

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 145
2006, č. 9, s. 681-760
CLC EAL 145 (9)
681-760 (2006)

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

ROČNÍK 145 / 2006, č. 9

VEDOUcí REDAKTOR

Doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

REDAKČNÍ RADA

Prof. MUDr. Pavel Barták, CSc.
Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 00 Praha 10

Prof. MUDr. Jaroslav Blabůš, DrSc.
ÚVN, 169 02 Praha 6

Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
Ústav hematologie a krevní transfuze
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Evžen Čech, DrSc.
Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN
Apolinářská 18, 128 08 Praha 2

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

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

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

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

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

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

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

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

Doc. MUDr. Josef Kopecký, DrSc.
Zdravotně sociální fakulta Ostravské univerzity
Syllabova 19, 703 00 Ostrava - Zábřeh

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

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

Doc. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

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

Doc. MUDr. Petr Smolík, CSc.
Psychiatrická klinika LF UK a VFN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Prof. MUDr. Martin Vízek, CSc.
Ústav patologické fyziologie 2. LF UK
Plzeňská 130/221, 150 00 Praha 5

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

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

KONZULTANTI

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

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

Prof. MUDr. Marie Pešková, DrSc.
I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

OBSAH

Aktuální téma	
<i>Brdička R., Černý V.</i> : Kam směřuje naše genetická výbava?	683
Přehledový článek	
<i>Otová B., Kalvach Z., Šnejdrová M.</i> : Biologické mechanismy stárnutí	688
<i>Bartošová L., Strnadová V., Bartoš M., Krčmář J., Nečas J.</i> : Onemocnění kardiovaskulárního systému a genové polymorfizmy	695
Komentář <i>Linhart A.</i>	700
<i>Toporcer T., Radoňák J.</i> : Podtlakové uzatváranie rán – nové poznatky a možnosti aplikácie	702
Komentář <i>Paša L.</i>	707
Původní práce	
<i>Kubešová H., Holík J., Weber P., Polcarová V., Matějovský J., Mazalová K., Šlapák J.</i> : Spotřeba léčiv v seniorské populaci a rizika polyfarmakoterapie ve stáří	708
<i>Suková V., Klabusay M., Čoupek P., Brychtová Y., Doubek M., Mayer J.</i> : Denzita exprese antigenu CD20 na populaci nádorových buněk u pacientů s chronickými lymfoproliferacemi B-lymfocytární řady	712
Komentář <i>Špička I.</i>	716
<i>Kolek M., Brát R.</i> : Chirurgická léčba aktivní infekční endokarditidy: osmileté zkušenosti	718
Komentář <i>Beneš J.</i>	724
<i>Topinková E., Fialová D., Carpenter G. I., Bernabei R.</i> : Mezinárodní srovnání lékové compliance a faktorů ovlivňujících non-complianci u seniorů s polyfarmakoterapií	726
<i>Mádllová P., Neuwirth J., Topinková E.</i> : Efektivita výuky teoretické i klinické gerontologie u studentů 1. lékařské fakulty UK v Praze	733
<i>Homolka J., Krejbič F., Holub J.</i> : Tuberkulóza v České republice v roce 2005	738
Kazuistika	
<i>Nešpor K., Csémy L.</i> : Spiritualita v medicíně a u návykových nemocí	743
Speciální sdělení	
<i>Opatrná M.</i> : Klinická pastorační péče a její poskytovatel	746
<i>Krátková E.</i> : Škála hodnocení kontroly tabáku v jednotlivých zemích	748
Dějiny lékařství	
<i>Pacovský V.</i> : Z dějin české gerontologie a geriatric	751
<i>Dominik J.</i> : Akademik Jan Bedrna – zakladatel hradecké chirurgické školy	755
Osobní zprávy	758
Knihy	694, 701, 750
Nejvýznamnější osobnosti pražské lékařské fakulty	
<i>Štemberková M.</i> : Jan Bělehrádek	760

CONTENTS

(No. 9, 1st September 2006) Journal of Czech Physicians

Topic	
<i>Brdička R., Černý V.</i> : What is the Future of Our Genome?	683
Review Articles	
<i>Otová B., Kalvach Z., Šnejdrová M.</i> : Biological Mechanisms of Aging	688
<i>Bartošová L., Strnadová V., Bartoš M., Krčmář J., Nečas J.</i> : Cardiovascular Diseases and Gene Polymorphisms	695
Commentary <i>Linhart A.</i>	700
<i>Toporcer T., Radoňák J.</i> : Vacuum Assisted Closure Therapy – Overview of Lesson and Applications	702
Commentary <i>Paša L.</i>	707
Original Articles	
<i>Kubešová H., Holík J., Weber P., Polcarová V., Matějovský J., Mazalová K., Šlapák J.</i> : Drug Consumption and Risks of Polypharmacotherapy in Elderly Population	708
<i>Suková V., Klabusay M., Čoupek P., Brychtová Y., Doubek M., Mayer J.</i> : Density Expression of the CD20 Antigen on Population of Tumor Cells in Patients with Chronic Lymphoproliferative Diseases	712
Commentary <i>Špička I.</i>	716
<i>Kolek M., Brát R.</i> : Surgical Treatment of Infective Endocarditis: 8 Year Experience	718
Commentary <i>Beneš J.</i>	724
<i>Topinková E., Fialová D., Carpenter G. I., Bernabei R.</i> : Cross-national Comparison of Drug Compliance and Non-compliance Associated factors in the Elderly with Polypharmacotherapy	726
<i>Mádllová P., Neuwirth J., Topinková E.</i> : Effectiveness of Teaching Gerontology and Geriatrics in Students of the 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague	733
<i>Homolka J., Krejbič F., Holub J.</i> : Tuberculosis in the Czech Republic in 2005	738
Case Reports	
<i>Nešpor K., Csémy L.</i> : Spirituality in Medicine and Addictive Diseases	743
Special Articles	
<i>Opatrná M.</i> : Clinical Pastoral Care and Its Providers	746
<i>Krátková E.</i> : Scale for Tobacco Evaluation in Different Countries	748
History of Medicine	
<i>Pacovský V.</i> : History of the Czech Gerontology and Geriatrics	751
<i>Dominik J.</i> : Academician Jan Bedrna – Founder of the Surgery School in Hradec Králové	755
Personal News	758
Books	694, 701, 750
The Most Eminent Personalities of the Prague Medical Faculty	
<i>Štemberková M.</i> : Jan Bělehrádek	760

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2006

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

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

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

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1152 Kč (1560 Sk), jednotlivé číslo 96 Kč (130 Sk).

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Špalová, e-mail: spalova@cls.cz

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz

Registrační značka MK ČR E 77.

Rukopisy zasílejte na adresu doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc., IV. interní klinika I. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2.

Rukopis předán do výroby dne 3. 7. 2006. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jejich užití. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu, Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s. r. o., U Kněžské louky 2124/53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342-3, fax: 284 820 966, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

AKTUÁLNÍ TÉMA

Kam směřuje naše genetická výbava?

¹Brdička R., ²Černý V.¹Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha²Archeologický ústav AV ČR, Praha

SOUHRN

Co s námi bude? Kam spěje lidstvo? – jsou otázky, které si klademe snad od chvíle, kdy se počítáme mezi druh označovaný jako moudrý. Někdy právem, jindy neprávem. Lidský druh se osamostatnil v pleistocénu a vyvíjel se do dnešních dob jak po stránce živočišné, tak duševní; snad vzletnější by bylo říkat jak fyzické, tak kulturní. V naší úvaze se zabýváme otázkami o stabilitě hmoty, z níž se naše fyzické já odvozuje – naším genomem a jeho vývojem, který v pohledu nazpět lze částečně rekonstruovat, pohledem do budoucnosti jen tušit. Popisujeme zákonitosti vývoje lidského genomu a vlivy, které na něj působí; pokoušíme se je i modelovat, a porovnávat s výsledky výzkumů na zvířatech, kde máme možnost i experimentovat. To, že často docházíme k protichůdným závěrům, svědčí o tom, na jak obtížném terénu se pohybujeme, a proto i naše vývody musíme brát s velkou opatrností, neboť se velice snadno můžeme svými představami nechat zavést. Z definovaných vlivů, které působí na naše genomy jako na součásti celkového genofondu lidstva, se pokoušíme hodnotit stav mutability, mutační zátěže, kvality genů/alel, efektivní velikosti populace, a míry migrace.

Klíčová slova: genom, genofond, mutabilita, efektivní velikost populace, migrace, stárnutí, dlouhověkost.

SUMMARY

Brdička R., Černý V.: What is the Future of Our Genome?

Where do we go and what will happen with our genomes? Viewed as a reflection of what we know about our origin as *Homo sapiens*, history and forecast. Archeogenetics tries to find our sourcing place and to explain how humans occupied the globe. One of the first theories based on mtDNA polymorphisms studies stressed on our African origin followed by stepwise dispersal all over the world which took approximately 80 000 years. But not all findings agreed with this assumption if based on nuclear loci and supported multifocal origin of humans. The process of establishing a new species – *Homo sapiens*, is still not fully understood and many questions remained unanswered. From the point of view of population genetics we can assume that: 1. Mutability (natural or from internal causes) does not change though we cannot neglect suspicion that environment could influence its increase. The content of harming mutations in our genome, due to the protective effect of health care, which blocks natural selection, is increasing and moreover changes of our life style opened the door for manifestation of weak deleterious alleles accumulated during foregoing period of evolution.

Also prolongation of our life span is accompanied with effects of genotypes positively selected because of their positive effect on our reproductive period but which could be harmful during postreproductive stage – antagonistic pleiotropy. 2. According traditional assumption on the quality of new mutations is that they are either neutral or harming. Changes which are drift-dependent are becoming reduced. 3. Effective population size (steady state could be supposed or some increase due to more intensive local migration). 4. Migration (In spite of absence of corresponding demographic data) seems to be nowadays more intensive than it was in the past.

Key words: genome, gene pool, mutability, effective population size, migration, longevity, antagonistic pleiotropy.

Br.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 683–687.

Pokud chceme sledovat vývoj naší genetické výbavy, měli bychom si stanovit nějaký začátek, jakýsi hypotetický počáteční stav, s nímž budeme srovnávat stav současný. V našem případě by bylo nejlépe začít od okamžiku, kdy jsme se začali považovat za člověka s přívlastkem moudrý. Už v tomto okamžiku ale vyvstává poměrně vážný problém. Fylogeneze nerekombinantních DNA úseků (ať jsou jimi DNA Y chromozómové nebo mitochondriální či vázané úseky mezi dvěma rekombinačně nestabilními místy) ukázala, že každý takový lokus má svoji vlastní historii (efektivní velikost, počet replikací, mutační rychlost), a tudíž i jinak časovaný vznik, tedy to čemu se říká TMRCA (z angl. Time to the Most Recent Common Ancestor).

