
doc. MUDr. Petr Lochman, Ph.D.

Chirurgická klinika LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
Tel.: 495 833 382
e-mail: lochmpet@seznam.cz

pr  Lékárníky.cz

- + on-line vzdělávání lékárníků a farmaceutů
- + kurzy ohodnoceny body ČLnK
- + registrace a celý vstup je zdarma

Více na www.prolekarniky.cz/kreditovane-kurzy



Informace a kontakt:

Andrea Opletalová
info@prolekarniky.cz
MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Hereditární formy karcinomu prsu: genetická etiologie a současné možnosti prevence a chirurgické léčby

^{1,3}Alena Puchmajerová, ²Jannis Tornikidis, ²Lubor Mrňa, ¹Markéta Havlovicová, ¹Markéta Vlčková, ¹Jana Chrudimská, ¹Milan Macek jr., ²Jiří Hoch

¹Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

³GENNET, s. r. o., Praha

Čas. Lék. čes. 2018; 157: 90–95

SOUHRN

Nádorová onemocnění jsou po nemocech kardiovaskulárních druhou nejčastější příčinou úmrtí v naší populaci; v průběhu života jimi onemocní každý třetí jedinec. Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným nádorem u žen. Celoživotní kumulativní riziko onemocnění karcinomem prsu u ženy do 75 let věku je v ČR kolem 8 %. V 70–75 % případů jde o sporadické karcinomy prsu, u 5–10 % žen je příčinou hereditární karcinom prsu v rámci některého ze syndromů dědičné nádorové predispozice.

Radikální odstranění prsní žlázy je nejúčinnější prevencí vzniku nádoru prsu u BRCA-positivních žen s vysokým genetickým rizikem. Uvádíme 37 BRCA-positivních pacientek, které podstoupily profylaktickou bilaterální mastektomii a jejichž průměrný věk činil 46,5 roku. Kosmetické důsledky této radikální operace lze řešit řadou rekonstrukčních výkonů.

KLÍČOVÁ SLOVA

karcinom prsu, dědičnost, *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, chirurgické řešení

SUMMARY

Puchmajerová A, Tornikidis J, Mrňa L, Havlovicová M, Vlčková M, Chrudimská J, Macek M jr, Hoch J. Hereditary breast cancer: genetic etiology and current possibilities of prevention and surgical treatment

Cancer is the second most common cause of death in our population just after cardiovascular diseases, since each third individual will become affected by it during their lifetime. Breast cancer is the most common malignancy in women. The lifetime cumulative risk of breast cancer in women under the age of 75 is around 8 % according to Czech statistics. In 70–75 % of all individuals sporadic breast carcinomas are found, with 5–10 % of all women suffer from the hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) syndrome.

Radical, bilateral, removal of the mammary gland is the most effective prevention of breast cancer in BRCA positive women. We present a summary of 37 BRCA positive Czech patients who underwent prophylactic bilateral mastectomy and whose mean age was 46.5 years. Surgical solution is currently the only effective therapeutic way to prevent breast cancer in BRCA positive women with high genetic risk. The cosmetic consequences of this radical surgery can be solved through many reconstruction tasks.

KEYWORDS

breast cancer, inheritance, *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, surgical solutions

ÚVOD

Přibližně 5–10 % všech nádorových onemocnění, včetně karcinomů prsu, vzniká v rámci některého ze syndromů s dědičnou nádorovou predispozicí. Dědičnost je téměř u všech těchto syndromů autosomálně dominantní, kdy je z generace na generaci předávána patogenní varianta (dříve také nazývána mutace) některého genu, nejčastěji tumor supresorového genu. Tato predisponující mutace je u přenašečů přítomna ve všech jeho somatických buňkách. V cílové tkáni poté stačí druhá (tj. somatická) mutace nebo eliminace druhé zdravé alely daného genu, aby byl zahájen mnohastupňový proces, na jehož konci je rozvoj maligního onemocnění. Hereditární malignity odlišují od sporadických tumorů nižší věk pro vznik nádorů, časté bilaterální nádory v párových orgánech, nádorové duplicity, výskyt stejných typů nádorů nebo specifických typů nádorů podle nádorové predispozice u příbuzných I. a II. stupně.

Nejčastějším syndromem hereditární nádorové predispozice je syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovaria (HBOC – *hereditary breast and ovarian cancer*), vznikající v důsledku mutací genů *BRCA1* nebo *BRCA2*. Zárodečné mutace těchto genů objasní přibližně 20 % všech familiárních forem HBOC.

V této souvislosti je potřeba zdůraznit, že HBOC se vyskytuje též v rámci některých dalších dědičných syndromů s predispozicí k nádorovému onemocnění vznikajících v souvislosti s mutací některého z dalších vysoce penetrantních genů. Patří sem Liúv-Fraumeniho syndrom (LFS; MIM: 151623), Peutzův-Jeghersův syndrom (PJS; MIM: 175200), Cowdenův syndrom (CS; MIM: 158350), syndrom hereditárního difuzního karcinomu žaludku (HDGC; MIM: 137215) s mutacemi příslušných genů (*TP53*, *STK11*, *PTEN*, *CDH1*). Mutace těchto genů objasní přibližně 1 % familiárních karcinomů prsu. Za malou část familiárních případů odpovídají i některé další geny se středně zvýšeným rizikem HBOC jako například *CHEK2*, *ATM*, *PALB2*, *BRIP1* nebo *RAD51C* (1, 2). Na rozdíl od genů s vysokým rizikem HBOC (a jiných nádorových onemocnění) nejsou pro přenašeče mutací v těchto genech vytvořeny specifické screeningové protokoly a doporučení. Schémata sledování pacientů se proto v těchto případech většinou stanovují individuálně podle míry rizika onemocnění.

S rozvojem dalších diagnostických možností, především sekvenování nové generace (NGS – *next generation sequencing*), umožňujících vyšetření celých panelů genů najednou, či

dokonce osekvenování celého exomu (WES - *whole exome sequencing*), se předpokládá, že se v budoucnu spektrum dalších predispozičních genů s různě vyjádřenou penetrancí a expresivitou dále rozšíří (1, 3). Pacientky s prokázaným HBOC se léčí podle standardního protokolu multidisciplinárního týmu. Léčebné postupy (např. rozsah provedené mastektomie) souvisejí s výsledkem genetického vyšetření. Zvláštní pozornost vyžadují zejména pacientky s prokázanou mutací některého z vysoce penetrantních genů, především BRCA1, BRCA2 a TP53.

V současné době probíhají studie, které zkoumají účinek inhibitorů PARP u pacientek s HBOC s prokázanou mutací genů BRCA1 a BRCA2. U BRCA-pozitivních pacientek s karcinomem ovaria se za určitých předem definovaných okolností inhibitory PARP v léčbě již využívají. Z tohoto důvodu je vhodné u vysoce rizikových pacientek provést molekulárně genetické vyšetření na přítomnost mutace v genech BRCA1 a BRCA2, případně v dalších vysoce či středně penetrantních genech, k určení vhodnosti indikace inhibitorů PARP u pacientek citlivých na platinu (4-6).

Vyšetření zárodečné mutace v uvedených genech se provádí z DNA izolované z periferní krve. Molekulárně genetické vyšetření je optimálně zahajováno u osoby, která se již s karcinomem prsu nebo ovaria léčila, nejlépe u ženy s nejbližším výskytem nádoru. V případě, že taková žena není k dispozici, je možné toto vyšetření zahájit u zdravé osoby, příbuzné I. stupně ženy zemřelé na Ca prsu nebo ovaria, za předpokladu, že z genealogie vyplývá vysoké riziko a že v rodině velmi pravděpodobně jde o dědičnou dispozici k HBOC. Pokud je v rodině prokázána zárodečná mutace některého z vysoce penetrantních rizikových genů, je možné doporučit provedení molekulárně genetického vyšetření i u přímých příbuzných pozitivně testovaného jedince k tomu, aby jim mohla být poskytnuta vhodná péče zahrnující jak preventivní sledování, tak v indikovaných případech i profylaktickou mastektomii s následnou plastickou operací prsou.

Testovaný jedinec musí být vždy plně informován klinickým genetikem o přínosu molekulárně genetického vyšetření i o jeho možných negativních dopadech a podepisuje

odpovídající informovaný souhlas dle doporučení Společnosti lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP.

HEREDITÁRNÍ SYNDROM NÁDORU PRSU A OVARIÍ

Zárodečné mutace genů BRCA1 a BRCA2 významně zvyšují riziko vzniku různých malignit, především HBOC, ale i jiných solidních nádorů. Celoživotní riziko je u nosiček mutací obou BRCA genů od 40 do 85 %. Do 40 let věku onemocní karcinomem prsu 19 % nosiček mutace genu BRCA1 a 12 % nosiček mutace genu BRCA2. Riziko kontralaterálního karcinomu prsu činí cca 40-60 %. Mužští nosiči mutace genu BRCA1 mají celoživotní riziko karcinomu prsu cca 1,2 %. Rovněž muži s mutací genu BRCA2 mají toto riziko cca 8 %. U nosiček mutace genu BRCA1 dosahuje kumulativní riziko karcinomu ovaria 39-65 %, u nosiček mutace genu BRCA2 11-37 % (1, 7-9).

Kromě těchto dvou dominujících malignit v rámci syndromu HBOC mají přenašeči mutace v těchto genech zvýšené riziko i dalších solidních nádorů (např. kolorekta, prostaty, pankreatu, žlučových cest, maligního melanomu) (7, 9-11).

Karcinomy prsu u nosiček mutace genu BRCA1 jsou histopatologicky většinou nezralé, tzv. *high grade*, vysoce proliferativní, tzv. *triple-negativní* (biomarkery TNBC-, ER-, PR-, HER2-). U 10 % BRCA1-pozitivních žen se jedná o medulární karcinomy prsu, které jsou často také triple negativní. Naproti tomu BRCA2-pozitivní karcinomy prsu jsou sporadicky nezralé, většinou s expresí estrogenových a progesteronových receptorů, fenotypově podobné karcinomům bez průkazu mutace v genech BRCA1 nebo BRCA2 (7, 12).

Molekulárně genetické vyšetření genů zárodečných mutací genů BRCA1/2 indikuje vždy lékař se specializovanou způsobilostí v lékařské genetice (tj. klinický genetik) na základě genetické konzultace, rozboru osobní a rodinné anamnézy, sestavení podrobné třígenerační genealogie, spolu se zhodnocením výsledků histologických a imunohistochemických vyšetření vzorků nádorů a s využitím aktuálních kritérií testování. V současné době jsou v České republice platná kritéria publikovaná v supplementu časopisu *Klinická onkologie* v lednu 2016 (tab. 1) (1, 13).

Tab. 1 Modifikovaná indikační kritéria testování genů BRCA

(dle: NCCN, *National Comprehensive Cancer Guidelines, 2015*, schválené Společností lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP)

Sporadické formy	<ul style="list-style-type: none"> • Epitelový karcinom ovaria/tuby/primární peritoneální karcinom v jakémkoliv věku • Triple-negativní karcinom prsu (TNBC, receptory ER-, PR-, HER2-negativní) do 60 let, medulární karcinom prsu se téměř vždy shoduje s TNBC • Unilaterální karcinom prsu do 45 let (do 50 let, pokud není vůbec známá rodinná anamnéza) • Dva samostatné primární karcinomy prsu, první do 50 nebo oba do 60 let (bilaterální či ipsilaterální /synchronní či metachronní) • Duplicita karcinomu prsu a slinivky v jakémkoliv věku • Karcinom prsu u muže v jakémkoliv věku
Familiární formy	<p>Karcinom ovaria, tuby nebo primární peritoneální v rodinné anamnéze je vždy indikací k testování</p> <p>3 příbuzní:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alespoň tři přímí příbuzní (včetně probandky) s karcinomem prsu v jakémkoliv věku <p>2 příbuzní:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 přímé příbuzné (včetně probandky) s karcinomem prsu, alespoň jedna diagnostikovaná ve věku < 50 let, nebo obě do 60 let (empirické riziko karcinomu prsu je pro přímé příbuzné > 20 %, tj. vysoké, a doporučujeme MRI prsou) • Probandka s karcinomem prsu do 50 let s přímým příbuzným s nádorem spojeným s HBOC (především karcinom slinivky, prostaty) <p>Prediktivní testování:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Známé familiární mutace u příbuzných od 18 let věku

Tab. 2 Doporučené schéma sledování žen s pozitivní RA Ca prsu (v rodinách, kde nebyla prokázána mutace genů *BRCA1/2* nebo nebylo provedeno molekulárně genetické vyšetření)

Ženy s rizikem vzniku Ca prsu do 10 % (nízké riziko)	<ul style="list-style-type: none"> • Běžný populační screening: • Samovyšetření prsů 1× měsíčně • Od 45 let mamografie 1× za 2 roky, v případě pozitivní RA je vhodné začít se sledováním o 10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt Ca prsu v rodině (nejpozději ve 45 letech) • Další preventivní onkologická opatření doporučovaná pro populaci, eventuálně podle výskytu dalších nádorových onemocnění v RA
Ženy s rizikem vzniku Ca prsu 10–20 % (střední riziko)	<ul style="list-style-type: none"> • Samovyšetření prsů 1× měsíčně • Klinické vyšetření prsů 1× ročně, začít o 10 let dříve než byl nejčasnější výskyt Ca prsu v rodině • UZ prsu nebo mamografie 1× ročně (metoda podle charakteru prsní žlázy), začátek o 10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt Ca prsu v rodině, nejpozději od 40 let • Další preventivní onkologická opatření doporučovaná pro populaci, eventuálně podle výskytu dalších nádorových onemocnění v RA
Ženy s rizikem vzniku Ca prsu nad 20 % (vysoké riziko)	<ul style="list-style-type: none"> • Samovyšetření prsů 1× měsíčně • Klinické vyšetření 1× za půl roku od 25 let nebo o 10 let dříve, než byl věk nejmladší příbuzné s Ca prsu • Vyšetření prsů pomocí zobrazovacích metod 2× ročně od 25 let nebo o 10 let dříve, než je nejčasnější výskyt Ca prsu v rodině (střídavě MRI a UZ), ve 30 letech jedna mamografie (MG) k vyloučení mikrokalcifikací (jedna šikmá projekce na každý prs) a dále podle charakteru žlázy určení vhodné zobrazovací metody ke sledování

Tab. 3 Preventivní chirurgické výkony u BRCA-pozitivních žen

Profylaktická adnexektomie u BRCA-pozitivních žen
Optimálně ve věku 35–40 let, je-li nosičství mutace prokázáno ve vyšším věku, zvážit vhodnost současně provedené hysterektomie
U nosiček mutací v genu <i>BRCA2</i> po oboustranné mastektomii lze zvážit provedení profylaktické adnexektomie s hysterektomií nebo bez ní ve věku 45–50 let
Vyšetření adnex dle protokolu SEE-FIM
Redukce rizika Ca ovaria o 96 %, reziduální riziko peritoneálního Ca
Redukce rizika Ca prsu o 53 % (nosičky mutace genu <i>BRCA1</i>), o 72 % (nosičky mutace genu <i>BRCA2</i>)
Profylaktická bilaterální mastektomie (PBM) u BRCA-pozitivních žen
Redukce rizika vzniku Ca prsu minimálně o 90 %, nebyl prokázán jednoznačně benefit v parametru OS (<i>overall survival</i>) – medián celkového přežití.

Podmínkou provedení molekulárně genetického vyšetření je vždy podpis informovaného souhlasu ze strany pacientů, kterému předchází informace klinického genetika o navrhovaném genetickém vyšetření, jeho přínosech jak pro pacienta, tak i pro jeho rodinu a jeho rizicích plynoucích z prokázání pozitivního testu. Klinický genetik informuje pacienta také o tom, že v případě prokázání negativního testu není vyloučena možná dědičnost z důvodu technických omezení použité diagnostické metody, dále o možném psychologickém dopadu vyšetření na pacienta (především v případech pozitivního výsledku testu) a v neposlední řadě i o možném riziku neočekávaných nálezů v souladu s ustanoveními § 28 zákona 373/2011 Sb. v aktuálním znění.

V případě, že je v rodině prokázána mutace některého z genů *BRCA*, je možné navrhnout tzv. prediktivní testování i zdravým osobám v riziku. Jde o cílenou detekci familiární mutace genu *BRCA*, která byla již dříve v rodině prokázána. Vyšetření se provádí po dosažení 18 let věku k vyloučení nebo potvrzení rizika onemocnění. Pokud při prediktivním vyšetření není u testované ženy prokázána familiární mutace genu *BRCA*, empirické riziko karcinomu prsu se nerovná populačnímu riziku, ale zůstává asi dvojnásobné z důvodu možných společných modifikujících genů (14). Proto by ženy negativně testované na přítomnost familiární mutace genů *BRCA* měly být sledovány jako osoby se středním rizikem nádoru prsu dle rodinné anamnézy. S vyšším empirickým

rizikem karcinomu prsu je nutné počítat také v rodinách, kde nebyla mutace žádného z genů *BRCA* prokázána, a to z důvodu možné jiné genetické etiologie nádorového onemocnění. K vyčíslení tohoto rizika jsou nejčastěji používány tzv. Clausovy tabulky využívající údaje z genealogie (počet příbuzných s Ca prsu, jejich věk a koeficient příbuznosti s posuzovanou) (15). V případě zvýšeného rizika je těmto ženám doporučováno preventivní sledování, vždy s ohledem na míru zvýšeného rizika karcinomu prsu (tab. 2). V případě vysokého rizika se může žena rozhodnout ohledně podstoupení preventivní operace (tab. 3).

PROFLAKTICKÁ MASTĚKTOMIE A REKONSTRUKCE PRSŮ

Bylo prokázáno, že profylaktická mastektomie redukuje u BRCA-pozitivních žen riziko vzniku karcinomu prsu až o 90 %, povahou patří výkon do kategorie tzv. riziko redukujících operací (21). Pozornost, která se na profylaktickou mastektomii soustředila během posledních let, má více příčin – důvodné obavy z nádoru, medializaci, která přinesla odvahu o problému mluvit, a možnosti kvalitní rekonstrukce prsu umožňující zmírnit nebo zcela eliminovat důsledky operace a významně zlepšit kvalitu života. Všechny tyto momenty při rozhodování o profylaktické mastektomii jsou důležité také s ohledem na věk pacientek, protože HBOC se

týká i mladších žen. Na rozdíl od profylaktické bilaterální salpingo-ooforektomie, kterou je na místě provést ve věku 40–45 let, tzn. po ukončení plánované reprodukce, profylaktickou mastektomií lze provést kdykoliv.

K dispozici jsou tři typy výkonů: prostá mastektomie, subkutánní mastektomie a totální glandulární excize. Při prosté (totální) mastektomii se odstraní celá prsní žláza a část kůže s dvorcem a bradavkou, při subkutánní mastektomii se odstraňuje pouze prsní žláza, ale kůže prsu a dvorec s bradavkou zůstanou zachovány. Modifikací obou druhů výkonů může být modelace. Novější variantou je totální glandulární excize, při které se odstraní prsní žláza s bradavkou, ale zachová se dvorec. Prostá mastektomie je na místě u žen, u nichž se z jakéhokoli důvodu neplánuje rekonstrukce.

Rekonstrukce prsů se v současnosti provádí pomocí implantátu, implantátu a autologní tkáně nebo plastikou z břišního laloku. Vložení implantátu je nejjednodušším způsobem rekonstrukce prsu, kterou lze provést především po subkutánní mastektomii. Implantát se umísťuje pod velký prsní sval, výkon je vhodný u žen s menšími nebo středně velkými prsy. Další výkony využívají autologní tkáň, kterou může být epigastrický fasciokutánní lalok, muskulokutánní lalok z *musculus latissimus dorsi*, muskulofasciální lalok ze šikmého nebo přímého břišního svalu nebo posuvný břišní lalok. Lalokové plastiky se provádějí jako transverzální muskulokutánní lalok z *musculus rectus abdominis* (TRAM), jako TRAM volný či na stopce nebo jako perforátorový lalok s epigastrickým cévním svazkem.

Rekonstrukce prsů se provádí většinou současně s profylaktickou mastektomií, tzn. jako okamžitá rekonstrukce. Alternativou je „odložená“ okamžitá rekonstrukce, která se provádí do měsíce po mastektomii. Důvodem k odložení rekonstrukce může být pochybnost o nálezů v prsu a je potřeba vyčkat do definitivního histopatologického vyšetření.

Optimálním výsledkem profylaktické mastektomie je z chirurgického a onkologického hlediska potvrzení, že v resektátu nebyl histopatologicky nalezen nádor. U pacientek, u nichž je nově zjištěn karcinom, nebo u těch, které operaci pro karcinom prsu podstoupily a je u nich plánována rekonstrukce, může informace o pozitivním nálezů BRCA ovlivnit způsob jejich léčby. Prokáže-li se mutace některého z genů BRCA, měla by být provedena oboustranná mastektomie. Výkon menšího rozsahu doplněný radioterapií je nevhodný, jednak pro riziko multifokálního karcinomu prsu, jednak pro nevhodnost radioterapie u BRCA-pozitivních žen. U pacientek, které jsou již po jednostranné mastektomii pro karcinom prsu a je u nich plánovaná rekonstrukce, se doporučuje provedení profylaktické mastektomie zdravé prsní žlázy s následnou rekonstrukcí obou prsů.

Konečně využití jakékoli léčebné modalit u HBOC (včetně rekonstrukce) má být předem předmětem jednání mezioborového týmu.

SCREENINGOVÝ PROGRAM BRCA-POZITIVNÍCH ŽEN

Screeningový program BRCA-pozitivních žen je zaměřen především na časnou detekci karcinomu prsu a začíná cca v 25 letech jejich věku. Zahrnuje mamologické vyšetření každých 6 měsíců a vyšetření zobrazovacími metodami (např. mamografií, ultrazvukem a podmíněně také magnetickou rezonancí) (7, 16–18) (tab. 4). Kromě preventivního sledování prsou u žen se u obou pohlaví doporučuje další screeningový

program k časné detekci i jiných solidních nádorů (tab. 5). Pro specificky mužské solidní nádory je screeningový program shrnut v tab. 6.

U žen s prokázanou mutací některého z genů BRCA je nutné počítat i s významným rizikem karcinomu ovaria, salpingu a peritonea. Nejčastějším histotypem ovariálního nádoru je *high grade* serózní typ. Prognóza karcinomu ovaria je velmi nepříznivá především kvůli nemožnosti časné detekce nádoru. Symptomatologie časných stadií ovariálního karcinomu chybí a nádory ovaria rychle a agresivně rostou (19). Dispenzární gynekologická péče u BRCA-pozitivních pacientek zahrnuje především gynekologický ultrazvuk a vyšetření biomarkeru CA125 ve specializovaném onkogynekologickém centru každých 4–6 měsíců, přičemž toto sledování je zahájováno již kolem 20. roku života pacientky.

Tento screeningový program však není dostatečně efektivní a jako jediná možnost snížení mortality v důsledku karcinomu ovaria u BRCA-pozitivních žen se jeví profylaktická operace. Ta se provádí optimálně ve věku 35–40 let po ukončení reprodukce. Standardem je také současné provedení hysterektomie s bilaterální salpingooforektomií (19).

Adnexa je nutné vyšetřit podle protokolu SEE-FIM (*Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated end*), a proto by tato operace měla být provedena na pracovišti, které je schopno zajistit řádné histologické vyšetření odstraněných adnex. Kromě minimalizace rizika karcinomu adnex a peritonea tato operace sníží i riziko karcinomu prsu asi o polovinu. Vyjma profylaktické adnexektomie, která významně snižuje riziko morbidit a mortality v důsledku karcinomu ovaria u BRCA-pozitivních žen, je u pacientek s prokázanou mutací genů BRCA1/2 ke zvažování i profylaktická mastektomie (7, 20). Provedení preventivní bilaterální mastektomie má předcházet konzultace v multidisciplinárním týmu s cílem diskutovat rizika a benefity operačního řešení včetně možnosti rekonstrukčních výkonů (7). Profylaktická mastektomie by měla být prováděna na pracovišti schopném zajistit veškeré léčebné modalit a vyšetření.

U pacientek, u kterých je nově zjištěn karcinom prsu, nebo u těch, které již jsou po mastektomii pro karcinom prsu, je u nich plánována rekonstrukční plastická operace prsu a splňují kritéria molekulárně genetického vyšetření genů BRCA, může informace o pozitivním nálezů genu BRCA významně ovlivnit způsob jejich léčby. Pokud je u nich v blízké době plánována operace, je vhodné u nich ve statimovém režimu provést molekulárně genetické vyšetření genů BRCA (1).

NAŠE DOSAVADNÍ ZKUŠENOSTI S CHIRURGICKOU INTERVENČÍ U BRCA-POZITIVNÍCH ŽEN

V letech 2012–2016 byla na Chirurgické klinice 2. LF UK a FN Motol v Praze provedena profylaktická mastektomie 37 pacientkám s pozitivitou genu BRCA, z nich 27 bylo BRCA1-pozitivních a 10 BRCA2-pozitivních. Průměrný věk pacientek činil 46,5 roku, medián věku 45 roků, nejmladší pacientka byla ve věku 26 let a nejstarší 66 let.

Jako profylaktická operace byla u 4 z nich zvolena mastektomie, u 13 subkutánní mastektomie a u 20 kůži šetřící mastektomie. U 2 pacientek byl po operaci histopatologickým vyšetřením v resektátu nalezen invazivní ductální karcinom. Rekonstrukci prsu předem odmítly 4 pacientky, kterým byla proto provedena prostá mastektomie. Všem ostatním operovaným byly provedeny rekonstrukce prsou. Po rekonstrukci

Tab. 4 Doporučené schéma sledování žen s mutací genů *BRCA1*, *BRCA2* k časně detekci Ca prsu

Zdravé nosičky mutace genů <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Samovyšetření prsou od 18 let • Klinické vyšetření 1× za půl roku od 25 let věku nebo o 10 let dříve, než byl věk nejmladší příbuzné s Ca prsu • Ve 25 a 30 letech jedna mamografie (MG) k vyloučení mikrokalcifikací (jedna šikmá projekce na každý prs) • 25–29 let: MRI a UZ střídavě po 6 měsících, v případě velmi časného výskytu Ca prsu v rodině je sledování zahájeno o 10 let dříve, než byl věk nejmladší příbuzné v rodině léčené s Ca prsu • 30–65 let: MRI a MG střídavě po 6 měsících, UZ se využívá jako doplňující metoda po předchozí MRI či MG • MRI prsou se provádí mezi 7. a 17. dnem menstruačního cyklu, nelze použít v době laktace, neměla by být používána v I. trimestru gravidity • 65 let a starší: MG a UZ střídavě po 6 měsících (individuálně podle zdravotního stavu pacientky)
Pacientky s jednostranným karcinomem prsu po léčbě s mutací genů <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sledování stejně jako u zdravých nosiček (viz výše)

Tab. 5 Doporučené schéma sledování pro muže a ženy s mutací genů *BRCA1*, *BRCA2*

Screening karcinomu pankreatu	U nosičů mutace genu <i>BRCA2</i> s pozitivní RA Ca pankreatu zvážení screeningu pomocí endosonografie pankreatu (EUS) 1× ročně od 50 let věku nebo o 10 let dříve, než onemocní nejmladší člen rodiny karcinomem pankreatu
Screening maligního melanomu	Kožní a oční vyšetření 1× ročně, screening individuálně podle výskytu maligního melanomu v rodině
Screening CRC	Od 45 let test na okultní krvácení 1× ročně, kolonoskopie 1× za 3–5 let

Tab. 6 Doporučené schéma sledování pro muže s mutací genů *BRCA1*, *BRCA2*

Screening karcinomu prsu	Samovyšetření prsou 1× měsíčně od 35 let
Screening karcinomu prostaty	Urologické vyšetření včetně PSA 1× ročně od 40 let

je vhodné prsa sledovat radiodiagnostickými metodami i nadále (tab. 4) z důvodu reziduálního rizika.