Jinými slovy genom našeho prvního moudrého předka musel být

složen jak z genů společných s ještě staršími předky, tak i z genů odvozených a vzniklých pouze u něho, ale konec konců i takových, které dodnes sdílíme s příbuznými druhy.

V pátrání po genomu našich předků by bylo jistě dobrým počinem izolovat DNA přímo z jejich koster a zjistit, zda jsou naše fylogenetické výpočty stáří jednotlivých DNA úseků správné. Že jde o přání prakticky nesplnitelné, je nasnadě, i když víme, že DNA lze izolovat z kosterních náleží až několik desítek tisíc let starých (1). K tomu, abychom se mohli vyjádřit, jak vypadal genom našich přímých předků, bychom ale museli prozkoumat pozůstatky většího množství koster. Nepředpokládáme totiž, že vznik nového druhu se odehrává na úrovni jediného páru pohlavně se rozmnožujících



Obr. 1. Odhady časového rozšíření současného člověka po zeměkouli
Čísla udávají přibližný počet (tisíce) let před začátkem našeho letopočtu, kdy se v uvedené oblasti mohl začít vyskytovat současný člověk. Vznik současného člověka je kladen do Afriky s postupným rozšířením do Asie, Austrálie a Evropy a dále pak do Severní a Jižní Ameriky přechodem přes Beringovu úžinu (po souši).

organizmů (2); nemůžeme si být tedy ani jisti, zda kostra, z níž DNA izolujeme, naším předkem skutečně byla – jak řekl kdysi jeden genetik *I know my molecules had ancestors, the paleontologist can only hope that his fossils had descendants ...*

VZNIK NAŠEHO DRUHU

Cestu k současnému zalidnění naší planety odhadujeme s použitím částí genomu, které nepodléhají rekombinaci a svým způsobem v sobě konzervují změny, ke kterým v nich během vývoje docházelo. Je to zejména mimojaderný mitochondriální genom a z jaderného většina Y-chromozómu. Bohužel ne vždy se použitím těchto ukazatelů došlo ke shodným výsledkům. Mitochondriální genom byl použit na podporu představy o vzniku moderního člověka v subsaharské Africe před 150–200 tisíci lety, což bylo metaforicky vyjádřeno v podobě pramatky Evy (obr. 1) (3, 4). Y-chromozóm sice potvrdil africký původ, ale „Adamovy“ počátky vycházejí prozatím o zhruba 100 tisíc let mladší (5). Studium jaderného genomu se naproti tomu ukázalo, že některé lokusy mohou pocházet i z neafrických linií (6). Novější studie repetitivních sekvencí byly spíše nakloněny našemu africkému původu s mnoha po sobě následujícími populačními redukcemi (7) a současné názory se opět vrací ke zpochybňování původní představy nazvané Ven z Afriky (*Out-of-Africa*) a ukazují, že materiál jaderných genů může pocházet dokonce z více jak 80 % z našich neafrických předků (8).

Protože my Evropané jsme oběma teoriemi odsouzeni do kolonizovaného prostoru, můžeme kolbiště názorů opustit a spokojit se s konstatováním, že z hlediska genomu není začátek vzniku našeho druhu zcela jasný a s použitím genetické diverzity současného oby-

vatelstva se zatím nedokážeme jednoznačně rozhodnout pro žádnou z možných variant, které nám paleoantropologové v minulosti nastílnili. Jak bylo ale již výše uvedeno, bylo by poněkud iluzorní chtít po evoluci, aby měnila všechny části našeho genomu stejným rychlým tempem.

Jestliže za předěl mezi druhy budeme považovat neslučitost genomů ať v jakékoliv podobě, bude těžké uvěřit tomu, že k osamostatnění anatomicky moderního člověka jakožto druhu *Homo sapiens* došlo „současně“ na mnoha místech. Stejně tak je ale poměrně obtížné uvěřit, že rozmnožovací schopnosti našich dávných předků byly tak vysoké, že dokázaly zalidnit svět v tak relativně krátké době, i když by se v první fázi jednalo jen o příbřežní oblasti jižní Asie a Austrálie (9).

HUSTOTA OBYVATELSTVA

Někteří autoři se domnívají, že v období lovců–sběračů se naši předkové dožívali v průměru jen zhruba 20 let (10). K prudkému nárůstu hustoty obyvatelstva nedošlo zřejmě hned s nástupem prvních zemědělských technologií, ale až během přechodu k intenzivnímu zemědělství, kdy se v souvislosti s dostatkem výživy výrazně zvýšila i fertilita (11). Kostrové soubory pocházející z archeologických nálezů té doby ukazují ale také na zvýšení mortality související s nárůstem řady nových infekčních chorob, kterým malé skupinky lovců–sběračů (a v podstatě asi ani rozptýlené osady prvních zemědělských komunit) vystaveny nebyly (12). Stran naděje dožití je vzhledem k novým antropologickým poznatkům o biologii stárnutí lidského skeletu těžké se vyjádřit, ale je zřejmé, že fertilita

období žen byly zemědělské komunity schopny využít asi mnohem efektivněji než komunity lovecko-sběračské.

LIDSKÝ GENOM

Ať již byl genom původní populace anatomicky moderních lidí jakýkoli, je třeba jmenovat i vektory, které považujeme ve „vývojových“ procesech lidského genomu za rozhodující. Těmi jsou především: 1) rychlost, s jakou dochází k novým mutacím (mutabilita); 2) selekční tlak na nové mutace, 3) efektivní velikost populace a 4) migrace či přesněji genový tok. S těmito vektory souvisí i následující otázky – Ad 1. Je mutabilita konstantní, anebo se mění? Ad 2. Co ovládá fixaci nebo zánik nových alel, náhoda nebo výběr? Ad 3. Mění se efektivní velikost populace? Ad 4. Mění se míra migrace?

Možnosti pohledu na tyto otázky vývoje lidského genomu najdeme pochopitelně již v pionýrských studiích Ronalda Fishera, Johna Burdona Sandersona Haldaneho či Sewalla Wrighta ve 30. letech minulého století a dále pak v pracích Motoo Kimury a mnoha dalších významných genetiků ze 70.–90. let minulého století. Pokusíme-li se odpovědět na zmíněné otázky dnes, můžeme uvést poměrně nedávný názor, že diverzita lidského genomu se v celosvětovém měřítku snižuje (13). K takovému závěru lze dojít, odpovíme-li na první z výše položených otázek, že se v průměru snižuje i mutabilita lidského genomu (14), i když rozdíly v mutační rychlosti jednotlivých jeho částí jsou pochopitelně různé.

Na otázku druhou hodnotící význam kvality jednotlivých částí genomu na jeho kvalitě jako celku bude třeba hledat odpověď v poněkud širším kontextu. I kdyby mutabilita postihující zárodečné linie našich buněk byla stálá a nezvyšovala se ani v důsledku přibývajících genotoxických vlivů (záření ionizující i ultrafialové, genotoxické chemikálie apod.) (15), mohlo by stoupat množství škodlivých mutací díky našemu bránění přirozené selekci, která by je z populace odstraňovala. V minulosti probíhal proces vývoje genomu většinou „přirozeným“ způsobem, nicméně bude-li účinnost současné medicíny nadále vzrůstat a působit v masovém měřítku, budeme se muset chtít nechtě smířit s postupným přibýváním alelních forem genů našemu zdraví škodících či přinejmenším méně kvalitních. Ačkoliv výpočty populačních genetiků dokazovaly, že nárůst bude velmi pozvolný, týkaly se většinou jednotlivých genů či mutací odpovědných za jedno konkrétní onemocnění.

Civilizační choroby

Protože poměrně prudký nárůst „civilizačních chorob“ nelze vysvětlit změnou genových frekvencí jednotlivých genů, je nutné kromě zásadního vlivu změn životních podmínek, uvažovat o překročení prahové hodnoty nakušení nepříznivých alel v našich genomech. Dokonce se zdá, že by do tohoto procesu mohly zasahovat i sekvence z nekódujících oblastí (16). Za jeden z prvních kroků nového nazírání kliniků na tyto skutečnosti je vytvoření pojmu komplexních chorob (17). Pravděpodobně nejde, alespoň ve většině případů, o nové mutace, ale o přítomnost starých, jejichž účinek zůstával utajen, neboť nebyly vhodné podmínky k jejich projevu. Významnou roli tu hraje pro lidskou populaci v evolučním měřítku dosud nevídaně zvýšená naděje dožití především vyšších věkových kategorií, v nichž se řada civilizačních chorob může projevit. Spolu se vzrůstající zdravotní péčí nelze pak přehlížet i schopnost současné medicíny identifikovat choroby, o nichž ještě před 100 lety neměl nikdo ani tušení. Stejným způsobem nelze ani vyloučit, že na dnes diskutovaný virus H5N1 umírali ptáci a výjimečně i někteří savci již v dávném pravěku a že všechny morové rány nemusely být nutně způsobeny nám dnes známým druhem *Yersinia pestis*.

Člověk se ovšem na svém genetickém osudu podílí i podporou prudkého rozvoje průmyslu, který nejen nebývalou měrou poškozují životní prostředí, ale zásadním způsobem a s obrovskou rychlostí mění náš dosavadní životní styl. Ačkoliv někteří z nás si toho vědomi jsou a snaží se tyto naše sebezničující aktivity omezit, nezdá se, že by docházelo k příliš zásadním změnám. Chybou hnutí za zlepšení životního prostředí je to, že se často zaměřují nesprávným směrem a poukazují pouze na taková nebezpečí, která jsou pro ně politicky výhodná. Jiná otázka je, zda má vůbec smysl bránit člověku v cestě k jeho zániku. Nejspíše nikoli, vždyť vymírání druhů je přirozeným procesem vývoje a *Homo sapiens* nebude zdaleka první, kdo svůj genetický materiál jednoho dne do další populace již nepředá. Takový osud potkal ostatně před zhruba 25 tisíci lety i neandrtálec, jedině právě Evropany v biologickém slova smyslu. Smutný na tom bude jen výčet ostatních živočišných a rostlinných druhů, které naše životní osudy musely chtít nechtě sdílet.

Stárnutí

V rámci svých mnoha pošetilostí, např. touhy o prodloužení délky života, jsme otevřeli další okno, z něhož lze pohlížet na kvalitu našeho genomu. Uvědomili jsme si, že z hlediska přírodního výběru se o nás rozhodovalo především na základě schopnosti reprodukce. Z tohoto hlediska má naše existence smysl jen pokud jsme schopni vytvářet další generace. Je ale zjevné, že v průměru přežíváme mnohem déle. Mohli bychom se tedy domnívat, že naše post-reprodukční existence nijak nevadí, nebo spíše naopak; zabíráme tu totiž místo a spotřebováváme zdroje pro obživu jedinců v reprodukčním věku. Již Thomas Malthus na začátku 19. století ukázal, jak sebezničující je nadprodukce potomstva. Situace v některých rozvojových zemích je ostatně v tomto smyslu také alarmující.