ZÁVĚR

Malignitou onemocní každý třetí jedinec v populaci, nádorová onemocnění představují druhou nejčastější příčinu úmrtí. Nejčastějším nádorem u žen je karcinom prsu, kumulativní riziko jeho výskytu v České republice je uváděno kolem 8 %. Nejčastěji se jedná o sporadické karcinomy ve vyšším věku. Dědičné karcinomy prsu nejčastěji vznikají v souvislosti s mutacemi některého z genů *BRCA*. S karcinomem prsu jsou ale spojeny i další vysoce penetrantní geny, které jsou příčinou vzniku přibližně 1 % familiárních karcinomů prsu.

Indikace k molekulárně genetickému vyšetření patří do rukou zkušeného klinického genetika, který rozhodne kdy toto vyšetření v rodině provést, vyhodnotí výsledky molekulárně genetického vyšetření a na základě mezinárodních doporučení navrhne cílená preventivní opatření pro pacienta a jeho rodinu. Příkladem je využití inhibitorů PARP u *BRCA*-pozitivních pacientek s HBOC a ovlivnění rozsahu chirurgického výkonu u nemocných s diagnostikovaným karcinomem prsu. Multioborová spolupráce onkologů, chirurgů, gynekologů, klinických genetiků a psychologů je nutným předpokladem pro kvalitní léčbu.

Všichni spoluautoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Podpořeno granty IP00064203/6003, CZ.2.16/3.1.00/24022, CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001634 a LM2015091.

Seznam zkratk

Ca	karcinom
CRC	kolorektální karcinom
BRCA	<i>breast cancer susceptibility gene</i>
HBOC	<i>hereditary breast and ovarian cancer</i> , hereditární karcinom prsu a ovarií
MG	mamografie, mamograf
MRI	magnetická rezonance
NGS	<i>next generation sequencing</i> , sekvenování další generace
PARP	<i>poly adp ribose polymerase</i> , polymeráza polyADP ribózy
PBM	profylaktická bilaterální mastektomie
PSA	prostatický specifický antigen
RA	rodinná anamnéza
SEE-FIM	<i>sectioning and extensively examining the fimbriated end</i>
TRAM	transverzální muskulokutánní lalok
UZ	ultrazvuk
WES	<i>whole exome sequencing</i> , sekvenování exomu

Literatura

1. Foretová L, Macháčková E, Palácová M et al. Doporučení rozšíření indikačních kritérií ke genetickému testování mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2* u hereditárního syndromu nádorů prsu a ovarií. *Klinická onkologie* 2016; 29 (Suppl. 1): S9–C13.
2. Kapoor NS, Curcio LD, Blakemore CA et al. Multigene panel testing detects equal rates of pathogenic *BRCA1/2* mutations and has a higher diagnostic yield compared to limited *BRCA1/2* analysis alone in patients at risk for hereditary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(10): 3282–3288.
3. Gracia-Aznaves FJ, Fernandez V, Pita G et al. Whole exome sequencing suggests much of non-*BRCA1/BRCA2* familial breast cancer is due to moderate and low penetrance susceptibility alleles. *PLoS One* 2013; 8(2): e55681.
4. Matulonis UA, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a *BRCA* mutation: Overall survival adjusted for postprogression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy. *Cancer* 2016; 122(12): 1844–1852.
5. Ledermann JA, Harter P, Gourley C et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(11): 1579–1589.
6. Reinbolt RE, Hays JL. The role of PARP inhibitors in the treatment of gynecologic malignancies. *Front Oncol* 2013; 3: 237.
7. Petráková K, Palácová M, Schneiderová M, Standara M. Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií. *Klinická onkologie* 2016; 29(Suppl.): S14–S21.
8. Mavaddat N, Peock S, Frost D et al. Cancer risks for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(11): 812–822.
9. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. *BRCA1*- and *BRCA2*-associated hereditary breast and ovarian cancer. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA (eds.). *GeneReviews*. University of Washington, Seattle, 1993–2018.
10. Mersch J, Jackson MA, Park M et al. Cancers associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations other than breast and ovarian. *Cancer* 2015; 121(14): 269–275.
11. Moran A, O'Hara C, Khan S et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *Fam Cancer* 2012; 11(2): 235–242.
12. Tun NM, Villani G, Ong K et al. Risk of having *BRCA1* mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Clin Genet* 2014; 85(1): 43–48.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines, version 2.2017. *BRCA*-related breast and/or ovarian cancer syndrome. Dostupné na: www.nccn.org/professionals/physician_gls/ft_guidelines.asp
14. Smith A, Moran A, Boyd MC et al. Phenocopies in *BRCA1* and *BRCA2* families: evidence for modifier genes and implications for screening. *J Med Genet* 2007; 44: 10–15.
15. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Odhad rizika nádoru. Dostupné na: www.linkos.cz/geneticka-rizika-vzniku-nadoru/odhad-rizika-nadoru
16. Lowry KP, Lee JM, Kong CY et al. Annual screening strategies in *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers: a comparative effectiveness analysis. *Cancer* 2012; 118(8): 2021–2030.
17. Bick U. Intensified surveillance for early detection of breast cancer in high-risk patients. *Breast Care* 2015; 10(1): 13–20.
18. Phi XA, Houssami N, Obdeijn M et al. Magnetic resonance imaging improves breast screening sensitivity in *BRCA* mutation carriers age \geq 50 years: evidence from an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015; 33(4): 349–356.
19. Zikán M. Gynekologická prevence a gynekologické aspekty péče u nosiček mutací genů *BRCA1* a *BRCA2*. *Klinická onkologie* 2016; 29(Suppl.): S22–S30.
20. Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a prospective analysis. *Ann Oncol* 2013; 24(8): 2029–2035.
21. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1633–1637.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Jiří Hoch, DrSc.

Chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol
 V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
 Tel.: 224 434 101
 e-mail: jiri.hoch@fnmotol.cz

Současnost a budoucnost farmakoterapie závažných psychických poruch

Eva Češková

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Čas. Lék. čes. 2018; 157: 96–100

SOUHRN

Přes velký pokrok ve výzkumu CNS stávající léčba hlavně závažných psychických poruch není optimální. V medicíně jsou dvě hlavní metody, jak zlepšit terapii: hledání nových léčebných cílů a optimalizace stávající terapie. Optimalizace zahrnuje nejen užívání praktických nástrojů, jako je terapeutické monitorování léku, ale také důsledné uplatňování obecných principů v klinické praxi. Nové možnosti zahrnují látky ovlivňující jiné než monoaminergní systémy a látky užívané před érou psychofarmak.

U farmakorezistentní deprese jsou nadějná nová multimodální/multifunkční antidepresiva, augmentace novými atypickými antipsychotiky (kariprazin a brexpiprazol) a adjuvantní léčba látkami s protizánětlivými a antiapoptickými vlastnostmi, případně nutraceutiky. V různých fázích klinického zkoušení jsou ketamin, opioidy a psychedelika. Znalosti o dysfunkčních neuronových okruzích (sítích) a neuroplasticitě vedly k vývoji různých nových neuromodulačních technik.

U schizofrenie zůstávají základním kamenem léčby antipsychotika. V popředí zájmu je skupina parciálních agonistů dopaminových receptorů. Vzhledem k závažným důsledkům nedostatečné adherence jsou vyvíjeny nové formy dlouhodobě účinkujících injekčních antipsychotik s možností delšího intervalu aplikace (3měsíční – paliperidon-palmitát). Ve stadiu zkoumání jsou látky jako např. cannabidiol, modulátory glutamátu a agonisté nikotinových receptorů.

KLÍČOVÁ SLOVA

optimalizace léčby, depresivní porucha, schizofrenie, léčba, multimodální/multifunkční antidepresiva, parciální dopaminoví agonisté, modulátory glutamátu, agonisté nikotinových receptorů

SUMMARY

Češková E. Current and future pharmacotherapy of severe psychiatric disorders

Despite of tremendous development in CNS research, current treatment is suboptimal especially in severe mental disorders. In medicine, there are two main methods of improving the health-care provided: seeking new treatment procedures and perfecting (optimizing) the existing ones. Optimization of treatment includes not only practical tools such as therapeutic drug monitoring, but also implementation of general trends into the clinical practice. New pharmacological options include drugs aimed at other than monoaminergic systems and old drugs used before the psychopharmacological era.

In pharmacoresistant depression promising options include switch to new multimodal/multifunctional antidepressants, augmentation with new atypical antipsychotics (cariprazine and brexpiprazole) and adjunctive treatment with anti-inflammatory and anti-apoptotic agents and nutraceuticals. Ketamine, opioids and psychedelics are in different phases of clinical testing. Recent advances in technology and emerging knowledge about the dysfunctional brain circuits and neuroplasticity have led to the development of different new neuromodulation techniques usually used as add-on therapy.

In schizophrenia the cornerstone of the current treatment is still antipsychotic medications. In addition to aripiprazole two new partial dopamine agonists, brexpiprazole and cariprazine are now available. Especially the group of partial dopamine agonists is in the center of interest. Due to severe consequences of partial adherence, new formulations of long-acting injections of the second-generation antipsychotics with longer interval of application have been developed (3-month paliperidone palmitate). New treatment options not yet available include cannabidiol, glutamate modulators and nicotine receptors agonists.

KEYWORDS

optimization of treatment, depressive disorder, schizophrenia, treatment multimodal/multifunctional antidepressants, partial dopamine agonists, glutamate modulators, nicotine receptors agonists

ÚVOD

Psychická onemocnění se stávají závažným zdravotním problémem. Jejich celoživotní prevalence se udává v rozmezí 12,2–48,6 % a představují významnou ekonomickou zátěž (1). V roce 2013 5,4 % roků potenciálně ztracených pro předčasnou mortalitu a neschopnosti (DALYs – *disability-adjusted life years*) a 17,4 % roků v neschopnosti (YLDs – *years lived with disability*)

bylo dáno psychickými poruchami (2). Avšak současná léčba závažných psychických poruch není optimální. V medicíně jsou v podstatě dvě metody, které mohou zlepšit stávající léčbu: hledání nových terapeutických možností a optimalizace stávajících.

OPTIMALIZACE LÉČBY V PSYCHIATRII

Panuje obecná shoda, že preferována by měla být léčba s prokazatelným a měřitelným efektem založeným na důkazech (zakotvená v doporučených postupech diagnostiky a terapie jednotlivých medicínských oborů). Dále by měla být komplexní a individualizovaná (personalizovaná).

Psychiatrie je zatím handicapována absencí objektivních ukazatelů psychických poruch, markerů, nicméně se stále více poukazuje na význam kvantifikace účinnosti jednotlivých postupů s využitím dotazníků a strukturovaných interview dostupných i v digitální/elektronické formě. Z řady různých důvodů jsou psychiatři laxní k začlenění měření efektu a prognózy do své klinické praxe.

Komplexní léčba by kromě psychofarmak a psychosociálních přístupů měla zahrnovat pozitivní zevní (kontextuální) faktory, jako jsou sociální interakce a pravidelná tělesná aktivita. Toto je podporováno informacemi o vzájemné interakci genetických, epigenetických a zevních faktorů (3, 4). Léčba je individualizována dle klinických rysů onemocnění (převažujících příznaků, individuální snášenlivosti a rizikového profilu jedince), pacientových zkušenosti, preferencí a preferencí jeho nejbližších.

Měli bychom se řídit také individuálními farmakokinetickými parametry. Dostupné je terapeutické monitorování léků (TDM - *therapeutic drug monitoring*), které může nejen objektivně sledovat adherenci, ale také odhalit metabolické abnormality jedince a lékové interakce. Nízká adherence je problémem hlavně u dlouhodobé léčby. Nedostačující adherence zvláště u psychotických pacientů (kolem 50 %) má závažné důsledky. Publikované doporučené postupy TDM v psychiatrii ukazují, pro které pacienty a za jakých okolností je TDM nákladově efektivní (5). V blízké budoucnosti pak nepochybně vstoupí do procesu rozhodování o léčbě farmakogenomika (6).

Psychofarmakologická éra začala počátkem 60. let 20. století. Nesmazatelnou stopu zanechala v této oblasti také československá psychofarmakologická škola. V 70. letech byla vyvinuta originální česká psychofarmaka jak ze skupiny antidepresiv (např. prothiaden, který je užíván dodnes), tak antipsychotik (perathiepin). V následujících dekádách se postupně začaly zavádět standardizované metody hodnocení efektu zkoumaných látek a sofistikované statistické analýzy a byly definovány etické principy výzkumu. Vývoj nových psychofarmak se postupně stal drahý, neziskový a došlo k redukci financí a určité stagnaci. Řešení nabízí úzká spolupráce mezi akademickými institucemi a farmaceutickými společnostmi a vícezdrojové financování (7, 8). Československá psychofarmakologická společnost byla jedna z prvních, která vznikla po nástupu psychofarmak a začala pořádat pravidelné psychofarmakologické konference. Letošní v lednu v lázních Jeseníku byla jubilejní, již 60. v pořadí, nejstarší s touto problematikou ve světě.

DEPRESE A NOVÉ MOŽNOSTI JEJÍ LÉČBY

Depresivní porucha je časté onemocnění s celoživotní prevalencí 15 % a roční incidencí přibližně 7 %. Je spojena s významně nižší kvalitou života, ztrátou pracovní produktivity a vysokým rizikem mortality. Kolem dvou třetin léčených nedosáhne plné remise, což je předpoklad k obnovení plného fungování (9). Pokud podání antidepresiv (AD) první volby, nejčastěji serotonergních AD typu SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) není úspěšné, nabízejí se nám nové možnosti.

MULTIMODÁLNÍ ANTIDEPRESIVA

Multimodální antidepresiva mají více mechanismů účinku (inhibice zpětného vychytávání a aktivita na receptorech), což vede k navazujícímu efektu na vzájemně propojené neurotransmiterové systémy. U nás je k dispozici agomelatin a vortioxetin (s preskripčním omezením) a trazodon v nové formě umožňující dávkování 1x denně a zajišťující plazmatickou hladinu v terapeuticky účinném referenčním rozmezí (10).

Rozdíly mezi dostupnými multimodálními AD jsou dány jejich aktivitou na různých receptorových subtypech, což může vysvětlovat jejich specifický účinek na příznaky deprese (např. kognice a úzkost), právě tako jako jejich charakteristický profil nežádoucích účinků. V léčbě farmakorezistentní deprese však dosud jejich účinnost cíleně zkoušena nebyla.

LÁTKY CÍLENÉ NA GLUTAMÁTERGNÍ SYSTÉM

Zatímco v posledních dekádách minulého století byly z neurotransmiterů v popředí zájmu monoaminy, v posledních letech se pozornost obrací ke glutamátergnímu systému. Glutamát je hlavní excitační neurotransmiter CNS. Postsynapticky účinkuje na ionotropních glutamátových receptorech (GluR) a metabotropních s G-proteinem spázaných receptorech (mGluR). Synaptická koncentrace je dále regulována glutamátovým transportérem.

Ketamin je anestetikum s antagonistickou aktivitou na ionotropních glutamátergních receptorech NMDA (N-methyl-D-aspartát). Podle nedávno publikovaného systematického přehledu kontrolovaných, randomizovaných studií má intravenózní subanestetická dávka ketaminu rychlý, ale přechodný antidepresivní efekt, spojený s relativně velkou heterogenitou terapeutické odpovědi (11). V současnosti se vyvíjejí nové formy ketaminu (intranazální esketamin) a selektivní glutamátergní modulátory (rapastinel) (12). Jejich využití v běžné klinické praxi je předmětem diskuse.

OPIOIDY

Antidepresivní potenciál opioidů je znám po staletí, ale jejich schopnost vyvolávat závislost vedla k rychlému přijetí monoaminergních AD bezprostředně poté, co se v 50. letech 20. století stala dostupná. Existuje řada důkazů o dysregulaci endogenního opioidního systému u poruch nálady. V současné době zůstává klinické užití opioidních agonistů jako AD limitováno rizikem rozvoje abúzu a závislosti. Možné řešení představuje kombinace buprenorfinu (parciálního agonisty receptorů μ a κ , užívaného v léčbě závislosti na opiátech) a samidorfanu (antagonisty receptorů μ). Výsledky placeboem kontrolované dvojité slepé studie s touto látkou ukazují, že modulace opioidního systému může představovat nový přístup v léčbě rezistentní deprese (13).

PSYCHEDELIKA

Psychedelické látky, převážně diethylamid kyseliny lysergové (LSD) a psilocybin byly užívány v léčbě psychických poruch před jejich prohibicí koncem 60. let 20. století. Nedávno publikovaný systematický přehled zabývající se klinickými studii s psychedeliky u pacientů se široce definovanou depresí včetně pilotní studie s psilocybinem v kombinaci s podpůrnou psychoterapií léčbou vyzněly pozitivně. Autoři se domnívají, že terapeutický efekt psychedelik lze vysvětlit destabilizací neuronových sítí s následným „resetováním“ (14, 15).

NOVÉ AUGMENTAČNÍ STRATEGIE

Augmentace je přídatná léčba látkami, které nebyly primárně určeny pro léčbu depresivní poruchy. Nejvíce podložena je augmentace SSRI atypickými antipsychotiky (AP). Nedávno bylo spektrum atypických AP užívaných v této indikaci rozšířeno o brexpiprazol (u nás zatím nedostupný), což je nový parciální agonista dopaminu (16).

PŘÍDATNÁ LÉČBA

Z hlediska možných etiopatogenetických faktorů je depresivní porucha velmi heterogenní onemocnění. Dostupné údaje poukazují na přítomnost dysregulace endokrinního systému, poruchy imunity a zánětlivé projevy. Nadějná je augmentace protizánětlivými látkami, nověji antagonisty receptorů IL-1 u depresivních nemocných se zánětlivými ukazateli (vyšší hladiny C-reaktivního proteinu, resp. prozánětlivých interleukinů). Byla definována „zánětlivá“ deprese, charakterizovaná proděláním traumatu v dětství, rezistencí na AD a zvýšenými hladinami interleukinu 1 (17, 18).

Několik přehledů přineslo důkazy o účinnosti a bezpečnosti augmentace nutraceutiky. Tyto látky synergicky zvyšují specifickou aktivitu AD nebo mají řadu přídatných biologických účinků. Všechna nutraceutika jsou obecně dobře tolerována, nejčastějšími nežádoucími účinky jsou příznaky gastrointestinální. Stávající důkazy podporují účinnost S-adenosylmethioninu, methylfolátu, omega-3 nenasycených mastných kyselin a vitamínu D v kombinaci s AD v redukci depresivních příznaků (19).

NEFARMAKOLOGICKÉ POSTUPY

Z nefarmakologických postupů nelze pominout stimulační metody. Elektrokonvulzivní terapie, nejstarší stimulační metoda, je stále používaná a je velmi účinná. Do popředí zájmu se dostávají nové neuromodulační techniky (repetitivní transkraniální magnetická stimulace, stimulace *nervus vagus* a přímá mozková stimulace) na bázi znalostí o dysfunkčních neuronových okruzích a neuroplasticitě (20).

SCHIZOFRENIE A NOVÉ MOŽNOSTI LÉČBY

Schizofrenie je chronické onemocnění, které postihuje zhruba 1 % dospělé populace – přibližně 50 milionů lidí na celém světě. Pouze 10–15 % nemocných se schizofrenií si udrží zaměstnání (21).

Základem současné léčby jsou AP. Liší ve farmakodynamickém a farmakologickém profilu, což se odráží převážně v jejich snášenlivosti a bezpečnosti, méně v průměrné účinnosti. Příznaky schizofrenní poruchy lze dělit do tří skupin: pozitivní (psychotické), negativní a kognitivní. Dostupná AP dokáží významně ovlivnit psychotické příznaky, avšak podstatně méně negativní a kognitivní příznaky, jež nemocné nejvíce omezují v běžném životě.

ANTIPSYCHOTIKA

V popředí zájmu zůstává skupina parciálních dopaminových agonistů. Dva nové parciální dopaminové agonisté, brexpiprazol a kariprazin, jsou již v zahraničí k dispozici. Brexpiprazol má ve srovnání s aripiprazolem 10× vyšší afinitu k serotoninergním receptorům 5-HT1A a 5-HT2A a kariprazin 3–10× vyšší afinitu k dopaminergním receptorům typu D3 ve srovnání s D2. Teoreticky mohou mít látky s preferenční afinitou k receptorům D3 prokognitivní efekt (22).

Postupně dostáváme do rukou nové formy dlouhodobě účinkujících injekčních (depotních) AP, která umožňují vyšší flexibilitu v prodlužování intervalu mezi injekcemi. Usnadňují kontinuální léčbu a monitorování adherence. Přesto je zatím dostává překvapivě málo nemocných, kteří by z nich mohli profitovat. Hlavní roli v tom hrají vysoká cena, omezení ze strany pojišťoven a znalosti či postoje psychiatrů. Výsledky zaměřené na srovnání účinnosti a ekonomického profitu depotních AP s perorální antipsychotickou léčbou nejsou zcela konzistentní. Observační naturalistické studie zahrnující nemocné skutečně problematické z hlediska adherence poukazují na jejich výhody, naopak v randomizovaných kontrolovaných studiích s neproblematickými a spolupracujícími nemocnými rozdílů nenacházíme (23, 24). U nejnovějšího u nás dostupného preparátu, paliperidon palmitátu, je dostačující aplikace každé 3 měsíce (25).

Zajímavou možností jsou látky kombinující v jedné molekule více mechanismů účinku, podobně jako je tomu u multimodálních AD. Sem patří např. lumateperon (ITI-007), nový modulátor serotoninergní, dopaminové a glutamatergní neurotransmise, který postoupil relativně nejdále v klinickém zkoušení (26). Podobného efektu můžeme dosáhnout také kombinací různých psychotropních látek. Preferujeme však – hlavně v dlouhodobé léčbě – monoterapii, protože tento režim je jednodušší a lze očekávat lepší adherenci k léčbě.

OVLIVNĚNÍ ENDOKANABINOIDNÍHO SYSTÉMU

Endokanabinoidní systém ovlivňuje řadu biologických procesů. Jeho nejvýznamnějšími komponentami jsou endokanabinoidy a kanabinoidní receptory typu 1 a 2 (CB1, CB2), na které se tyto molekuly váží. Endokanabinoidy, které organismus vyrábí přirozenou cestou, je možné nahradit látkami obsaženými v konopí. Konopí je užíváno lidstvem od nepaměti. Obsahuje velké množství kanabinoidů, včetně Δ^9 -tetrahydrokanabinolu, který může navodit akutní psychotický stav i poruchu kognitivních funkcí. Na rozdíl od něj má kanabidiol antipsychotické vlastnosti. V pilotní studii se ukázal být účinný a dobře tolerovaný. Je zajímavé, že je také parciálním agonistou dopaminových receptorů typu D2. Před zavedením do klinické praxe jsou však nezbytné další kontrolované studie (27).

LÁTKY MODULUJÍCÍ GLUTAMÁTERGNÍ SYSTÉM

Zájem o glutamát v kontextu schizofrenie byl iniciován pozorováním, že akutní podání antagonistů receptorů NMDA (ketaminu, fencyklidinu) může vést k psychotickým příznakům u některých zdravých jedinců. Dnes již řada celogenomových asociačních studií, *post mortem* a zobrazovacích studií potvrdila, že glutamát může hrát podstatnou roli v etiopatogenezi schizofrenie (28).

Byla formulována hypotéza, že dysfunkční glutamatergní systém je klíčovým patofyziologickým mechanismem v etiopatogenezi schizofrenie. Glutamát ovlivňuje uvolňování dopaminu v různých částech CNS, což může následně vést k alteraci jeho dostupnosti. Konkrétní role je přičítána hypofunkci receptorů NMDA. Jde o komplexní molekuly s různými vazebnými místy pro endogenní a exogenní ligandy i alosterické modulátory. Nabízí se tak řada možností pro terapeutický zásah.

Dlouhodobě byly zkoumány deriváty aminových kyselin (D-serin a D-cykloserin), které fungují jako parciální agonisté na glycinové místě, v ovlivnění negativních a kognitivních příznaků. Dosavadní výsledky nejsou konzistentní a zřejmě

závisěji na fázi onemocnění, ve kterém látku podáme. K nadějným látkám patří pozitivní modulátory receptorů NMDA, které mají nižší riziko excitotoxicity než jejich agonisté (29).

Metabotropní glutamátové receptory (mGluR) přitáhnou pozornost vzhledem k tomu, že mohou modulovat glutamátový tonus a jeho fázické uvolňování jemnějším způsobem než přímým působením na glutamátové ionotropní receptory. V současné době je naděje vkládána do pomaglumetad methionilu – silného a vysoce selektivního agonisty mGluR2/3. Totéž se ukazuje pro mGluR5 (28).

AGONISTÉ NIKOTINOVÝCH RECEPTORŮ

Nemocní se schizofrenií jsou velmi často silnými kuřáky, což vedlo k představě, že jde o určitý způsob samoléčby. V *post mortem* studiích je nacházena alterace nikotinových acetylcholinergních receptorů, zvláště podtypu alfa-7, ve srovnání se zdravými kontrolami. Tyto údaje jsou konzistentní s molekulárně biologickými studiemi, které prokázaly spojení mezi polymorfismem genů kódujících tyto receptory a schizofrenií. Aktivace těchto receptorů může vést ke zlepšení negativních a nekonzistentně i kognitivních příznaků (30, 31).

SHRNUTÍ A ZÁVĚR

Nezbytným prvním krokem je optimalizace léčby dostupnými psychofarmaky. S lepším porozuměním patofyziologii dochází k vývoji nových látek, ale také k oživení zájmu o starší látky užívané před nástupem psychofarmakologické éry. Schizofrenie i depresivní porucha jsou z hlediska etiopatogeneze heterogenní onemocnění a reakce na lék se u jednotlivců liší – proto mít více možností znamená větší pravděpodobnost úspěchu.

U deprese lze v krátkém horizontu očekávat nástup rychle účinkujících AD. U schizofrenie jsou vzhledem k výzvě, kterou představuje problematická adherence, stále aktuální různé formy AP zajišťující dlouhodobě dostatečné hladiny aktivní látky. U depresivní i schizofrenní poruchy představují slibnou alternativu k monoaminergním látkám léky ovlivňující glutamatergní systém.

Bezprostřední výzvou je posun k personalizované medicíně, kterou umožní zřejmě identifikace biomarkerů zaměřených na predikci efektu léčby.

Podpořeno projektem MŠ CEITEC 2020 (LQ1601).