To, že tu po splnění na nás kladených rozmnožovacích požadavků „překážíme“, je naopak vyjádřeno v představě o tzv. antagonistické pleiotropii, kdy genotyp (alela) pozitivně selektovaný pro kladný účinek v době aktivní reprodukce, může mít negativní účinek po jejím skončení. Jinými slovy to, co se ukázalo jako vhodné pro reprodukční zdatnost, může být později zhoubné (18). Není ale zcela jisté, zda tato představa odpovídá skutečnosti. Naše pátrání po genech dlouhověkosti souvisí s odlišením tzv. patologického stárnutí od stárnutí fyziologického. Tento zdánlivě scholastický přístup vede ke známé otázce, zda stárnutí je nemoc (19). Šalamounská odpověď zní „je i není“. Když se budeme snažit najít odpověď na buněčné úrovni, budeme muset uvést poznatky o postupném poklesu schopnosti buněk se dělit, kdy počet buněčných dělení „zdravých“ somatických buněk, na rozdíl od buněk kmenových a zvláště od buněk nádorových, není neomezený (20). Při každém dělení dojde totiž na chromozómech ke zkrácení jejich koncových částí tzv. telomer (21), čímž je postupně narušována jejich integrita a schopnost udržet si svoji individualitu.

I na úrovni makroorganismu jako celku dochází k postupnému selhávání některých funkcí (22) a díky somatickým mutacím, které se nepodařilo odstranit nebo jejich účinek potlačit, k nárůstu neoplastických procesů. Tím vlastně přecházíme do oblasti patologického stárnutí, na kterém se podílejí nejrůznější nemoci, které nemusí být samozřejmou součástí stárnutí, ale jeho proces urychlují. Mnoho z těchto chorobných procesů bylo zahájeno dávno předtím, než jsme si jich všimli, a je mnoho chorob, které bychom mohli použít jako příklad toho, že zjevné projevy se dostávají, až když proces dospěje do určitého často nezvratitelného stadia. Vedle příčin již zmíněných komplexních chorob a syndromů sem patří především soubor genů, které zajišťují funkci genetického aparátu. Jejich účinek je většinou pleiotropní, i když cílových míst nemusí být mnoho. Ovlivňují funkci genomu jako celku, průběh replikace nebo transkripce, stav chromatinu, vlastnosti jaderné membrány apod. (23–25). Mezi známé syndromy s předčasným „stárnutím“ patří např. syndrom Hutchinson-Gilford s průměrnou délkou života 13 let, syndrom Calkin

s průměrnou délkou života 20 let nebo syndrom Werner umožňující svému nositeli setrvat v reprodukčním období v průměru až do 50 let. O jednotlivých genech, které se na stárnutí podílejí urychlováním nebo naopak zpomalováním, se dovídáme i z pokusů na zvířatech. Jde o velmi konzervativní části genomu, které najdeme např. u některých červů, hmyzu a pochopitelně i u ostatních savců.

Kam by tedy mělo směřovat naše snažení na záchranu lidského genomu? Jistě k tomu, abychom odstranili všechny vnější vlivy, které vedou ke zhoršování jeho stavu a funkce a současně příznivě ovlivnili pochody uvnitř našeho organismu, které mohou stavu a funkci našeho genomu výrazněji prospět. V poslední době je nejčastěji zmiňován oxidativní stres (26), odolností k němuž vyniká spíše ženské pohlaví (27). U těch genů, které již v těle máme, se můžeme pokoušet ovlivňovat jejich aktivitu (28). Protože člověka nelze ochudit o schopnosti duševní, musíme připomenout i význam duševního zdraví a pohody pro funkci tělesných orgánů (29). O kvalitě jednotlivých alel bychom se měli vyjadřovat vždy z hlediska dané situace, z hlediska momentálního stavu genomu a prostředí, ve kterém se jejich nositel momentálně nachází. Většina alel je zřejmě neutrální nebo je neutralitě blízká, takže o jejich osudu rozhoduje především náhoda, což se v populační genetice projevuje jako genetický drift, jehož působení ovlivňuje efektivní velikost populace na straně jedné a frekvence dané alely na straně druhé.

Tam, kde funkci těla vlastních genů nedokážeme úspěšně ovlivňovat, nezbude, než se uchýlit k metodám buněčné a genové terapie. V každém případě bychom se měli zaměřit především na odstranění patologické součásti našeho stárnutí, abychom prodloužili dobu aktivního prožívání života, i když bychom přitom neprodloužili celkovou délku našeho pobytu na tomto světě (30).

Genový tok

Odpovědět na třetí a čtvrtou otázku položenou na začátku naší úvahy o směřování lidského genomu nebude zcela jednoduché. Začneme-li od konce, od otázky týkající se migrace či lépe řečeno genového toku, dá se odpovědět, že pohyb obyvatelstva se dnes děje v nebývalé míře na globální úrovni. V pojetí populační genetiky ale nejde o cestování a usazování se jinde, než odkud pocházíme, ale o pohyb našich genů. Genový tok tedy závisí na rozmnožování, kdy oba partneři podílející se na tvorbě nové populace pocházejí z oblastí s různými frekvencemi alel, obvykle z geograficky si značně vzdálených oblastí. Naše současné demografické statistiky bohužel detailnější zhodnocení genového toku neumožňují – u manželských párů evidují totiž pouze státní příslušnost (http://www.czso.cz/csu/redakce.nsf/i/publikace_o_obyvatelstvu).

Odpověď na třetí otázku trochu souvisí s odpovědí na otázku čtvrtou. V pojetí Kimury et al. (31, 32) můžeme efektivní velikost populace (N_e) chápat jako tu část populace, která se podílí na reprodukci. Kdybychom použili Neiovu formuli $N_e = tNa$, kde Na je počet jedinců populace, kteří se dožili reprodukčního věku, a t je průměrný reprodukční věk žen, narazíme na otázku jak velikost výchozí populace ohraničit. U dobře definovatelných populací představuje N_e cca 40 % celkového počtu N , tedy nominální velikosti populace (33). U obtížněji definovatelných populací, jakými jsou dnes všechny hustě zalidněné oblasti, klesala pravděpodobnost vytvoření manželského páru koncem minulého století se vzdáleností mezi místy jejich původu tak, že bylo pro taková území možné odhadnout velikost N_e maximálně na 100 000 jedinců.

Efektivní velikost populace v ČR nelze dost objektivně určit. V poslední době se struktura obyvatelstva rychle mění a současná evidence tyto změny postihuje jen velmi nepřesně. Tak se můžeme vrátit k názoru zmíněnému na začátku naší úvahy, že genetická diverzita lidské populace klesá s podporou odpovědí na třetí a čtvrtou otázku, které dobře ladí s představou o postupující homogenizaci a mizením rozdílů.

ZÁVĚR

Abychom mohli zodpovědět otázku z titulu článku, opřeme se o názory některých přednášejících na diskuzním semináři Čs. biologické společnosti, která se konala 4. dubna 2006 v Brně. Zvláště z přednášky D. Šmajze „Místo a role kultury v přírodě“, ale i z dalších příspěvků a diskuzí vyplynulo, že kulturní vývoj lidstva ve vztahu k přírodě má typické antagonistické znaky. Sebezničující počínání člověka s ohledem na jeho genom je ostatně snad cítit i z našeho příspěvku.

Pravděpodobně zvolíme cesty, které jsou již na dohled, např. klonování, a i když nebudeme klonovat jedince jako „identické“ osoby, budeme nejspíš klonovat jejich části jako náhrady za poškozené, nedostatečně funkční či málo výkonné. Je to patrně asi jediná možnost, jak naši existenci přes zhoubné civilizační vlivy na světě udržet. Další možností, o kterou se již delší dobu v rámci výzkumu genové terapie pokoušíme, je získat členství ve společnosti GMO (geneticky upravené organismy).

LITERATURA

1. Serre, D., Langaney, A., Chech, M. et al.: No evidence of Neandertal mtDNA contribution to early modern humans. *PLoS Biol.*, 2004, 2, s. 313-317.
2. Jones, J. S., Rouhani, S.: How small was the bottleneck? *Nature*, 1986, 319, s. 449-450.
3. Ayala, F. J.: The myth of Eve: Molecular biology and human origins. *Science*, 1995, 270, s. 1930-1936.
4. Pakendorf, B., Stoneking, M.: Mitochondrial DNA and human evolution. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, 2005, 6, s. 165-183.
5. Thomson, R., Pritchard, J. K., Shen, P. et al.: Recent common ancestry of human Y chromosomes: evidence from DNA sequence data. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97, s. 7360-7365.
6. Satta, Y., Takahata, N.: Out of Africa with regional interbreeding? *Bioessays*, 2002, 24 s. 871-875.
7. Harpending, H., Rogers, A.: Genetic perspectives on human origins and differentiation. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, 2000, 1, s. 361-385.
8. Eswaran, V., Harpending, H., Rogers, A. R.: Genomics refutes an exclusively African origin of humans. *J. Human. Evol.*, 2005, 49, s. 1-18.
9. Macaulay, V., Hill, C., Achilli, A. et al.: Single, rapid coastal settlement of Asia revealed by analysis of complete mitochondrial genomes. *Science*, 2005, 308, s. 965-966.
10. Holliday, R.: Evolution of human longevity, population pressure and the origin of warfare. *Biogerontology*, 2005, 6, s. 363-368.
11. Eshed, V., Gopher, A., Gage, T. B., Hershkovitz, I.: Has the transition to agriculture reshaped the demographic structure of prehistoric populations? New evidence from the Levant. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 2004, 124, s. 315-329.
12. Cohen, M. N., Armelagos, G. J.: *Paleopathology at the origins of agriculture*. Orlando, Academic Press, 1984.
13. Sankaranarayanan, K.: Ionizing radiation and genetic risks IX. Estimates of the frequencies of mendelian diseases and spontaneous mutation rates in human populations: A 1998 perspective. *Mutat. Res.*, 1998, 411, s. 129-178.
14. Barták, P., Ettlér, K.: Sluneční stárnutí (Photoaging). *Čas. Lék. čes.*, 2003, 142, s. 46-50.
15. Kryukov, G. V. et al.: Small fitness effect of mutations in highly conserved non-coding regions. *Hum. Mol. Genet.*, 2005, 15, s. 2221-2229.
16. Holtzman, N. A.: What role for public health in genetics and vice versa? *Community Genet.*, 2006, 9, s. 8-20.
17. Butler, R. N. et al.: Longevity genes: From primitive organisms to humans. *J. Gerontol.*, 2003, 58, s. 581-584.
18. Vijg, J., Suh, Y.: Genetics of longevity and aging. *Annu. Rev. Med.*, 2005, 56, s. 193-212.
19. Kipling, D., Davis, T., Ostler, E. L., Faragher, R. G. A.: What can progeroid syndromes tell us about human aging? *Science*, 2004, 305, s. 1426-1431.