Seznam zkratk

5-HT	5-hydroxytryptamin, serotonin
AD	antidepresiva
AP	antipsychotika
CB	kanabinoidní receptory
CNS	centrální nervová soustava
DALyS	disability-adjusted life years
GluR	glutamátové receptory
IL	interleukin
LSD	diethylamid kyseliny lysergové
mGluR	metabotropní s G-proteinem spřažené receptory
NMDA	N-methyl-D-aspartát
SSRI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
TDM	terapeutické monitorování hladin léčiv
YLDs	years lived with disability

Literatura

- 1. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J et al.** Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA* 2004; 291: 2581–2590.
- 2. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators.** Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1545–1602.
- 3. Rief W, Barsky AJ, Bingel U et al.** Rethinking psychopharmacotherapy: the role of treatment context and brain plasticity in antidepressant and antipsychotic interventions. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 60: 51–64.
- 4. Iwamoto K.** Understanding the epigenetic architecture of psychiatric disorders: modifications and beyond. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018; 72: 194.
- 5. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW et al.** Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(1-02): e1.
- 6. El-Mallakh RS, Roberts RJ, El-Mallakh PL et al.** Pharmacogenomics in psychiatric practice. *Clin Lab Med* 2016; 36: 507–523.
- 7. Leon AC.** Evolution of psychopharmacology trial design and analysis: six decades in the making. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 331–340.
- 8. Wegener G, Rujescu D.** The current development of CNS drug research. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 1687–1693.
- 9. Mathers CD, Loncar D.** Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: e 442
- 10. Češková E.** Current pharmacotherapy of depression – focused on multimodal/multifunctional antidepressants. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 1835–1837.
- 11. Xu Y, Hackett M, Carter G et al.** Effect of low-dose and very low-dose ketamine among patients with major depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19, pii: pyv124.
- 12. Garay RP, Zarate CA jr., Charpeaud T et al.** Investigational drugs in recent clinical trials for treatment-resistant depression. *Expert Rev Neurother* 2017; 17(6): 593–609.
- 13. Fava M, Memisoglu A, Thase ME et al.** Opioid modulation with buprenorphine (samidorphan) as adjunctive treatment for inadequate response to antidepressants: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 499–508.
- 14. Rucker JJ, Jelen LA, Flynn S et al.** Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: a systematic review. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 1220–1229.
- 15. Nichols DE, Johnson MW, Nichols CD.** Psychedelics as medicines: an emerging new paradigm. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101: 209–219.
- 16. Citrome L.** Brexpiprazole for schizophrenia and as adjunct for major depressive disorder: A systematic review of the efficacy and safety profile for the newly approved antipsychotic-what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* 2015; 69: 978–997.
- 17. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ et al.** A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 31–41.
- 18. Ellul P, Boyer L, Groc L et al.** Interleukin-1beta-targeted treatment strategies in inflammatory depression: toward personalized care. *Acta Psych Scand* 2016; 134: 469–484.
- 19. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D et al.** Adjunctive nutraceuticals for depression: a systematic review and meta-analyses. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 575–587.
- 20. Bewernick B, Schlaepfer TE.** Update on neuromodulation for treatment-resistant depression. *FI000Res* 2015; 4, pii: FI000 Faculty Rev-1389.
- 21. Cloutier M, Aigbogun MS, Guerin A et al.** The economic burden of schizophrenia in the United States in 2013. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: 764–771.
- 22. Citrome L.** The ABC's of dopamine receptor partial agonists-aripiprazole, brexpiprazole and cariprazine: the 15-min challenge to sort these agents out. *Int J Clin Practice* 2015; 69: 1211–1220.
- 23. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M et al.** Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatr* 2013; 74: 957–965.
- 24. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C et al.** Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 2014; 40: 192–213.

25. Savitz AJ, Xu H, Gopal S et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate 3-month formulation for patients with schizophrenia: a randomized, multicentre, double-blind, noninferiority study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19: pyw018.

26. Davis RE, Correll CU. ITI-007 in the treatment of schizophrenia: from novel pharmacology to clinical outcomes. *Expert Rev Neurother* 2016; 16: 601–614.

27. Leweke FM, Mueller JK, Lange B, Rohleder C. Therapeutic potential of cannabinoids in psychosis. *Biol Psychiatry* 2016; 79: 604–612.

28. Dauvermann MR, Lee G, Dawson N. Glutamatergic regulation of cognition and functional brain connectivity: insights from pharmacological, genetic and translational schizophrenia research. *Br J Pharmacol* 2017; 174: 3136–3160.

29. Shim SS, Hammonds MD, Kee BS. Potentiation of the NMDA receptor in the treatment of schizophrenia: focused on the glycine site. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258: 16–27.

30. Adams CE, Stevens KE. Evidence for a role of nicotinic acetylcholine receptors in schizophrenia. *Front Biosci* 2007; 12: 4755–4772.

31. Kalkman HO, Feuerbach D. Modulatory effects of α_7 nAChRs on the immune system and its relevance for CNS disorders. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 2511–2530.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Eva Češková CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno – Bohunice
Tel.: 603 164 610
e-mail: eva.ceskova@gmail.com

PŘEDNÁŠKOVÉ VEČERY SPOLKU ČESKÝCH LÉKAŘŮ V PRAZE (KVĚTEN – ČERVEN 2018)

Přednáškové večery **Spolku českých lékařů** se konají vždy od **17.00 hodin** v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31. Více informací: www.scl-praha.cz

PURKYŇŮV VEČER ÚSTAVU PATOLOGICKÉ FYZIOLOGIE 1. LF UK

7. května 2018

Experimentální přístupy

ke studiu patogeneze a léčby nemocí

- Vokurka M. Představení ústavu
- Nečas E. Nejasnosti kolem transplantace kostní dřevě
- Klánová M. Patient-derived xenografts (PDX) modely v patofyziologii a translační medicíně
- Vargová K. Studium regulační sítě onkogenních mikroRNA u CLL za využití nové technologie editace genů – CRISPR/Cas9
- Vokurka M. Erythropoeza a železo – vzájemná regulace a dialog

POLÁKŮV VEČER CHIRURGICKÉ KLINIKY 3. LF UK A FNKV 14. května 2018

Péče o závažné poranění v traumatologickém centru

- Gürlich R. Úvod
- Vyhnánek F. Traumatologické centrum FNKV
- Duška F. Moderní postupy v resuscitaci hemoragického šoku
- Očadlík M, Vyhnánek F. Neodkladná torakotomie na urgentním příjmu TC, indikace, technika
- Havlůj L, Mlýnek B, Billich R, Očadlík M. Současný postup u tupého poranění jater

PRUSÍKŮV VEČER 4. INTERNÍ KLINIKY 1. LF UK A VFN 21. května 2018

Současné možnosti diagnostiky a léčby v gastroenterologii a hepatologii

- Hrabák P. Fekální transplantace
- Šroubková R, Mengerová J. Ultrasonografické vyšetření střeva
- Hainer R. Střevní polypy
- Dolejší M. Fekální kalprotektin
- Brůha R., Šmíd V. Možnosti neinvazivní diagnostiky jaterních onemocnění
- Krechler T. Novinky v diagnostice chronické pankreatitidy a pankreatického duktálního adenokarcinomu

PLACÁKŮV VEČER INTERNÍ KLINIKY 1. LF UK A ÚVN 28. května 2018

- Zavoral M. Úvod
- Suchánek Š. Screening kolorektálního karcinomu – novinky
- Malý M. Duální protidestičková inhibice u pacientů s fibrilací síní
- Hnátek T. Biomarkery u kardiovaskulárních onemocnění
- Solař S. Diabetik v akutním stavu

20. PŘEDNÁŠKOVÝ VEČER SPOLKU SLOVENSKÝCH LÉKAŘŮ BRATISLAVA

4. června 2018

- Gvozdjaková A. Súčasnosc a perspektíva mitochondriálnej medicíny
- Mojto V, Gvozdjaková A a kol. Statínmi indukovaná mitochondriálna dysfunkcia
- Bada V, Mojto V. Vitamín D a jeho zdroje
- Szántová M, Hlavatá T. NAFLD a ALD skrining a manažment

Niels Kaj Jerne (1911–1994)

Pavel Čech

Kabinet dějin lékařství 3. LF UK

Čas. Lék. čes. 2018; 157: 101–103



V roce 1984 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo lékařství tři imunologové: Dán Niels Kaj Jerne, Němec Georges Jean Franz Köhler a Brit César Milstein. Následující příspěvek představí prvního z nich.

JUTSKÉ KOŘENY, NIZOZEMSKÝ DRUHÝ DOMOV

Niels Kaj Jerne se narodil 23. prosince 1911 v anglickém Londýně (2) jako čtvrté z pěti dětí (3) dánských přistěhovalců. Oba rodiče – Hans Jessen Jerne (1877–1950) a Else Marie, rozená Lindbergová (1874–1956) (4) – pocházeli z rodů západojutských starousedlíků (2): všech 16 Nielsových prapraprarodičů z otcovy strany žilo roku 1777 v téže vsi na ostrůvku Fanø při západním pobřeží Jutského poloostrova. Nejedním z předků byl mořeplavcem (3); byl jím i děd, námořní kapitán Niels Jessen Jerne, než cestou z Dánska do Mexika se svou loď utonul. Tehdy pětiletý (5) sirotek Hans Jessen Jerne pak zvolil dráhu podnikatele (3) následovaného rodinou v roce 1910 do Londýna a za 1. světové války do Nizozemska.

Tam Hansův a Elsin syn Niels Kaj v roce 1928 na Erasmově univerzitě v Rotterdamu završil bakalářským přírodních věd (2) školní vzdělání, jímž nizozemštinu povýšil na svou druhou mateřštinu (6). Pracovat začal v kanceláři banánové společnosti Elders & Fyffes a zdál se být už jistým otcovým následovníkem; přitom ale bral soukromé lekce literatury a kalkulu, cvičil se v latině a řečtině (3) a snil o studiu filozofie.

LEIDEN, KODANĚ (1931–1951): STUDIA, TJEK, ÚSTAV SÉR

Po třech letech byl otcem od banánů osvobozen (6) a poslán na Leidenskou univerzitu studovat – ne však filozofii, nýbrž fyziku (2); v následujících dvou letech piloval antické jazyky, náruživě četl Nietzscheho, Prousta i zakázané erotické romány, činil se ve svazu studentů i v pití piva, jen své učebnice sotva otevřel a zkoušku nesložil žádnou (6).

Ve dvaadvaceti dostal od otce šanci vystudovat v Kodani lékařství (2), ale ztroskotat, když mu do života vstoupila „česká malířka“ (6), o rok starší (4) rodačka ze západočeské Aše s příjmením po česku přechýleným – Ilse Sonja Wahlova (3), v Dánsku přezdívaná Tjek (vysl. „ček“), po sňatku ve Frederiksbergu roku 1935 (3) jménem Tjek Jerne podepisující své krajinomalby dánského venkova a pobřeží a pod tímto jménem nakonec i pohřbená (4). Niels tehdy zanechal studia podruhé a ženu i syna Ivara (1936) (3) živil jako otcův zaměstnanec pomáhající při experimentech s novými metodami konzervace slaniny. Ta léta sám nazval svým „temným středověkem“ (6). Když pak trpělivý otec roku 1939 svolil k novému pokusu o studium lékařství, Niels tuto příležitost už

nezahodil (6), a to ani po narození druhého syna Donalda v roce 1941 (3).

Z let 2. světové války máme v literatuře také skoupou zmínku o cestě vojenským letadlem na pár měsíců do Anglie a obtížném návratu do okupované vlasti (3). Tam Jerne zpočátku pomýšlel na dráhu venkovského lékaře (5); v roce 1943 však přijal místo výzkumníka v Oddělení biologických standardů Státního ústavu sér v Kodani (2), čímž se od praktické medicíny odvrátil k lékařské vědě. Tuto kariéru ovšem zahájil pozdě, navíc ani typem laboratorního vědce nebyl: v experimentování si neliboval, nejistota v přesnosti pipetování mu vadila. Za celý život vykonal sotva tolik pokusů jako průměrný student za rok; úměrně tomu učinil velmi málo vědeckých objevů (6).

Okouzující duchaplností dosahoval inteligentní a vzdělaný muž nemalých úspěchů v osobních vztazích včetně vztahů se ženami (ač „nebyl žádný Adonis“). Věrností přitom neoplyval; své manželství vyhrotil roku 1945 nevěrou s manželčinou nejlepší přítelkyní, která mu přitom vyrazila podobnou nevěru, s níž se jí svěřila Tjek. Niels trval na rozvodu. Po marných prosbách, aby neodcházel, pustila si zoufalá Tjek jedné říjnové noci toho roku plyn a devítiletý Ivar ji ráno našel mrtvou.

V Oddělení biologických standardů Státního ústavu sér zasvěcoval studenta Jerneho do problematiky biologické standardizace přednosta, mikrobiolog Ole Maaløe (3), spoluautor Nielsova článku z roku 1949 o problémech Světovou zdravotnickou organizací (WHO) žádané standardizace rozličně účinných a nečistotami kontaminovaných preparátů difterického toxoidu (On standardization of diphtheria toxoid: some theoretical and practical considerations. *Bull World Health Organ* 1949; 2(1): 49–57).

V doktorské práci, dokončené a odevzdané roku 1951, Jerne zkoumal aviditu sérových protilátek imunizovaných morčat, králíků a dobrovolníků vůči difterickému toxinu a jejich proměnlivou interakční kinetiku (A study of avidity based on rabbit skin responses to diphtheria toxin-antitoxin mixtures. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1951; 87 (Suppl): 1–183) a ve 40 letech dosáhl na Kodaňské univerzitě doktorátu v oboru lékařství (5).

KODANĚ, PASADENA (1951–1955): FÁGY, TEORIE PŘIROZENÉHO VÝBĚRU

Po promoci pokračoval jako *seniorforsker* v Oddělení biologických standardů, zastupoval Státní ústav sér v odborných komisích WHO, v roce 1952 působil v Indii a Indonésii jako poradce pro jihovýchodní Asii (3). Práce v Ústavu sér tehdy hostujících Günthera Stenta a Jamese D. Watsona na výzkumu bakteriofágů podnítila i jeho zájem; po imunizaci králíků (později i koní) studoval inaktivaci fágů antiséry (Bacteriophage inactivation by antiphage serum diluted in distilled water. *Nature* 1952 Jan 19; 169(4290): 117–118).

Jiný host kodaňského ústavu, biofyzik a genetik Max Delbrück, nabídl Jernemu studijní pobyt ve své laboratoři

v pasadenském Kalifornském technologickém institutu k výzkumu imunitních odpovědí na bakteriofága T4 (3); Niels nabídku přijal a od léta 1954 do léta 1955 (6) u Delbrücka stá-
žoval (7) ve společnosti Renata Dulbecca, Jamese D. Watsona a dalších. Vedle studie distribuce atomů rodičovského fosforu ve fágovém potomstvu (The distribution of parental phosphorus atoms among bacteriophage progeny. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1955 Oct 15; 41(10): 704-709, s G. Stentem) se však po celou dobu zaměřoval myšlenkou, že antigen spíše než jako šablona instruující k produkci komplementárních struktur působí jako selektivní činitel vybírající si specificky z repertoáru již existujících protilátek.

Vzkříšením teorie postranního řetězce Paula Ehrlicha z roku 1900 jako první zpochybnil panující Paulingovu in-
struktivní teorii tvorby protilátek a náhradou za ni **formuloval teorii tvorby protilátek přirozeným výběrem**, podle níž protilátky všech specifit jsou před expozicí antigenu předem připraveny (8). V posledních dvou týdnech pasadenského pobytu v srpnu 1955 představil teorii v článku, jehož brzkou publikaci poté Delbrück zprostředkoval (The natural-selection theory of antibody formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1955 Nov 15; 41(11): 849-857). Jerne správně soudil, že specifita protilátek je určována jejich bytostnými vlastnostmi a není ovlivňována antigeny (6); jeho schéma pro indukci specifických protilátek antigeny však většina kolegů v čele s Linusem Paulingem nepřijala a člen „fágové skupiny“ James D. Watson mu vytkl zpřímá, že jeho teorie „smrdí“ (8). Dva roky nato (1957) pak David W. Talmage a krátce po něm Frank M. Burnet nezávisle na sobě Jerneho teorii imunity modifikovali konceptem klonální selekce (8).

ŽENEVA (1956–1962): WHO, BIOLOGICKÉ STANDARDY

V letech 1956–1962 působil Jerne jako sekční šéf pro organizaci tvorby biologických standardů a imunologii WHO v Ženevě (The stability of biological standards. *Bull World Health Organ* 1956; 14(1): 167-182, s W. L. Perryem); působil také jako poradce WHO v molekulární biologii (9). Roku 1959 poprvé navštívil Prahu; na sympoziu (10) o mechanismech tvorby protilátek, organizovaném Jaroslavem Šterzlem, prezentoval selektivní teorii kolegům od inštruktivní teorie tvorby protilátek už značně pokročilým (Theories of antibody formation. In: Holub M, Jarošková L (eds.). *Mechanisms of antibody formation, proceedings of a symposium held in Prague, May 27-31, 1959. Publishing house of the Czechoslovak academy of sciences, Prague, 1960: 206-207*). V letech 1960–1962 přednášel na Ženevské univerzitě biofyziku (2).

PITTSBURSKÁ UNIVERZITA (1962–1966): PLAKOVÁ ZKOUŠKA

Od roku 1962 působil Jerne jako člen imunologického odborného poradního sboru WHO, v letech 1962–1966 jako přednosta ústavu a profesor mikrobiologie na Pittsburské univerzitě (2). Tam tehdy obohatil imunologickou laboratorní techniku, když v roce 1963 se svým postdokem Albertem A. Nordinem přenesením Dulbeccovy virologické techniky vyvinul hemolytickou plakovou zkoušku k počítání hemolytických zón kolem jednotlivých protilátkotvorných buněk suspendovaných v agaru, jejichž protilátky lyzují ovčí erytrocyty rovněž suspendované v agaru (Plaque formation in agar by single antibody-producing cells. *Science* 1963 Apr 26;

140(3565): 405). Jednalo se o první kvantitativní test protilátkotvorných buněk, což se v následujících desetiletích stalo neodmyslitelnou součástí experimentů buněčné imunologie.

V letech 1963–1966 byl členem Poradního výboru pro lékařský výzkum Panamerické zdravotnické organizace (2). Roku 1964 se v Mexiku oženil s Ursulou Alexandrou Kohlovou (3) a na svém druhém pražském sympoziu (10) přednášel opět o selektivní teorii tvorby protilátek (Studies on the primary immune cellular response in mice. In: Šterzl J. (ed.). *Molecular and cellular basis of antibody formation. Proceedings of a symposium held in Prague on June 1-5, 1964. Czechoslovak academy of sciences, Prague, 1965: 459-461*).

FRANKFURT NAD MOHANEM (1966–1969): ÚSTAV EXPERIMENTÁLNÍ TERAPIE

V letech 1966–1969 působil ve Frankfurtu nad Mohanem jako profesor experimentální terapie Univerzity Johanna Wolfganga Goetheho a ředitel Státního ústavu pro experimentální terapii Paula Ehrlicha (2). Byl zvolen čestným členem berlínského Ústavu Roberta Kocha (1966) a zahraničním čestným členem Americké akademie umění a věd (1967) (2).

S Claudií Henryovou pomocí hemolytické plakové zkoušky zjistil u primární imunitní odpovědi na podání ovčích erytrocytů myším supresi protilátkou 7S a zesílení protilátkou 19S, kompetitivitu účinku těchto protilátek ve směsi a účinnost protilátek z jednoho živočišného druhu i u jiného druhu (Competition of 19S and 7S antigen receptors in the regulation of the primary immune response. *J Exp Med* 1968 Jul 1; 128(1): 133-152).

BASILEJ (1969–1980): ÚSTAV PRO IMUNOLOGII, TEORIE ROZMANITOSTI A SÍTĚ

Když farmaceutická společnost Hoffmann-La Roche zakládala ve švýcarské Basileji jako nové středisko výzkumu (5) tamní Ústav pro imunologii, byl jeho prvním ředitelem v roce 1969 jmenován Niels Jerne (2). Ústav budoval jako jedinečnou horizontální strukturu bez nadbytečných šéfů, s rovnocennými, svobodnými badateli, jež hledal sám po celém světě; pro přijaté šťastlivce stvořil „vědecké nebe“ (8) a pro imunologii špičkové pracoviště se třemi budoucími laureáty Nobelovy ceny (Jerne a Köhler 1984, Tonegawa 1987).

Hledal tehdy také odpověď na otázku, kde tělo bere dostatek buněk k pokrytí celého antigenního spektra, když jedna buňka může rozpoznat jen jeden antigen. Usoudil, že jen velmi malé množství protilátkových specifit je zakódováno v zárodečné dráze a všechny jsou zaměřeny k rozpoznávání antigenů slučitelnosti tkání (histokompatibilita) toho druhu. Dále že buňky rozpoznávající tyto antigeny ve zvláštním orgánu klonálně expandují, některé z nich mutují k jiným specifitám, nemutované hynou a alospecifické buňky procházejí tímto orgánem nezměněny.

Teorii imunologie tehdy obohatil podruhé: **formuloval teorii původu rozmanitosti protilátek**. V prosinci 1969 ji představil na konferenci, poté v kapitole knihy (Generation of antibody diversity and self-tolerance. A new theory. In: Smith RT, Landy M (eds.). *Immune surveillance. Academic Press, New York, 1970: 345-363*), později také v prvním čísle nového imunologického časopisu *The European Journal of Immunology* (The somatic generation of immune recognition. *Eur J Immunol* 1971; 1(1): 1-9).

Předseda rady Evropské organizace molekulární biologie (1971–1975), doktor přírodních věd h. c. Chicagské univerzity (1972) a čestný člen Amerického sdružení imunologů (1973) (2) věnoval imunologii třetí teoretický příspěvek, když v letech 1973–1974 **formuloval teorii imunitní sítě**. Na základě objevů J. Oudina, H. Kunkela a P. Gella v 50. a 60. letech, že molekuly protilátek obsahují složky antigenní povahy nazvané idiotypy, Jerne předpokládal, že ze své povahy mohou idiotypy přitahovat jiné protilátky (anti-idiotypy, proti-protilátky). Soudil, že vyvážená tvorba kaskádové sítě idiotypů a anti-idiotypů může být jedním z hlavních mechanismů regulace imunitní odpovědi (Towards a network theory of the immune system. *Ann Immunol (Paris)* 1974 Jan; 125C(1–2): 373–389). Jerneho autorita podnítila v následujícím desetiletí velké badatelské úsilí v Basileji, Francii, Německu i jinde, avšak s málo přesvědčivými výsledky, jež jeho teorii nevyvracely, ale domněnku o zásadní významnosti tohoto fyziologického mechanismu pro regulaci imunitní odpovědi ani plně nepotvrzovaly, což vrátilo antigenu postavení řídicí síly (3).

Zahraniční přidružený člen americké Národní akademie věd (1975) (2), doktor přírodních věd h. c. Kolumbijské univerzity v New Yorku (1978), zahraniční člen Americké filozofické společnosti a doktor přírodních věd h. c. Kodaňské univerzity (1979), člen britské Královské společnosti (1980) (2) a profesor pařížského Pasteurova ústavu (1980–1981) složil roku 1981 (5) úřad v Basileji (7) a po roce působení ve funkci zvláštního poradce ředitele Pasteurova ústavu (2) pro stavbu velké budovy imunologie (3) skončil v roce 1982 při zhoršujícím se zdraví i v Paříži. S tituly doktora přírodních věd h. c. z Basileje, člena Akademie věd Francouzského institutu, emeritního člena a čestného předsedy poradního sboru basilejského Ústavu pro imunologii (1981), laureáta frankfurtské Ehrlichovy ceny (1982), čestného člena Britské společnosti pro imunologii a doktora lékařství h. c. Erasmovy University v Rotterdamu (1983) (2) se s manželkou Ursulou Alexandrou (5) natrvalo usadil v městečku Castillon du Gard (8) poblíž jihofrancouzského města Nîmes, kde na počátku své basilejské éry koupil bývalou přádelnu hedvábí (3).

STOCKHOLM (1982): NOBELOVA CENA

V roce 1984 byli Nobelovou cenou za fyziologii nebo medicínu rovným třetinovým dílem poctěni Niels Kaj Jerne, Georges Jean Franz Köhler z Ústavu pro imunologii ve švýcarské Basileji a César Milstein z Laboratoře molekulární biologie Cambridgeské univerzity v Anglii „za teorie týkající se specifčnosti ve vývoji a kontrole imunitní soustavy a za objev principu tvorby monoklonálních protilátek“ (1). Ve stockholmské nobelovské přednášce 8. prosince 1984 shrnul Jerne své myšlenky o nesmírné složitosti a regulaci imunitní soustavy obratlovců; upozornil na vnějškové, ale „pozoruhodné podobnosti s lidskou řečí“, i když „tato poznávací soustava se vyvinula a funguje bez mozku“, a v jejím výkladu uplatnil teorii generativní gramatiky Noama Chomského (The generative grammar of the immune system. *EMBO J* 1985 Apr; 4(4): 847–852. *Biosci Rep* 1985 Jun; 5(6): 439–451. *Science* 1985 Sep 13; 229(4718): 1057–1059).

10. prosince 1984 představil trojici laureátů švédskému králi profesor imunologie Karolinského ústavu ve Stockholmu Hans Wigzell na téže slavnosti, kde Nobelovu cenu za literaturu pro nepřítomného českého básníka Jaroslava Seiferta převzala jeho dcera Jana. V prezentační adrese uvedl Wigzell Jerneho jako velkého teoretika imunologie a připomněl zejména tři jeho základní příspěvky k vývoji oboru: teorii tvorby protilátek přirozeným výběrem, teorii původu rozmanitosti protilátek a teorii imunitní sítě. Pak popsal příspěvek G. J. F. Köhlera a C. Milsteina, kteří spolu v laboratoři Britské rady lékařského výzkumu v Cambridgi objevili monoklonální protilátky, čímž čistou protilátku učinili široce dostupnou pro experimentální i klinické použití (1).

CASTILLON DU GARD (1982–1994): ODPŮČINEK

Posledních 12 let se churavějící Jerne zdržoval v Castillonu; v horním patře svého sídla s vyhlídkou na most 2 tisíce let starého římského vodovodu přes řeku Gard se mimo dosah bláhového shonu oddával potěšení z místního červeného vína, poslechu Händelových oper a Bachových kantát i četbě imunologické literatury, děl Kierkegaarda, Nietzscheho, Goetheho či moderních nizozemských novel v originále, přičemž na nočním stolku měl trvale *Život proti smrti* Normana O. Browna a Shakespearovy *Sonety* (3). V Castillonu pak 7. října 1994 (9) tento přední imunolog 20. století zemřel na rakovinu (8).

Literatura

1. Frängsmyr T, Lindsten J. (eds.). Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1981–1990. *World Scientific Publishing Co.*, Singapore, 1993: 201–225.
2. Jerne NK, Niels K. Jerne. In: Frängsmyr T, Lindsten J. (eds.). Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1981–1990. *World Scientific Publishing Co.*, Singapore, 1993: 209–210.
3. Askonas BA, Howard JG. Niels Kaj Jerne. 23 December 1911 – 7 October 1994. Elected F.R.S. 1980. *Biogr Mem Fell R Soc* 1997; 43: 237–251.
4. Náhrobky rodičů a první manželky Nielse K. Jerneho. Posádkový hřbitov, Kodaň, Dánsko.
5. Magill FN (ed.). The Nobel Prize Winners. *Salem Press*, Pasadena – Englewood Cliffs, 1991: 1447–1456.
6. Söderqvist T. Science as autobiography: The troubled life of Niels Jerne (David Mel Paul trans.). *Yale University Press*, New Haven, 2003.
7. Anonym. Niels Kaj Jerne. *J Immunol* 1995; 155 (2): 535.
8. Hoffmann GW. Niels Jerne, immunologist, 1911–1994. *Vacc Res* 1994; 3(4): 173–174.
9. Anonym. Niels Kaj Jerne; shared Nobel for immune theories. *Los Angeles Times* 11. 10. 1994.
10. Franěk F. Lékařství a fyziologie: Nobelovy ceny v r. 1984. *Vesmír* 1985; 64(2): 76–78.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Pavel Čech
Kabinet dějin lékařství 3. LF UK
Ruská 87, 100 00 Praha 10
e-mail: pavel.cech@if3.cuni.cz

Profesor Jan Pfeiffer očima studentky a spolupracovnice

(k 90. narozeninám prof. MUDr. Jana Pfeiffera, DrSc.)