20. **Browner, W. S. et al.:** The genetics of human longevity. *Am. J. Med.*, 2004, 117, s. 851-860.
21. **Kopecký, O., Krejssek, J.:** Stárnutí a imunita (Aging and immunity). *Alergie*, 2003, 5, s. 199-202.
22. **Kyng, K. J., Bohr, V. A.:** Gene expression and DNA repair in progeroid syndromes and human ageing. *Ageing Res. Rev.*, 2005, 4, s. 579-602.
23. **Mistelli, T., Scaffidi, P.:** Genome instability in progeria: When repair gets old. *Nat. Med.*, 2005, 11, s. 718-719.
24. **Vigouroux, C.:** Laminopathies: Lipodystrophies, insulin resistance, syndromes of accelerated ageing... and others. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 2005, 66, s. 270-278.
25. **Cutler, R. G.:** Oxidative stress and ageing: Catalase is a longevity determinant enzyme. *Rejuvenation Res.*, 2005, 8, s. 138-140.
26. **Viña, J. et al.:** Why females live longer than males? Importance of the upregulation of longevity-associated genes by estrogenic compounds. *FEBS Lett.*, 2005, 579, s. 2541-2545.
27. **Arking, R.:** Multiple longevity phenotypes and the transition from health to senescence. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2005, 1057, s. 16-27.
28. **Gondo, Y. et al.:** Contribution of an affect-associated gene to human longevity. Prevalence of the long-allele genotype of the serotonin transporter-linked gene in Japanese centenarians. *Mech. Ageing Dev.*, 2005, 126, s. 1178-1184.
29. **Anton, B. et al.:** Can we delay aging? The biology and science of ageing. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2005, 1057, s. 525-535.
30. **Ohta, T., Kimura, M.:** Behavior of neutral mutants influenced by associated overdominant loci in finite populations. *Genetics*, 1971, 69, s. 247-260.
31. **Nei, M.:** Molecular population genetics and evolution. *Front. Biol.*, 1975, 40, s. 1-288.
32. **Topinková, E.:** Effective population numbers and mean times to extinction in monoecious populations with overlapping generations. *Math. Biosci.*, 1979, 46, s. 87-106.
33. **Topinková, E.:** Dlouhověkost – hrozba nebo triumf? *Zdrav. Nov. ČR*, 2003, 50, s. 0044-1996.

Především chci poděkovat prof. O. Nečasovi, který mne přiměl nabídkou na přednášku k návratu k problematice, které jsem se věnoval před více jak 25 lety a kterou jsem si jeho zásluhou oživil a doplnil o nové poznatky a trendy.

Prosím, věnujte pozornost tomuto sdělení!

Po dohodě redakce ČASOPISU LÉKAŘŮ ČESKÝCH s nakladatelským a tiskovým střediskem ČLS JEP počínaje číslem 1/2005 zpoplatňujeme publikaci článku s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč včetně DPH, přičemž potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

Důvodem k zavedení poplatku je mj. skutečnost, že ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH v posledních dvou letech zveřejňuje téměř 53 % prací z oblasti výzkumu podporovaných z veřejných zdrojů.

Přes finanční podporu, které se prezidiálnímu časopisu dostává cestou vedení ČLS JEP, je ekonomická situace časopisu obtížná a limitující. Uvedené opatření považujeme za legitimní a doufáme, že se setká s pochopením autorů prací.

S oznámením o doručení rukopisu Vám redakce zašle formulář objednávky k publikaci vaší práce. Po navrácení vyplněné objednávky Nakladatelskému a tiskovému středisku ČLS JEP bude Vaše práce neprodleně předána k recenzi. Částka bude zálohově fakturována ve fázi korektury a daňový doklad Vám bude zaslán po zveřejnění článku.

Věnujte, prosím, zvýšenou pozornost aktualizovaným pokynům pro autory. Bližší informace Vám poskytne Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel./fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

*doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.
vedoucí redaktor*

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Biologické mechanismy stárnutí¹Otová B., ²Kalvach Z., ²Šnejdrová M.¹Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha²III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Článek přináší přehled současných představ o mechanismu stárnutí a jeho odchylek – progerie a dlouhověkosti. Důraz je kladen na replikativní stárnutí, roli glykace a volných radikálů a na genetickou podmíněnost progerie i dlouhověkosti.

Klíčová slova: stárnutí, stáří, involuce, progerie, dlouhověkost.

SUMMARY

Otová B., Kalvach Z., Šnejdrová M.: Biological Mechanisms of Aging

Contemporary views on the mechanisms of aging and aging variations – progeria and longevity are presented. Replicative aging, the roles of glycation and free radicals on the genetical determination of progeria and longevity are discussed.

Key words: aging, senescence, involution, progeria, longevity.

Po.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 688–694.

Jednoznačně definovat procesy, které způsobují stárnutí organismu, je nesnadné. Stárnutí a stáří jsou děje a stavy, které mohou, ale nemusejí korelovat s chronologickým věkem – souvisejí s ním, jsou však variabilní, vysoce individuální a odlišně postihují i různé systémy téhož organismu (1, 2). Dokonalejší diagnostické metody současnosti umožňují lépe odlišit fyziologické stárnutí od chorob stáří. Vyšší věk je závažný rizikový faktor pro mnohé nemoci a zdravotní potíže, ale sám o sobě není chorobou.

Zkoumání biologické povahy stárnutí, involuční deteriorace a jejich variability se dnes odehrává převážně na subcelulární, molekulární úrovni. Výzkumnou prioritou je přitom vztah mezi genotypem, demografickými a funkčními parametry (především délkou života a funkční zdatností ve stáří) a vlivy prostředí včetně způsobu života (3).

EVOLUCE A STÁRNUTÍ

Prodloužení života s dlouhým stářím je považováno za odvozený adaptační znak získaný během evoluce. Teorie antagonistické pleiotropie vysvětluje vztah mezi délkou života, procesy stárnutí a smrtí předpokladem, že geny, které zajišťují dobrou tělesnou kondici na začátku života, mají naopak v jeho průběhu na organismus nepříznivé účinky. Této teorii odpovídá například terminální diferenciaci buněk – terminálně diferencované buňky mají vysoce specializované, ale omezené uplatnění. Jejich specializace je považována za fenomén, který maximalizuje přežití a adaptaci organismů v proměnlivém prostředí. Schopnost začlenit odlišné, vysoce specializované buňky jako funkční jednotky tkání zvýšila adaptaci mnohobuněčných organismů k řadě nových podnětů okolního prostředí. Nezbytným se však stal vývoj mechanismů k ochraně specializova-

ných buněk proti exogenním i endogenním poškozením včetně zajištění opravy chyb v DNA (reparační mechanismy). Neméně důležité jsou mechanismy, které koordinují biologické načasování optimálního období reprodukce. Selektce (přírodní výběr) v rámci druhu zvýhodňuje jedince se znaky, které jsou nezbytné pro úspěšnou reprodukci. Negativní působení selektce na nežádoucí somatické projevy je považováno za nutnou podmínku optimalizace délky života jedinců daného druhu. Tímto způsobem si druhy zachovaly genetické znaky důležité pro úspěšnou reprodukci a zároveň se zbavily těch, které odčerpávaly zásoby energie.

Evoluční procesy vždy určovaly a budou určovat délku života. Od počátku existence lidstva se délka života lidské populace průběžně zvyšuje. Rychlost stárnutí a délka života jsou řízeny dvěma hlavními mechanismy: a) genetickou složkou, která zajišťuje druhově specifickou způsobilost uskutečňovat základní biologické procesy nezbytné pro život a reprodukci a b) složkami vnějšího prostředí, které působí na genetickou výstavbu jedince. Schopnost přizpůsobit se vlivům prostředí je důležitým činitelem, který ovlivňuje rychlost stárnutí jednotlivých orgánů a následně organismu jako celku. Ovlivnění procesu stárnutí a délky života faktory vnějšího prostředí ukazuje na nezanedbatelný vliv životního stylu na průběh stáří. K úspěšnému stárnutí lze přispět vyváženou fyzickou aktivitou, vyvarováním se chronickým stresům či dietetickými návyky (1, 2).

Existují dva hlavní okruhy teorií stárnutí. Scholastické teorie zdůrazňují poškození molekul a struktur nepostradatelných pro buněčné funkce – poškození DNA a změny struktury proteinů vedou k projevům stárnutí. Dnes se pozornost zaměřuje zejména na roli volných radikálů a na glykaci (2). Programové teorie vysvětlují stárnutí procesy programované buněčné smrti (apoptózy). Většina gerontologů však uvažuje o stárnutí jako o multifaktoriálně

podmíněném ději, na němž se podílejí obě zmíněné příčiny. Klíčovým momentem pro dlouhověkost je schopnost jedince udržet homeostázu obrannými a reparačními mechanismy (1, 2).

BUNĚČNÉ DĚLENÍ A STÁRNUTÍ

Schopnost buněk dělit se je omezená. S postupujícími pasážími jsou v buněčných kulturách *in vitro* patrné morfologické, biochemické a molekulární změny související s procesem stárnutí. Po určitém počtu cyklů se buňky, například lidské fibroblasty (nejčastěji používaný buněčný model „normálních“ buněk), dělit přestávají, i když kultivační médium zajišťuje všechny potřebné živiny. Omezení počtu buněčných cyklů je podstatou tzv. replikativního stárnutí (senescence), které posléze vede k zástavě cyklu v G₁ fázi interfáze. Buňky však nemusí po zástavě replikace odumírat, mohou v buněčné kultuře při pravidelné výměně kultivačního média v tomto stadiu setrvat i po několik let.

Frekvenci dělení lidských fibroblastů kultivovaných *in vitro* a následnou zástavu mitotické aktivity popsali již v roce 1961 L. Hayflick a P. Moorhead. Později byly obdobné výsledky získány na dalších typech buněčných kultur: na epidermálních keratinocytech, na buňkách endoteliálních, adrenokortikálních, gliálních, na T-lymfocytech, beta buňkách pankreatu či na buňkách hladkých svalů. Omezení buněčné proliferace *in vitro* se nazývá Hayflickův limit (4). Lidské buňky tak mohou průměrně prodělat *in vitro* 50 buněčných cyklů. Na rozdíl od buněčných linií odvozených od normálních buněk je možné nádorové buňky kultivovat neomezeně dlouho. Klasickým příkladem je linie buněk karcinomu děložního čípku (HeLa), která je udržována více než 50 let. Také experimentálním zásahem do genomu původně normálních buněk lze docílit kultivování bez časového omezení (tzv. imortalizace).

Baltimore Longitudinal Study of Ageing (5) objasnila vztah replikativního buněčného stárnutí a stárnutí celého organismu. Sledovala buněčné kultury fibroblastů získaných biopsií z paže jedinců jak mladých (17–64 let), tak starých (73–92 let) a dále kultury získané z embryí ve stáří 12–20 týdnů. Všechny buněčné linie měly normální karyotyp. Vztah replikativního stárnutí *in vitro* a chronologického věku byl dále sledován opakovanými biopsiemi téhož jedince. Studie potvrdila, že kultivované buňky mají omezenou možnost replikace, a stanovila, že týž typ buněk získaný od téhož dárce v jeho různém věku má shodný proliferativní potenciál stejně jako buňky odebrané od různě starých zdravých jedinců. Rozdíl v proliferativní aktivitě byl zjištěn pouze mezi fetálními a postnatálními buňkami. Rozdílnost genotypu dárců způsobila pouze variabilitu replikativního stárnutí. Statistická korelace s chronologickým věkem byla zanedbatelná, což potvrdily i odběry od téhož dárce v delších odstupech (5).

Proliferativní aktivita buněk *in vitro* však úzce souvisí s některými chorobami a s poruchami genotypu. Vliv zdravotního stavu je patrný například při kultivaci buněk od diabetiků, které vykazují i v pre-diabetickém stadiu časnější replikativní stárnutí. Buňky získané z tkání jedinců s geneticky podmíněnými syndromy předčasného stárnutí (progerie) měly i v tkáňové kultuře sníženou proliferativní aktivitu (1, 6, 7).

TELOMERY

S replikativním stárnutím úzce souvisí délka telomer, nepostradatelných koncových částí jaderných chromozómů eukaryot. U člověka jsou telomery tvořeny až 2000 opakování (repetic) krátkých hexanukleotidových sekvencí 5'-TTAGGG-3', které se váží se specifickými proteiny chránícími telomery před degradačními a reparačními enzymy. Jde o klíčové struktury chromozómu uplatňující se

při replikaci a dále nezbytné například pro synapsi homologních chromozómů v profázi prvního meiotického dělení. Závisí na nich i proces rekombinace (crossing-over).

Délka telomer úzce souvisí s buněčným cyklem a replikativním stárnutím. Replikace DNA vyžaduje pro tvorbu nového vlákna DNA-polymerázu, deoxynukleotidy a tzv. primer, oligonukleotidovou sekvenci RNA, která se připojuje k vláknu (templátu) DNA na principu hybridizace, tj. na základě komplementarity dusíkatých bází, a umožňuje zahájit jeho replikaci. DNA-polymeráza u vyšších organismů nemůže sama iniciovat syntézu nového vlákna DNA, může pouze existující úsek vlákna prodlužovat. Iniciaci zajišťuje primer. Po ukončené replikaci jsou primery enzymaticky destrouovány a na jejich místo se začlení odpovídající nukleotidy s výjimkou 5' konce každého dceřiného vlákna DNA. Po odstranění primerů na 5' konci dceřiného vlákna DNA-polymeráza (vzhledem ke své schopnosti pouze připojovat nukleotidy ke 3' konci molekuly DNA) nemůže nahradit odstraněné sekvence nukleotidů primeru. V důsledku toho je dceřiné vlákno DNA na 5' konci po každé replikaci kratší. Zkracování DNA po replikaci se odehrává v repetitivních sekvencích telomer – během každé replikace dojde ke zkrácení o 50–200 párů bází. Délka telomer je tedy marker replikativního stáří buněk. Dosažení určité minimální délky telomer indukuje apoptózu a zánik buňky (1, 8, 9).

Některé typy buněk obsahují aktivní enzym telomerázu, který před replikací prodlužuje telomerické sekvence jednovláknové DNA. Telomeráza je ribonukleoprotein s RNA-dependentní DNA-polymerázovou aktivitou. Přidává sekvence telomerických repetitivních ke 3' konci jednovláknové DNA. Prodlužováním vlákna telomerické DNA před replikací jsou tyto buňky schopny kompenzovat zkracování telomer, ke kterému dochází během replikace DNA.

Aktivita telomerázy souvisí s funkcí a s proliferativní aktivitou buněk. Je vysoká například v embryonálních buňkách, v buňkách obnovujících se tkáni (lymfocyty, hematopoietické kmenové buňky, bazální buňky epidermis, buňky intestinálních krypt) a v mužských zárodečných buňkách. Naopak mizí v diferencovaných somatických buňkách. Také u některých nádorů je telomeráza aktivní její aktivace se podílí na imortalizaci nádorových buněk, nejde však o obecnou charakteristiku.

REGULACE BUNĚČNÉHO CYKLU

Přechody buněk z jednoho stadia buněčného cyklu do dalšího jsou řízeny komplexem proteinů – cyklinů a na nich závislých proteinkináz (Cdk – cyclin-dependent protein kinases). Pouze ve formě komplexu Cdk/cyklin jsou tyto dvě molekuly funkční. Aktivita většiny komplexů je regulována dalšími molekulami, např. PCNA (proliferating cell nuclear antigen) či inhibitory proteinkináz (např. protein p21). Při standardním průběhu je buněčný cyklus i stav DNA kontrolován v tzv. kontrolních bodech, v nichž je vnitřními buněčnými mechanismy zajištěno ukončení předcházející fáze cyklu a v nichž je časový prostor pro opravy chyb, např. poškození DNA, nesprávného vytvoření mitotického vřeténka či chybného napojení chromozómů k jeho vláknům.

Klíčový regulační bod je v G₁ fázi buněčného cyklu. Zastavení cyklu v kontrolním bodě mezi G₁ fází a S fází je udržováno komplexem molekul skládajícím se z cyklinu E, cyklin-dependentní proteinkinázy 2 a PCNA (cyclinE/cdk2/PCNA). Dále se uplatňuje negativní regulátor buněčného cyklu, protein Rb kódovaný tumorsupresorovým genem *Rb1*. Aktivita Rb proteinu je určována fosforylací/defosforylací. Defosforylovaný Rb protein představuje aktivní formu, která se váže k proteinům podněcujícím buněčnou proliferaci a potlačuje tak jejich činnost.

V kontrole buněčného cyklu má nezastupitelné místo i další

tumor-supresorový gen *TP53*. Obdobně jako gen *Rb1* reguluje průběh interfáze, má ale větší rozsah působení. Reaguje na poškození DNA dočasným pozastavením buněčného cyklu mezi G1 a S fázi umožňujícím reparaci DNA. Buněčné stárnutí indukuje stejně jako poškození DNA jeho zvýšenou produkci. Gen *TP53* není přímo odpovědný za pozastavení cyklu ani za reparaci chyb – tyto funkce kontroluje prostřednictvím mnoha genů, jejichž aktivitu řídí jeho produkt, protein p53, jako transkripční faktor. Reguluje např. gen *CIP1/WAF1*, jehož produktem je protein p21, který se váže na komplex cyclinE/cdk2/PCNA a inhibuje jeho schopnost fosforylovat protein Rb. Tím pozastavuje cyklus v G₁ fázi. K dalším důležitým cílovým genům, jejichž transkripce je regulovaná proteinem p53 přímo anebo prostřednictvím proteinu p21 patří GAAD 45 (growth arrest and DNA damage) a BAX, proapoptotický gen rodiny Bcl-2 (1, 10, 11).

APOPTÓZA

Apoptóza je geneticky programovaná buněčná smrt. Jde o fyziologický proces, který udržuje rovnováhu mezi růstem, dělením a smrtí buněk, reguluje počty buněk tkání během ontogeneze i postnatálně a vede k odstranění buněk nepotřebných, změněných či poškozených. Její základní úlohou je udržování tkáňové homeostázy, přirozená selekce na buněčné úrovni s odstraňováním poškozených a prenáadorových buněk dříve, než naruší tkáňové funkce (10, 11).

Apoptóza může být spuštěna celou škálou různých signálů, k nimž patří např. poškození DNA zářením či chemickými látkami, virové infekce (například HIV), reakce imunitního systému, snížení hladiny růstových faktorů či hormonů, odpojení buněk od substrátu. Imunitní systém se podílí na indukci apoptózy účinky cytokinů, především nádory nekrotizujícího faktoru alfa (TNF-alfa), interferonů alfa/beta (INF-alfa/beta), transformujícího růstového faktoru beta (TGF-beta), komplexu Fas receptor/Fas ligand a některých interleukinů. Zvýšení apoptózy bylo prokázáno u malnutričních zvířat s omezeným přísunem kalorií (1, 12).

Signály k zahájení apoptózy vyvolávají v buňkách kaskádu reakcí. Klíčovou roli při tom sehrávají cysteinové proteázy (kaspázy) a další proteiny jako negativní, anebo pozitivní regulátory. Významný je například vliv produktů supergenové rodiny Bcl-2: Jednotlivé proteiny kódované příbuznými geny odpovídají na různé podněty akcelerací, nebo inhibicí apoptózy. Regulační aktivita členů Bcl-2 rodiny probíhá na vnější membráně mitochondrií, v níž podníti tvorbu iontových kanálků, které působí na potenciál vnitřní membrány s následným uvolněním cytochromu c a apoptózu vyvolávajícího faktoru AIF (apoptosis-inducing factor).

Apoptóza úzce souvisí s procesem stárnutí. Schopnost organizmu odstraňovat nežádoucí buňky cestou programované buněčné smrti s postupujícím věkem klesá. Klinickým důsledkem je například zvýšený výskyt autoimunitních onemocnění či produkce autoprotolátů ve stáří. Příčinou mohou být poruchy ve složitém mechanismu signálních drah i pokles schopnosti odstranit nežádoucí buňky vyvoláním transkripční aktivity genů zajišťujících geneticky programovanou buněčnou smrt. Narušení jejího průběhu je i podstatou nemocí, k jejichž projevům patří předčasné stárnutí (progerie). U choroby Alzheimerovy, Parkinsonovy či Huntingtonovy je v postižených oblastech mozku zvýšen počet apoptotických neuronů.

VOLNÉ RADIKÁLY, PEROXIDACE LIPIDŮ, ANTIOXIDANTY

Volné radikály jsou vysoce reaktivní molekuly, které obsahují

nepárový elektron. Vznikají především jako vedlejší produkty metabolismu nebo při respiračních pochodech v mitochondriích, ale také při různých patologických procesech či vlivem xenobiotik. V aerobních buňkách jde nejčastěji o volné radikály kyslíku (O₂[•]) a od něho odvozených derivátů (např. hydroxylové radikály (OH[•]) či přechodná stadia molekul kovů). Nejvíce kyslíkových radikálů vzniká v mitochondriích, které jsou jimi také nejvíce poškozovány.

Po svém vzniku vstupují volné radikály velmi rychle do chemických reakcí s různými makromolekulami. Nadprodukce či nedostatečné odstranění volných radikálů nevyužitých při normálních buněčných reakcích vede k jejich nežádoucím účinkům: Mění činnost enzymů, buněčných organel a membrán, oxidují, a tak ničí řadu makromolekul cytoplazmy.