Jan Pfeiffer se narodil 17. dubna 1928 v Praze. Dětství a mládí prožil v Lomnici nad Lužnicí v jižních Čechách. Jeho otec MUDr. Antonín Pfeiffer od roku 1913 pracoval jako lékař, ale brzy narukoval a 5 let byl ve válce. Honza žil v domě, kde měl jeho otec ordinaci; maminka byla v domácnosti a manželovi pomáhala i v ordinaci. Dr. Pfeiffer starší jako venkovský lékař dělal vše, co bylo v tomto regionu potřeba: malou chirurgii, gynekologii, porodnictví, lékaře dětem i dospělým, oftalmologa, dermatologa, lékaře krčního i zubního.

Jan chodil do základní školy v Lomnici nad Lužnicí a do gymnázia začal jezdit do Třeboně v roce 1939. Během války se gymnázium přestěhovalo do Lomnice, což pro studenta Jana bylo příjemné. Jako gymnazijní student nevynikal, více ho bavil skauting. Jeho dva strýčkové spoluzakládali skauta v Táboře. Jan se tehdy věnoval více ptákům než školnímu učivu. Po maturitě v roce 1947 se přihlásil na studium medicíny do Prahy. Jak dnes tvrdí, přijímací zkoušky by pravděpodobně neudělal, ale na vysokou školu tenkrát mohl jít každý, kdo měl maturitní vysvědčení. Zúčastnil se však experimentálního pohovoru, jakési nulté varianty přijímacího pohovoru, který vedli prof. Borovanský a prof. Bouček. I když byl prý průběh rozhovoru rozpačitý, po uveřejnění neoficiálních výsledků (neměly vliv na přijetí) byl mezi nejlepšími.

Od roku 1950 do roku 1952 pracoval jako fiškus na Hennerově neurologické klinice, zpočátku u prof. Jana Jirouta a později u prof. Karla Lewita. Začal docházet do Jedličkova ústavu, pracovat tam a sám tvrdí, že to byla nejlepší škola v oblasti rehabilitace osob s těžkou disabilitou. V roce 1951 se oženil, jeho manželka pracovala jako vychovatelka. Po promoci v roce 1952 dostal Jan umístěnku do Dubí, kde bylo plicní oddělení, ale začala epidemie dětské poliomyelitidy, takže zůstal na infekčním oddělení v Teplicích. Později v Praze založil a vedl poliomyelitickou poradnu na poliklinice na Karlově náměstí, kterou mu předal v roce 1986.

Poté nastoupil na dva roky na vojnu, které strávil v Praze, takže se mohl účastnit seminářů neurologické kliniky a práce v Jedličkově ústavu. Po ukončení vojenské služby vyhrál konkurz Fakulty dětského lékařství UK a nastoupil do Jedličkova ústavu jako sekundární lékař – jak říká, byla to pro něj nezapomenutelná zkušenost.

V ústavu Jan založil turistický kroužek, který byl postaven na skautském programu. Vytvořil program zahrnující různé hry, který měly psychologický a tréninkový „rehabilitační“ program. Málokdo si plně uvědomuje, jak to bylo neobvyklé. Skauti byli většinou fyzicky i psychicky velice dobře disponovaní jedinci, Jan však přetvořil principy skautingu do „školy hrou“, která vyhovovala dětem a dorostu i s těžkými disabilitami. Dnes se tyto principy používají v moderní rehabilitaci v oblasti fyzického, mentálního, psychického i smyslového postižení. V Jedličkově ústavu pracoval plně do roku 1959, kdy atestoval z neurologie a byl přijat na neurologickou kliniku. Do Jedličkova ústavu dochází dodnes jako konziliář, takže tam pracuje nepřetržitě 65 let.

Na Neurologické klinice Fakulty všeobecného lékařství UK začal spolupracovat v oblasti rehabilitace s doc. MUDr. Karlem Obrdou, CSc., zakladatelem prvního rehabilitačního pracoviště v České republice, s vedoucí metodickou pozicí i z hlediska výuky. Rehabilitace na neurologii měla vysokou odbornou úroveň, nicméně dominovaly prostředky léčebné, zaměřené neurofyziologicky. Jan se snažil připojit k nim pracovní a sociální a pedagogické složky rehabilitace, což se mu podařilo prosadit až v posledním desetiletí. Neurologická klinika spolupracovala s Rehabilitačním ústavem v Kladrubech. I tam byl Jan Pfeiffer pravidelným hostujícím spolupracovníkem.

V roce 1968 dostal francouzské stipendium u prof. Guy Tardieua, kam odjel na podzim. Tardieu byl významnou osobností v pojetí funkční diagnostiky stavů dětské mozkové obrny a jedním z otců myšlenky, která vyústila v Mezinárodní klasifikaci poruch, disabilit a handicapů (ICF – *International Classification of Functioning, Disability and Health*). Jan byl ve Francii dva roky, a jak sám říká, naučil se tam velmi mnoho o práci multidisciplinárního týmu v rehabilitaci. Velký impuls k pojetí moderní rehabilitace získal také v Kolíně nad Rýnem u profesora Kurta Jochheima během půlročního stipendia v roce 1979, kde viděl úzkou spolupráci v rehabilitaci mezi zdravotním zařízením a úřadem práce, a tedy i proces začleňování do pracovního procesu. Navštívil též centrum pro dětskou rehabilitaci v Mnichově, kde působil jako zástupce přednosty MUDr. Václav Vojta.

Na Neurologické klinice FVL UK Jan Pfeiffer pracoval jako odborný asistent a habilitoval zde. V roce 1972 se stal přednostou rehabilitačního oddělení tehdejší Fakultní nemocnice II a krajským odborníkem rehabilitace pro Prahu. V roce 1982 byla založena katedra rehabilitačního lékařství a prof. Pfeiffer dostal budovu na Albertově 7, dříve Balneologický ústav. V roce 1986 obhájil velký doktorát

a téhož roku byl jmenován profesorem. V listopadu vznikla Klinika rehabilitačního lékařství a Janovi se podařilo část zaměstnanců rehabilitačního oddělení všeobecné nemocnice přesunout na Albertov a postupně uvolnit budovu pro rehabilitační účely.

Poprvé jsem se setkala s asistentem Pfeifferem v roce 1974 jako studentka 4. ročníku Fakulty všeobecného lékařství UK na letní praxi studentů ve Varně, kde nás měl jako pedagogický dozor na starosti. V roce 1985 jsem nastoupila na nově vzniklou katedru rehabilitačního lékařství a od té doby jsem pracovala pod laskavým vedením jubilanta. Díky tomu jsem se zúčastnila založení *WHO Collaborating Center for Rehabilitation* a práce na vzniku Mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví.

Jan Pfeiffer dal dohromady mezioborový rehabilitační tým, jehož základ na naší klinice stále pracuje, zahájil rehabilitační konference, kde jsme se učili pracovat v týmu. Zřídil jednoduchou tréninkovou místnost pro nácvik denních činností, která se postupně rozrostla na několik bezbariérových koupelen, sprch, toalet apod. Vytvořil první ergoterapeutické dílny a dnes jich máme na klinice řadu, velice dobře vybavených (např. keramická, dřevařská, textilní, administrativní, zahradnictví). Budovu jsme postupně přestavěli na bezbariérové prostředí včetně výukových prostor. Rozšiřovala se výuka mediků, zahájili jsme výuku ergoterapie a později fyzioterapie. V roce 1997 vydal příručku „Činnost center rehabilitace“, která je koncipována již podle tohoto pojetí klasifikace.

V listopadu 2007 roku jsme se s Janem i dalšími kolegy z kliniky účastnili závěrečné konference 6. rámcového pro-

gramu EU projektu „Measuring Health and Disability in Europe: supporting policy development“, kde se zástupci Evropské komise, Evropského parlamentu, Rady Evropy, OECD a WHO dohodli na praktickém používání ICF jak ve zdravotnictví, tak pro statistiku osob s disability, dále v přiznávání výhod u osob s disability v sociální, edukační a zaměstnanecké sféře. Všichni účastníci konference se k Janovi chovali s velkou úctou jako k jednomu z otců ICF.

Ráda jsem s ním jezdila na kongresy a semináře. Cestou na místo konání jsem zjišťovala, jaké má rozsáhlé znalosti z oblasti přírodovědy (poznávání ptactva, květin, stromů), z historie a samozřejmě odborné znalosti, kdy stále studuje vědeckou literaturu. Na konferencích byl vždy středem pozornosti, bylo vidět, jak si ho kolegové váží a mají ho rádi. Byl laskavý k pacientům, studentům i kolegům a nikdy mu nebylo zatěžko akutně převzít výuku či ordinaci. Neustále publikuje, naposledy vydal knihu „Neurologie v rehabilitaci“, která je vyprodaná a připravuje se další vydání.

Jan má 3 děti, 8 vnuků a 15 pravnoučat. Myslím si, že jeho čtvrtým dítětem je zmíněná Mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví. Zúročením jeho celoživotní práce a zkušeností mohla být koncepce rehabilitace v České republice. Podílel se na přípravě zákona o rehabilitaci, který však dodnes nebyl přijat – přesto si myslím, že Jan je otcem moderní rehabilitace v ČR. Je mi velkou ctí i radostí s ním stále spolupracovat.

doc. MUDr. Olga Švestková, Ph.D.

přednostka Kliniky rehabilitačního lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Životní jubileum prof. MUDr. Sixta Hynieho, DrSc.



Foto: Daniel Horák – Current Media

V březnu letošního roku jsme si připomněli významné životní jubileum prof. MUDr. Sixta Hynieho, DrSc., významného představitele české farmakologie a toxikologie.

Narodil se 15. března 1933 v Praze, kde také absolvoval svá středoškolská studia. Vystudoval Fakultu všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze, promoval v roce 1958. Již jako student projevil zájem o farmakologii a po promoci pokračoval na Farmakologickém ústavu FVL UK u profesora Maxe Wenkeho. Zde působil v letech 1958–1968 jako asistent, v období 1968–1985 jako docent a od roku 1985 profesor. V letech 1990–1997 byl přednostou Farmakologického ústavu 1. LF UK. Po odchodu do důchodu pracuje jako profesor v Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFV v Praze.

Během svého dlouhého profesního působení zažil bouřlivý rozvoj farmakologie. Již záhy si uvědomil význam metabolických změn vyvolaných působením cizorodých látek na funkci jednotlivých orgánů a tkání. Navázal tím na tradici Farmakologického ústavu a stal se významným představitelem biochemicky orientované farmakologie. Úspěšná vědecká i pedagogická činnost se promítá do jeho životopisných údajů: v roce 1963 získal vědeckou hodnost kandidáta lékařských věd, roku 1968 habilitoval v oboru farmakologie, v roce 1978 dosáhl vědeckou hodnost doktora lékařských věd a roku 1985 byl jmenován profesorem pro obor farmakologie.

Profesor Hyni podstatně rozšířil své odborné zkušenosti v oblasti biochemicky orientované farmakologie v průběhu několika pobytů na prestižních zahraničních pracovištích. Pracoval např. v *National Institutes of Health* v Bethesda, USA, a v laboratoři Bernarda B. Brodieho, kde se podílel na objevu lipolytického účinku teofylinu. V *Massachusetts General Hospital* v Bostonu spolupracoval s Geofreym W. G. Sharpem při objasnění účinku cholerového toxinu, což později přispělo k objevu regulačních G-proteinů. Dále pracoval v *Karolinska institutet* ve Stockholmu.

Profesor Hyni byl členem řady významných profesních společností, kde zastával různé funkce. Po dvě období byl prvním místopředsedou ČLS JEP, je nositelem zlaté pamětní medaile Jana Evangelisty Purkyně. Do roku 1998 byl předsedou České společnosti pro experimentální a klinickou farmakologii a toxikologii ČLS JEP a je jejím čestným členem.

Mnoho let byl členem Vědecké rady 1. LF UK, členem akademického senátu Univerzity Karlovy v Praze a řady odborných komisí na fakultě i na MZ ČR. Vykonával funkci předsedy oborové rady doktorského studijního programu Farmakologie a toxikologie. Dokladem jeho vědecké práce je rovněž rozsáhlá publikační činnost a přednášková aktivita. Byl řešitelem a spoluřešitelem řady grantů (GAČR, IGA MZ, GAUK, FRVŠ) a výzkumných záměrů, oceněných například cenou ministra zdravotnictví ČR. Je čestným členem řady zahraničních i domácích vědeckých společností a redakčních rad renomovaných časopisů (např. *Adv Cyclic Nucleotide Res*, *Arch Pharmacodyn Research*, *Physiological Res*, *Acta Medica*).

Za svou práci byl mnohokrát oceněn, například jubilejní medailí UK, Skarnitzlovou cenou, cenou farmakologické společnosti a ČLS JEP. Rektor UK mu v roce 2013 udělil zlatou pamětní medaili za zásluhy o rozvoj lékařských věd v oboru farmakologie a za propagaci české vědy v zahraničí.