K nejzávažnějším účinkům volných kyslíkových radikálů patří reakce s nenasycenými mastnými kyselinami. Dochází k peroxidaci lipidů s jejich změnou na biologicky neúčinnou formu. Peroxidy lipidů nejsou schopny vykonávat původní funkci nenasycených mastných kyselin v tukových látkách a navíc vstupují do reakcí s řadou biologicky důležitých molekul, především bílkovin a nukleových kyselin. Nejčastěji s nimi vytvářejí velké nesourodé, chaotické nefunkční útvary, které se v buňkách shromažďují jako nepotřebný odpad, tzv. stařecké barvivo – lipofuscin. Jde o hnědožlutý autofluorescentní polymerní pigment, který se postupně hromadí zejména v lyzozomech nedělících se buněk, např. neuronů a srdečních myocytů. Ani v mládí není z buněk plně eliminován. Míra jeho hromadění závisí na intenzitě oxidativních pochodů v buňkách a na stáří jedince. Involuční akumulace lipofuscinu může být vyvolána autofagocytózou, která narůstá během stárnutí, poklesem intralyzozomální degradace a/nebo snížením exocytózy. U starších jedinců zaujímá lipofuscin až 75 % celkového cytoplazmatického objemu některých buněk.

Volné kyslíkové radikály mohou poškozovat téměř všechny buněčné struktury a molekuly. Je jim přičítána i vyšší prevalence nádorů ve stáří. Mohou být příčinou zkříženého spojení (cross-links) DNA a proteinu, poškození esterické vazby zbytku kyseliny fosforečné a deoxyribózy i specifických modifikací purinových a pyrimidinových bází. Oxidativní modifikace proteinů a jejich karbonylových derivátů mohou vzniknout oxidací aminokyselin v postranním řetězci proteinu, odštěpením peptidů volnými kyslíkovými radikály anebo reakcí s oxidačními produkty lipidů či uhlovodíků. Cílovou strukturou pro radikály jsou zřejmě karbonylové skupiny proteinů. Modifikace proteinů oxidativní reakcí je spojována s mnoha chorobami včetně revmatoidní artritidy, Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy choroby nebo aterosklerózy (2, 13).

Pro obranu proti škodlivým účinkům reaktivních molekul (radikálů) využívá organizmus v zásadě dva mechanismy – rozklad radikálů antioxidantními enzymy a nebo přirozenými endogenními antioxidanty. Mezi antioxidantní enzymatické systémy patří superoxidodismutáza (SOD), glutathion-S-transferáza, glutathionperoxidáza a další peroxidázy, kataláza, cytochromoxidáza. Přirozené endogenní antioxidanty jsou bilirubin, ceruloplasmin, ubiquinon, transferrin, cystein, glutathion, melatonin, taurin a pyrogallol. Jde o chemické látky, které se samy lehce oxidují, a proto jsou schopny přednostně reagovat s kyslíkovými radikály. Tím neutralizují jejich reakce s jinými, životně důležitými, molekulami. Účinnost antioxidantů závisí stejně jako jiné obranné schopnosti organizmu na genetické výbavě.

Nejefektivnějším enzymem, který se podílí na reakci s volnými kyslíkovými radikály, je SOD – pomocí vody mění superoxidový radikál na kyslík (O₂) a hydrogenperoxid (H₂O₂). Ten je dále rozložen enzymem katalázou na vodu a kyslík. Existuje více druhů superoxidodismutáz, které se liší kovem ve své molekule (měď, zinek, mangan, železo). Kov určuje umístění SOD v buňce, její množství a účinnost v odlišných tkáních. To se projevuje i rozdílnou rychlostí stárnutí různých tkání. V průběhu chronologického stárnutí kle-

sá aktivita superoxididmutázy a následkem toho se pomaleji rozkládají volné radikály. Konečným důsledkem je zrychlení degenerativních změn tkání. K ochraně před působením volných kyslíkových radikálů patří i dostatek vitaminů C a E a omezení nadměrného působení UV záření. Zvýšení účinnosti antioxidantních obranných mechanismů může mít příznivý vliv na kvalitu života, i když samo o sobě naději dožití výrazně neprodlužuje (1, 2, 13, 14).

MUTACE

Jedna z klasických teorií vysvětluje stárnutí nahromaděním mutací v DNA. V dlouhém časovém horizontu jsou mutace důležitou součástí evoluce, v jejímž průběhu se souběžně vyvinul i systém reparačních procesů přispívajících k udržení stability genomu a přežití druhu. Mechanizmy reparace DNA patří i k hlavním faktorům ovlivňujícím délku života živočišných druhů a jsou determinovány geneticky (1, 2, 10, 11). Mutace v genech kódujících specifické proteiny, které zajišťují reparační procesy, mohou být příčinou závažných klinických syndromů spojených s progerií, jako je například xeroderma pigmentosum či Bloomův syndrom, i nádorových onemocnění. Frekvenci mutací ovlivňuje kvalita prostředí, ale časté je i endogenní poškození DNA, například chyby vznikající při její replikaci. Pravděpodobnost vzniku mutací s věkem stoupá. Vysoký nárůst různých nádorových onemocnění u stárnoucích osob je vysvětlitelný právě zvýšeným výskytem a kumulací mutací v somatických buňkách.

Opravy chyb, které vznikly při vysoké rychlosti zařazování nukleotidů během replikace DNA, zajišťují mechanismy excisní reparace, na nichž se v lidských buňkách podílí nejméně 17 polypeptidů. Mutace v genu pro kterýkoliv z nich vede k poruše reparačních mechanismů.

Oprava chybného párování bází (mismatch repair) je kontrolní a opravný mechanismus nastupující časně po replikaci. Geny, které řídí jeho průběh, se nazývají mutátorové geny, i když mutace nevyvolávají, ale odstraňují. Mutace v těchto genech znemožňují, aby se uplatnily mechanismy, které chybné párování bází opravují.

V tkáních s věkem exponenciálně narůstá i počet mutací, zvláště delecí, v DNA mitochondrií (mtDNA) – jde o jednu z nejmasivnějších změn provázejících stárnutí. Nejvíce mutací je po mitotickém dělení nalézáno ve vysoce okysličených tkáních (kosterní a srdeční sval, mozek). Také v mtDNA dochází k reparacím poškozené DNA, ale jejich výkonnost jen minimálně ovlivňuje stav mtDNA – poškození mtDNA kyslíkovými radikály mnohonásobně přesahuje možnosti mechanismů zajišťujících jejich opravy, což může vést k poruchám tvorby energie ve stárnoucích tkáních. Proto bývá poškození mtDNA považováno za jednu z nejzávažnějších příčin involučního zhoršování funkčního stavu, degenerativních změn i řady chorob souvisejících s věkem (1, 2, 10, 11, 15).

VÁPŇÍK

Kalciové ionty (Ca^{2+}) jsou z cytoplazmy aktivně uvolňovány extracelulárně. Intracelulárně jsou ukládány do endoplazmatického retikula, někdy i do mitochondrií a podílejí se na buněčné signalizaci. Signální molekuly (neurotransmitery, některé růstové faktory a hormony) vyvolávají v cílových buňkách odpověď pomocí intracelulárních kalciových kationtů. Během přenosu signálu se zvyšuje cytoplazmatická koncentrace kationtů Ca^{2+} , které se uvolňují z endoplazmatického retikula pomocí dalších signálních molekul – diacylglycerolu a inositoltrifosfátu. Často dochází k aktivaci Ca^{2+} vazbou s kalmmodulinem (10).

Involuční pokles funkční zdatnosti je zčásti asociován se změna-

mi regulace intracelulární hladiny Ca^{2+} . Poruchy kaskády buněčných signalizací závislých na Ca^{2+} jsou považovány za podstatné příčiny degradace stárnoucích neuronů a jejich funkcí, a tím i za příčinu změn psychických schopností, zhoršení odezvy mozkové tkáně na hypoxii a zhoršování schopnosti mozku reagovat na stresové situace během stárnutí (16).

GLYKACE

Glykace je reakce mezi proteiny a glukózou, která se řadí mezi hlavní příčiny stárnutí. Úzká souvislost je prokázána mezi diabetes mellitus a involucí (progerií) a možná souvislost existuje mezi glykací a vznikem nádorů.

Úměrně vyšší glykémie dochází k patologické reakci proteinů a glukózy, která vede v několika krocích ke vzniku nežádoucích konečných produktů AGE (advanced glycation end products), které ihned dále reagují s okolními proteiny a tvoří s nimi patologická spojení. Projevem interakce modifikovaných proteinů je například tuhnutí pojivových tkání.

Proces neenzymatické glykace proteinů a dalších specifických makromolekul začíná pomalou spontánní reakcí s glukózou. Malý podíl cirkulující glukózy (cca 2 %) existuje ve formě aldehydu, který může spontánně reagovat s volnými aminoskupinami, především s epsilon-aminoskupinami lyzinu extracelulárních proteinů s dlouhou životností. Mezi glukózou ve formě aldehydu a aminoskupinou dojde ke vzniku Schiffových bází, které se za účasti kyslíkových radikálů přestavují na stabilní produkty. Konečné produkty rozvinuté glykace (AGE produkty) nejsou dosud jednoznačně definovány. Tvorba Schiffových bází a AGE produktů je pomalá a úměrná koncentraci glukózy v krvi, s vysokými hladinami u nedobře kompenzovaných diabetiků ve srovnání s jedinci bez diabetu.

Glykace mění fyzikální a biologické vlastnosti extracelulárních proteinů. AGE produkty spouštějí kaskádu destruktivních procesů také tím, že se pevně váží k vazebným místům na povrchu buněk a makromolekul. Například u kolagenních vláken tím redukuje jejich solubilitu i schopnost reagovat s jinými proteiny – glykace modifikuje lyzinové zbytky, a tím snižuje interakci se sulfáty proteoglykanů, které tak mizí z tkání. Navíc modifikace lyzinových zbytků mění vazebná místa receptorů pro kolagen a různé proteiny mimobuněčné matrix, čímž jsou narušeny buněčné interakce a mezibuněčná signalizace.

AGE produkty vyvolávají vazbou na povrchové receptory makrofágů, monocytů, mesangiálních a endoteliálních buněk zánětlivou reakci – například vazba s povrchovými receptory podněcuje makrofágy k uvolňování cytokinů. Glykace tak potencuje chronickou zánětlivou aktivitu, jejíž progerický význam zdůrazňuje záněťová teorie stárnutí (inflamm ageing). Vazba AGE produktů s buňkami také stimuluje až 50x tvorbu volných radikálů, které dále urychlují proces stárnutí. Glykace se tak jeví jako významný faktor, který několikerym způsobem urychluje stárnutí, poškozuje tkáň a zhoršuje jejich funkce během stárnutí. Mezi příznivými účinky omezeného přísunu kalorií na involuci, fyzickou zdatnost a délku života má výrazný vliv právě snížení glykémie s redukcí glykace. Schopnost omezit patologické spojení proteinů a cukru a/nebo vyrovnat se s nežádoucími projevy glykace je též usměrňována genetickými mechanismy (1, 17).

PROGERIE

Progerické syndromy tvoří různorodou skupinu postižení různě etiologií s časným rozvojem stařeckého fenotypu a chorob stáří. Mnohdy není jasné, do jaké míry jde o skutečné urychlení vlastního stárnutí (pravá progerie) a do jaké míry o jeho imitování (sene-

Tab. 1. Vybrané kandidátní geny lidské dlouhověkosti

Gen	produkt	lokalizace/ chromozóm	funkce
<i>Klotho</i>	beta-glukosidáza	13q	antioxidant, antiprogerický faktor
<i>MORF4</i>	transkripční faktor protoonkogenu <i>B-myb</i>	4	regulace buněčného cyklu
<i>APOE</i>	apolipoprotein-E	19q	metabolismus lipidů
<i>REN</i>	renin	1q	tonus cév
<i>SOD-1</i>	superoxiddismutáza-1	21q	antioxidant
<i>SOD-2</i>	superoxiddismutáza-2	6p	antioxidant
<i>THO</i>	tyrozinhydroxyláza	11p	katecholaminy
Mt DNA	mitochondriální genom	mitochondriální chromozóm	oxidativní fosforylace
<i>HLA-DR</i>	antigen lidských leukocytů	6p	imunita
<i>ACE</i>	angiotenzin konvertující enzym	17q	tonus cév
<i>APOB</i>	apolipoprotein-B	2p	metabolismus lipidů
<i>PAI-1</i>	inhibitor plazminového aktivátoru	7q	srážlivost krevní

science-like fenotyp). Přesto jde o významný model pro studium příčin a mechanismů involuce (18). Zvláštní pozornost je přitom v současnosti věnována poruchám transkripce (19).

Hutchinsonův–Gilfordův syndrom (HGFS – Hutchinson–Gilford progeria syndrome, pravá progerie) je velmi vzácné onemocnění, u něhož se stařecký fenotyp začíná rozvíjet do 2 let věku s mediánem dožití 13 let. Teprve v roce 2003 byla odhalena příčina, kterou jsou mutace genu pro protein jaderných filament lamin A *LMNA*, nejčastěji v kodonu 608 (G608G). Důsledkem je porucha prekursorového štěpení prelaminu A se vznikem patologického proteinu progerinu a s následnou poruchou jaderného obalu, nukleoskeletu a chromozomální architektury. HGFS je proto řazen mezi tzv. laminopatie spolu s lipodystrofií, kardiomyopatií, svalovou dystrofií, neuropatií, mandibulární dysplazií a dermatopatií (20, 21). Zdá se, že inhibiční farnesylace, procesu zakotvujícího progerin do jaderného obalu vazbou na farnesyl izoprenoid lipid, lze zabránit rozvoji HGFS a v budoucnu tak i léčit nemocné (22).

Wernerův syndrom (progerie dospělých) je klinicky obdobně postižení s mírnějším průběhem (manifestace ve 3. deceniu), ale s odlišnou etiologií. Jde o autozomálně recesivní onemocnění, jehož příčinný gen *WRN* byl lokalizován na chromozómu 8 (8p12). Jeho bílkovinný produkt, 3'-5'-helikáza a 3'-5'-exonukleáza, ovlivňuje DNA-polymerázu i produkty dalších genů zapojených do replikace a reparace chyb DNA. Všechny mutace genu *WRN* vedou přímo či nepřímo k předčasnému vzniku stop-kodonu a ke zkrácení proteinového produktu.

Myší progerický syndrom je způsoben mutací genu *Klotho*, který byl objeven v roce 1997. Vypěstovaný kmen krátce žijících progerických myší je cenný experimentální model. Lidský gen *Klotho* (*kl*) byl identifikován na chromozómu 13 (13q12) a jeho produkt označen za blízký enzymu beta-glukosidáze. Další práce předpokládají systémový účinek (cirkulující hormon) s prodloužením naděje dožití při genové overexpresi, s ovlivněním apoptózy, vlivů volných radikálů a především s tlumením efektu insulin-like growth factor IGF-1. Gen je považován za možný faktor dlouhověkosti (23–25).

Cockaynův syndrom se vyznačuje hypersenzitivitou tkáňových kultur k UV záření. Příčinou jsou mutace v genech *CS-A* a *CS-B*. Rovněž klinické projevy xeroderma pigmentosum vyvolává UV záření. Příčinné geny byly lokalizovány na chromozómu 3 (3p24) – postiženy jsou různé fáze reparace poškozené DNA.

Downův syndrom (trisomie chromozómu 21) je stejně jako jiné chromozomální aberace rovněž provázen progerickými příznaky. Na genové úrovni se předpokládá například podíl postižení genu *superoxiddismutázy* se zvýšením aktivity volných radikálů, genu

CAF1A (chromatin assembly factor 1), jehož exprese narušuje syntézu DNA, genu *CBS* (cystinamid beta syntase) – narušení reparace DNA, či genu *GART* (glycinamidfosforibosylsyntáza) – poškození syntézy i reparace DNA.

DLOUHOVĚKOST

Dlouhověkost je dána kombinací genetických předpokladů (genotyp) a vlivů prostředí včetně životního stylu. Stanovení genetické složky je svízelné. Existence rodin, ve kterých více pokrevních příbuzných žije o 20 a více let déle, než je naděje dožití dané populace, zkušenost, že v určitých rodinách trvá mladistvý vzhled podstatně déle než v ostatních, že v rodinách dlouhověkých rodičů a prarodičů mají i jejich potomci vysokou naději dožití (pravděpodobnost dožití devadesáti až sta let je 2x vyšší než v celkové populaci), i údaje o dlouhověkosti sourozenců anebo dvojčat z takovychto rodin naznačují, že dlouhověkost může být geneticky determinována. Sourozenci stoletých osob mají 4x větší pravděpodobnost, že se dožijí věku 91 let v porovnání se sourozenci kontrolní skupiny (26).

Dlouhověcí jedinci bývají i ve vysokém věku zdravější. Kardiovaskulární a cerebrovaskulární choroby, diabetes mellitus, onkologická onemocnění, Alzheimerova choroba a jiné „choroby stáří“ se u nich vyskytují méně často a teprve ve vyšším věku než v běžné populaci.

Fúze normálních a imortalizovaných buněk přinesly poznatek, že u vzniklých hybridů je replikativní stárnutí nadřazené (dominantní) stav vůči neomezené proliferaci. Pro identifikaci genů asociovaných s buněčným stárnutím byly využity umělé bakteriální chromozómy. Výsledky pokusů s vnesením fragmentu lidského chromozómu 4 (oblast 4q33–q34.1) do buněčných linií, ukázaly na existenci kandidátního genu na chromozómu 4, který determinuje extrémní délku života (27). Tento gen kóduje transkripční faktor regulující transkripci protoonkogenu *B-myb*, který se podílí na regulaci přechodu z G1 fáze do S fáze spolu s multifunkčním transkripčním faktorem E2F a Rb proteinem. Gen byl pojmenován *MORF4* (mortality factor on chromosome 4). Je to člen rodiny genů lidského genomu, která zahrnuje šest dalších členů – šest *MORF* genů (*MORF4* related genes). Dva z nich, *MORF15* a *MORF16*, jsou exprimovány v celé řadě tkání a buněčných linií. Zbývající čtyři jsou pseudogeny.

Koncem 90. let minulého století byl popsán gen *Klotho* pojmenovaný podle starořecké sudičky odvíjející nit života a lokalizovaný u člověka na 13. chromozómu (13q12). Jeho mutace vede u myší

k progerickému syndromu, zatímco overexprese prodlužuje naději dožití. Povaha jeho produktu byla nejprve chápána jako enzymatická aktivita blízká beta-glukosidáze, a to v podobě membránové i sekreční. Nově se objevuje představa hormonální aktivity, která kromě jiného inhibuje účinek IGF-1 (insulin-like growth factor-1), aktivuje tím transkripční faktory Fox0, indukuje expresi Mn-superoxiddismutázy se zvýšením odolnosti k oxidačnímu stresu a k působení volných radikálů (23–25).

Stále však je třeba předpokládat, že dlouhověkost je spíše fenomén komplexní polygenní povahy s významnými vlivy epigenetických sítí (tab. 1). Interpretace významu jednotlivých genů vyžaduje proto značnou opatrnost, což se recentně potvrdilo například při hodnocení vlivu polymorfizmu genu *Klotho* na osteoporózu u rozsáhlé skupiny 1190 žen (28, 29).

Třetím nejsledovanějším kandidátním genem je *epsilon* pro apolipoprotein E (APOE), lokalizovaný na 19. chromozómu (19q13.2), s trojalelním polymorfizmem E2, E3, E4. Zastoupení alel je etnicity závislé. U západoevropské a severoamerické kavkazské populace se vyskytuje alela E2 v 8 %, alela E3 v 78 % a alela E4 ve 14 %. V subsaharské Africe však frekvence alely E4 dosahuje 40 %, zatímco v asijských zemích jen okolo 8 % (30).

Alela E4 je asociována s vyšší prevalencí kardiovaskulárních onemocnění a s poklesem kognitivních schopností ve stáří. Alela E2 je tomto smyslu naopak protektivní. Klíčovým mechanismem efektu je ovlivnění lipoproteinového metabolismu: ApoE2 je asociován s nižší a ApoE4 s vyšší hladinou celkového i LDL cholesterolu. Nejasný však zůstává vztah APOE k naději dožití (včetně dlouhověkosti), k funkční zdatnosti ve stáří a případně k Alzheimerově chorobě (respektive ke kognitivnímu deficitu) nezávisle na kardiovaskulární a neurovaskulární morbiditě podmíněné hyperlipoproteinémií a aterosklerózou.

Alela E4 se zdá být asociována se sporadickou i s familiární formou Alzheimerovy choroby (AD) – představuje zvýšené riziko onemocnění i jeho časnější manifestace do 70 let věku. Ovšem pouze u bělochů, i když celková incidence AD byla v dané studii 4x vyšší u Afroameričanů a 2x vyšší u Hispánců i po adjustaci na vzdělání, kardiovaskulární morbiditu a diabetes mellitus. Existují tedy i v tomto případě genetické faktory či vlivy prostředí, které moduluji efekt polymorfizmu. U pacientů s AD je APOE-epsilon 4 asociována s větším počtem senilních plaků i uzlíků (tangles), s degenerací intraneuronálního proteinu tau, s menším objemem a asymetrií hippocampu i s amyloidovou angiopatií, což posiluje představy o významu alely E4 pro amyloidogézu (31). MRI změny byly zjištěny i u dosud asymptomatických nositelů E4 a nalezen byl vztah alely E4 k involučním změnám typu mírného kognitivního deficitu, presbyopie či zhoršování čichu ve stáří (32–35).