Vážený pane profesore, jménem farmakologů Vám blahopřejeme k významnému životnímu jubileu a přejeme Vám pevné zdraví do dalších let.

prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc.

předseda České společnosti pro experimentální a klinickou farmakologii a toxikologii ČLS JEP

prof. MUDr. František Perlík, DrSc.

emeritní přednosta Farmakologického ústavu 1. LF UK

85 let prof. Marie Brodanové



Na Velikonoční pondělí se dožila významného životního jubilea paní profesorka MUDr. Marie Brodanová, DrSc., žena, která celý svůj život zasvětila medicíně, zvláště pak hepatologii.

Budoucí lékařka se narodila v roce 1933 ve Slapech u Prahy. S vyznamenáním absolvovala jak Akademické gymnázium v Praze, tak i Fakultu všeobecného lékařství uk.

Promovala v roce 1958 a po promoci nastoupila na interní oddělení příbramské nemocnice. Na svého prvního učitele interny, vynikajícího všeobecného internistu primáře Kadeřábka, vzpomíná paní profesorka dodnes.

Zásadní zlom z pohledu další kariéry nastal v roce 1961, kdy mladou lékařku přijal do své výzkumné laboratoře na I. interní klinice tehdejší Fakultní nemocnice I přednosta kliniky prof. Vojtěch Hoenig. Pod jeho vedením se začala věnovat oboru, který byl tou dobou celosvětově v plenkách, totiž hepatologii. Těžištěm odborného zájmu byl zpočátku metabolismus železa, kterému se věnovala nejen v experimentu, ale i v klinice. Svého času sledovala největší soubor nemocných s hemochromatózou v tehdejší Československu. Druhou oblastí, která se stala předmětem odborného zájmu paní profesorky, byla portální hypertenze. Legendární je skupina nemocných s portokaválními spojkami, které indikovala k výkonům, jež prováděl prof. Vladimír Balaš na I. chirurgické klinice. V roce 1966 obhájila kandidátskou disertaci na téma „Změny sérového železa a mědi u pacientů s hepatitidami“.

Rok 1969 strávila na *King's College* v Londýně u nestora evropské hepatologie Rogera Williamse. Koncem 60. let totiž prof. Hoenig začal připravovat v Praze program transplantace jater a jeho nejlepší žačka byla přímo předurčena k roli transplantčního hepatologa. Bohužel, i tento program můžeme počítat mezi oběti normalizačních let. Normalizace přímo postihla také paní profesorku, protože její doktorská práce zaměřená na metabolismus cukrů při jaterních onemocnění skončila na hezkých pár let v šuplíku. Obhajoba před vědeckou radou fakulty proběhla až v roce 1990 a o dva roky později byla docentka Brodanová jmenována profesorkou vnitřního lékařství.

Obsah obou pedagogických titulů byl u paní profesorky naplněn vrchovatě. Výuka mediků, ale i postgraduální vzdě-

lávání se staly záhy po jejím nástupu na I. interní kliniku podstatnou součástí její pracovní náplně. Nutno říci, že stáže pod jejím vedením i její přednášky patřily vždy mezi nejoblíbenější a nejpřínosnější během celého studia. Talent předávat své diagnostické a léčebné znalosti a zkušenosti nezaměnitelným způsobem i energie, se kterou tak činila, byly nezměrné.

V roce 1993, kdy jsem na I. interní kliniku nastoupil jako absolvent lékařské fakulty, byla paní profesorka respektovanou vedoucí hepatologické skupiny, primářkou lůžkového hepatogastroenterologického oddělení a zástupkyní přednosta nejstarší české interní kliniky. Již od svých prvních dnů na klinice jsem paní profesorku vnímal jako sice vysokou autoritu, ale také jako hluboce lidskou bytost, která byla ochotná naslouchat stejně pozorně jak pacientům, tak i mně, mladému nezkušenému elévovi. Její dokonalá schopnost vystihnout podstatu problému, analyzovat jej a vyvodit správný závěr byly pro mě vždy velkou inspirací. Mnohokrát mě svými dobře mířenými dotazy a připomínkami odkázala do správných mezí nebo nasměrovala správným diagnostickým směrem. Navždy mi zůstane v paměti její diagnóza tuberkulózy kostí stanovená od dveří pokoje číslo 6 oddělení C I. interny u pacientky s mnoha polymorfními stesky a bolestmi.

I podle svých současných zkušeností jsem přesvědčen, že je třeba zdůraznit ještě jednu podstatnou vlastnost paní profesorky. Byla a je vynikající „spavec“. Snad se na mě nebude zlobit, že tento její termín používám troufale i ve spojení s její osobou. Její učební texty věnující se hepatologii patří dodnes mezi to nejlepší, co bylo v našem oboru napsáno. Jsou dokonalým odrazem jejího syntetického myšlení, schopnosti vystihnout podstatnou informaci a podat ji způsobem odpovídajícím cílovému čtenáři. Během svého života sepsala řadu monografií a mnoho kapitol do několika učebnic vnitřního lékařství a mě vždy velmi potěší, když si tyto části medicíny při stáží chválí jako přehledné, poučné a především srozumitelné.

4. června 1997 mi paní profesorka napsala věnování do své „Hepatologie v praxi“: „... aby se mu hepatologie líbila a nezapomínal na odd. C ve zlém.“ Vážená paní profesorko, po 21 letech můžu prohlásit: Hepatologie se mi líbí, a to především díky Vám. Na oddělení C ve zlém nezapomínám, ba co víc, nikdy na něj nezapomenu. Je mi ctí, že jsem mohl být Vaším žákem. Mnoho zdraví a energie do dalších let!

prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha
předseda České hepatologické společnosti ČLS JEP

Blahopřání Ing. Ludmile Kazdové, CSc.



Koncem března oslavila kulaté narozeniny jedna z nejvýznamnějších osobností tuzemské experimentální diabetologie a metabolismu, Ing. Ludmila Kazdová, CSc., dlouholetá vedoucí Oddělení metabolismu diabetu Centra experimentální medicíny IKEM.

Narodila se 23. března 1938 v Praze, v roce 1961 absolvovala studium na Vysoké škole zemědělské

a pracovala jako aspirant ve Výzkumném ústavu pro biochemii a farmacii. Celý svůj profesní život – a velkou měrou i osobní – věnovala experimentálnímu výzkumu v oblasti metabolismu a výživy a později diabetu.

V roce 1967 začala pracovat jako vědecká pracovníce v Ústavu pro výzkum výživy lidu v Praze-Krči, kde kromě klinického oddělení vzniklo velmi vědecky úspěšné oddělení experimentální fyziologie vedené MUDr. Pavlem Fábrym. Spolu s Lídou Kazdovou tu pracovala řada významných osobností, jako byl doc. MUDr. Antonín Vrána, DrSc., MUDr. J. Wenkeová, CSc., Ing. Hana Vavřínková, CSc., a další. Jejich práce v oblasti metabolismu sacharidů a zejména mobilizace, transportu a metabolismu tuků se již koncem 60. let dočkaly mezinárodního uznání.

Oddělení experimentální fyziologie přežilo veškeré reorganizační změny a pokračovalo ve své činnosti i po zrušení Ústavu pro výzkum výživy lidu a po vzniku IKEM v roce 1971. Lída Kazdová byla po celé dlouhé roky přednostkou a vedoucí tohoto pracoviště, které měnilo své názvy, ale vždy se orientovalo na experimentální metabolický výzkum.

Osobně jsem se s Lídou Kazdovou a Tondou Vránou seznámila na počátku 80. let, kdy jsem se začala věnovat inzulínové rezistenci. Oba pro mne byli studnicí moudrosti, protože

se právě této problematice v experimentu věnovali. Vždyt kdo v oboru by neznal hypertriglyceridemické potkany – model inzulínové rezistence? Vzpomínám na kamarádskou atmosféru, která v jejich laboratoři v podzemních prostorech pavilonu A1 panovala, na spoustu legrace, kterou jsem s nimi zažila, na úprk na letišti ve Washingtonu, kde nám málem uletělo letadlo, i smutek a nevěříčí úžas ve Valencii po smrti Tondy.

Lída je pro mě vzorem člověka, který miluje svou práci, je maximální odborník, náročný na sebe i druhé, je mu vlastní touha po poznání a při tom je schopen doceňovat běžné radosti života. Prostě ví, co je důležité. V oboru fyziologie metabolismu je jednou z nejvýznamnějších osobností v České republice. Je záviděníhodné, jak aktivní je ve výzkumu dosud. Databáze *PubMed* uvádí 182 odborných publikací, u nichž je autorkou či spoluautorkou, z nich plných 25 bylo publikováno v posledních 3 letech. V poslední době se podílí na plnění grantového projektu a je recenzentkou manuškriptů zaslaných do redakcí odborných domácích a několika zahraničních časopisů.

Vážená a milá Lído,

osobně smekám před Tvou invencí a pracovitostí. Byla a je s Tebou radost spolupracovat, nikdy jsem nezažila, že bys řekla ne, pokud jsem Tě o něco prosila, na požádání jsi byla schopná vyprodukovat použitelnou zprávu z grantových projektů, zpracovat a zhodnotit výsledky, a to vždy v dokonalé formě, která nepotřebovala revizi. Navíc Tě to všechno vždycky evidentně bavilo, takže nebyl problém Tě kdykoliv zastihnout v laboratoři nebo v pracovně.

Dovol mi, abych se jménem výboru České diabetologické společnosti ČLS JEP i jménem svým připojila k zástupu gratulantů a poděkovala Ti za vše dobré, co jsi pro výzkum v oboru metabolismu, výživy a diabetu udělala. Chtěla bych Ti do dalších let popřát hodně zdraví a svěžesti, radosti nejen z práce, ale i z rodiny, o které vím, že sis ji „vybrala“ moc dobře. Máme Tě rádi a doufám, že se na seminářích, poradách i osobních schůzkách budeme dlouho setkávat.

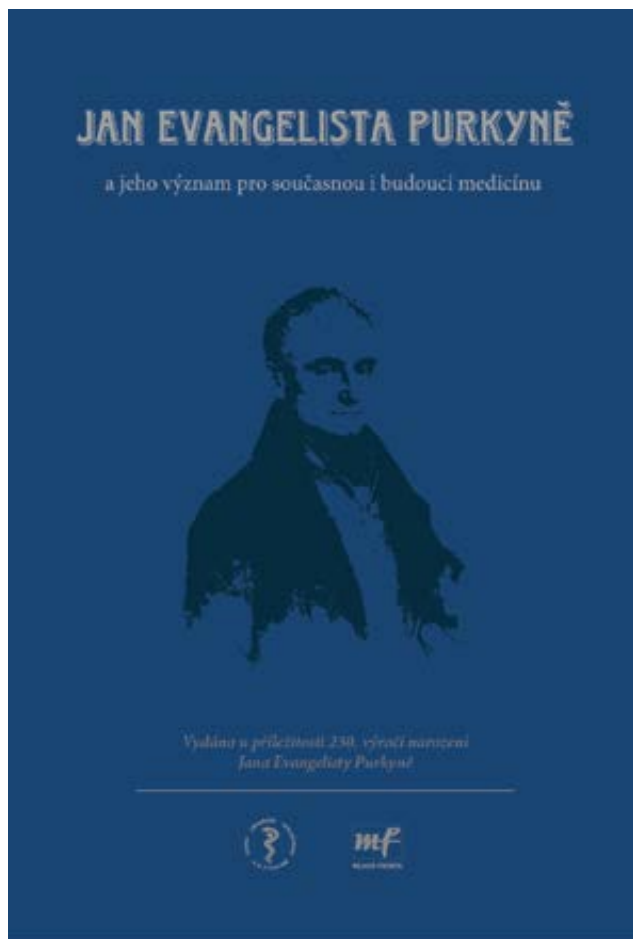
prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.
přednostka Centra diabetologie IKEM



Foto: Leoš Chodura

Představujeme publikaci

Jan Evangelista Purkyně a jeho význam pro současnou i budoucí medicínu



Publikace byla vydána k připomenutí 230. výročí narození slavného českého lékaře a vědce Jana Evangelisty Purkyně (18. prosince 1787 Libochovice – 28. července 1869 Praha). Jan Evangelista Purkyně patří k ve světě nejznámějším Čechům a jeho objevy ovlivnily řadu lékařských oborů. V závěru života se pak jako vlastenec podílel významnou měrou na vzniku moderní české společnosti. Publikace je připravena více než 50 autory z řad historiků, lékařů zabývajících se dlouhodobě osobností Jana Evangelisty Purkyně a známých představitelů nejvýznamnějších lékařských oborů. Publikace přináší příspěvky ke třem tématům:

1. Historický pohled na osobnost Jana Evangelisty Purkyně a purkyňovské tradice.
2. Purkyňovy objevy a koncepce ve vztahu k dnešku.
3. Co nás čeká aneb jak se budou medicína a přírodní vědy vyvíjet do konce tohoto století.

Kniha tak vychází z purkyňovských tradic a shrnuje, co Purkyně objevil a jak se medicína vyvinula od doby Purkyňovy a kam dále směřuje.

**Editoři: Štěpán Svačina, Jan Škrha,
Tomáš Trč**

Doporučená cena 550 Kč

Při objednání na **kniha.cz** sleva 10%

**MEDICAL
SERVICES**

Největší vydavatelství zdravotnických titulů v ČR
a pořadatel kongresů, konferencí a sympozií

mf
MLADÁ FRONTA



Radost z jízdy



BMW RENOCAR LÉKAŘŮM...

BMW SE ZVÝHODNĚNÍM 403.990 Kč.*

VYZKOUŠEJTE NA 72 HODIN ZDARMA.

BMW RENOCAR Praha - Čestlice | Brno - Slatina

Více o nabídce na www.renocar.cz/lekari

*BMW 320d xDrive Gran Turismo, nabídka platí do odvolání