Konečně je třeba znovu připomenout význam genetické informace obsažené v mitochondriální DNA (matroklinně děděné) a její roli v působení volných radikálů. Mitochondriální genotyp Mt5178A se vyskytuje nápadně často u dlouhověkých obyvatel Japonska a může být významným faktorem mimořádné naděje dožití i vysokého počtu stoletých osob v Japonsku (36, 37).

ZÁVĚR

Molekulární gerontologie dnes představuje dynamickou vědní oblast nabízející lepší pochopení mechanismů stárnutí i možné výstupy do klinické diagnostiky i terapie (19, 22, 24, 38–40). Bylo by velmi žádoucí, aby se do mezinárodního úsilí zapojila i česká pracoviště.

Zkratky

AD – Alzheimer disease

AGE	– advanced glycation end produkt
AIF	– apoptózu vyvolávající faktor (apoptosis-inducing factor)
ATP	– adenosine triphosphate
Bcl-2	– protooncogene; cloned from B cell lymphomas
BAX	– Bcl-2 associated X protein
B-myb	– protooncogene; mouse myeloblastic leukemia
Ca ²⁺	– kalciové ionty
CAAD	– growth arrest and DNA damage
Cdk	– cyclin-dependent protein kinase
CD4	– cluster of differentiation 4; antigenní marker subpopulace T-lymfocytů
CIP1	– cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p21, CDKN1A)
DNA	– deoxyribonucleic acid
E2F	– elongation factor 2; transcription factor
Fas	– fibroblast associate syndrome (aktivátor apoptózy)
HGPS	– Hutchinson–Guilford progeria syndrome
HIV	– human immune deficiency virus
LMNA	– lamin A
mtDNA	– mitochondrial deoxyribonucleic acid
MORF4	– mortality factor on chromosome 4
PCNA	– proliferating cell nuclear antigen
Rb1	– tumor suppressor gene (isolated from retinoblastoma)
SOD	– superoxide dismutase
TGF-beta	– transforming growth factor beta
T _h	– helper T cell
TNF alfa	– tumor necrosis factor alfa
TP53	– tumor suppressor gene – tumor protein p53

LITERATURA

- Baker, G. T., Martin, G. R.:** Molecular and biological factors in aging: The origins, causes, and prevention of senescence. In: Cassel, Ch. K., Cohen, H. J., Larson, E. B., eds. Geriatric Medicine, 3rd ed. New York, 1997, 1070, s. 3-28.
- Harman, D.:** Aging, Overview. Ann. NY Acad. Sci., 2001, 928, s. 1-21.
- Hayflick, L.:** Jak a proč stárneme. Praha, Knížní klub, 1997, 452 s.
- Christensen, K., Gaist, D., Vaupel, J. W., McGue, M.:** Genetic contribution to rate of change in functional abilities among Danish twins aged 75 years or more. Am. J. Epidemiol., 2002, 155, s. 132-139.
- Cristofalo, V. J. et al.:** Relationship between donor age and the replicative lifespan of human cells in culture: A reevaluation. Cell. Biol., 1998, 95, s. 10614-10619.
- Sarkar, P. K., Shinton, R. A.:** Hutchinson-Guilford progeria syndrome. Postgrad. Med. J., 2001, 77, s. 312-317.
- Hamerman, D., Zeleznik, J.:** Translating basic aging research into geriatric health care. Exp. Gerontol., 2001, 36, s. 193-203.
- Pathak, S., Multani, A. S., Furlong, C. L., Sohn, S. H.:** Telomere dynamics, aneuploidy, stem cells, and cancer (review). Int. J. Oncol., 2002, 20, s. 637-641.
- Cherif, H., Tarry, J. L., Ozábne, S. E., Hales, C. N.:** Ageing and telomeres: a study into organ- and gender-specific telomere shortening. Nucleic Acids Res., 2003, 31, s. 1576-1583.
- Alberts, B.:** Základy buněčné biologie: úvod do molekulární biologie buňky. 1. české vydání, Ústí nad Labem, Espero, 1997, 630 s.
- Thompson, J., Thompson, M.:** Klinická genetika. 1. české vydání, Praha, TRITON, 2004, 426 s.
- Waldorf, R. L., Mock, D., Verdery, R., MacCallum, T.:** Calorie restriction in biosphere 2: alterations in physiologic, hematologic, hormonal and biochemical parameters in human restricted for 2-year period. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci., 2002, 57, č.6, B211-224.
- De Zwart, L. L.:** Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. Free radical. Biol. & Medicine, 1998, 26, s. 202-226.
- De La Fuente, M.:** Effects of antioxidants on immune system ageing. Eur. J. Clin. Nutr., 2002, 56, s. 5-8.
- Lenaz, G., Bovina, C., D'Aurelio, M. et al.:** Role of Mitochondria in Oxidative Stress and Aging. Ann. NY Acad. Sci., 2002, 959, s. 199-213.
- Muller, W. E. et al.:** Free intracellular calcium in ageing and Alzheimer's disease. Ann. NY Acad. Sci., 1996, 786, s. 305-320.
- Ulrich, P., Cerami, A.:** Protein glycation, diabetes, and aging. Recent prog. Horm. Res., 2001, 56, s. 1-21.

18. Kalvach, Z., Zadák, Z., Jiráček, R. et al.: Geriatrie a Gerontologie. 1. vydání. Praha, Grada, 2004, 861 s.
19. Kyng, K. J., Bohr, V. A.: Gene expression and DNA repair in progeroid syndromes and human aging. Ageing Res. Rev., 2005, 4, s. 579-602.
20. Eriksson, M., Brown, W. T., Gordon, L. B. et al.: Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Nature, 2003, 423, s. 293-298.
21. Hubner, S., Eam, J. E., Hubner, A., Jans, D. A.: Laminopathy-inducing lamin A mutants can induce redistribution of lamin binding proteins into nuclear aggregates. Exp. Cell Res., 2006, 312, s. 171-183.
22. Capell, B. C., Erdos, M. R., Madigan, J. P. et al.: Inhibiting farnesylation of progerin prevents the characteristic nuclear blebbing of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005, 102, s. 12879-12884.
23. Matsumura, Y., Aizawa, H., Shiraki-Iida, T., Kuro-o, M. et al.: Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreting klotho protein. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1998, 242, s. 626-630.
24. Kurosu, H., Yamamoto, M., Clark, J. D. et al.: Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. Science, 2005, 309, s. 1829-1833.
25. Ikushima, M., Rakugi, H., Ishikawa, K. et al.: Anti-apoptotic and anti-senescence effects of Klotho on vascular endothelial cells. Biochem. Biophys. Res. Commun., 2006, 339, s. 827-832.
26. Perls, T., Kunkel, L. M., Puca, A. A.: The genetics of aging. Curr. Opin. Genet. Dev., 2002, 12, s. 362-369.
27. Puca, A. A., Daly, M. J., Brewster, S. J. et al.: A genome-wide scan for linkage to human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001, 98, s. 10505-10508.
28. Tan, Q., Yashin, A. I., DeBenedictis, G. et al.: A logistic regression model for measuring gene-longevity association. Clin. Genet., 2001, 60, s. 463-469.
29. Mullin, B. H., Wilson, S. G., Islam, F. M. et al.: Klotho gene polymorphisms are associated with osteocalcin levels but not bone density of aged postmenopausal women. Calcif. Tissue Int., 2005, 77, s. 145-151.
30. Zekraoui, N., Lagarde, J. P., Raisonnier, A. et al.: High frequency of the apolipoprotein E4 allele in African pygmies and most of the African populations in sub-Saharan Africa. Hum. Biol., 1997, 69, s. 575-581.
31. Yip, A. G., McKee, A. C., Green, R. C. et al.: APOE, vascular pathology, and the AD brain. Neurology, 2005, 65, s. 259-265.
32. Tang, M. X., Cross, P., Andrews, H. et al.: Incidence of AD in African-Americans, Caribbean Hispanics and Caucasians in northern Manhattan. Neurology, 2001, 56, s. 49-56.
33. Caselli, R. J., Osborne, D., Reiman, E. M. et al.: Pre-clinical cognitive decline in late middle-aged asymptomatic apolipoprotein E-epsilon4/epsilon4 homozygotes: a replication study. J. Neurol. Sci., 2001, 189, s. 93-98.
34. Lehtovirta, M., Laakso, M. P., Frisoni, G. B., Soininen, H.: How does the apolipoprotein E genotype modulate the brain in aging and in Alzheimer's disease? A review of neuroimaging studies. Neurobiol. Aging, 2000, 21, s. 293-300.
35. Yamaguchi, H., Sugihara, S., Ogawa, A. et al.: Alzheimer amyloid deposition enhanced by apoE-epsilon4 gene precedes neurofibrillary pathology in the frontal association cortex of nondemented senior subjects. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 2001, 60, s. 731-739.
36. Tanaka, M. et al.: Mitochondrial genotype associated with longevity and its inhibitory effect on mutagenesis. Mech. Ageing Dev., 2000, 116, s. 65-76.
37. Salvio, S. et al.: Mitochondria, aging and longevity – a new perspective. FEBS Lett., 2001, 492, s. 9-13.
38. Vijg, J., van Orsouw, N.: Searching for genetic determinants of human aging and longevity: opportunities and challenges. Mech. Ageing Dev., 2002, 123, s. 195-205.
39. Butler, R. N., Austad, S. N., Barzilai, N. et al.: Longevity genes: from primitive organisms to humans. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci., 2003, 58, s. 581-584.
40. Toussaint, O., Dumont, P., Remacle, J. et al.: Stress-induced premature senescence or stress-induced senescence-like phenotype: one *in vivo* reality, two possible definitions? Scientific World Journal, 2002, 2, s. 230-247.

**Klein, M.:
OBJAV SÁM SEBA**

Persona, Bratislava, (SR), 2006, 157 s. ISBN 80-967980-6-5.

Z anglického originálu Discover Your Real Self (1983) preložil Matúš Dobšovič (2003).

Pokiaľ ešte viete čítať po slovensky, tak nezaťahajte! Mavis Kleinová je britská transakčne analytická psychoterapeuta a astroložka, jej (snad) prvá kniha navázala v jistom smyslu na slavnú Berneovu publikáciu GAMES THE PEOPLE PLAY a jej názov znel: LIVES THE PEOPLE LIVE.

V osmdesiatych letech jsem se s ní čírou náho-

KNIHY

dou seznámil a přenesl jsem její metody do své psychoterapeutické práce, nejprve v manželské poradně (PhDr. Bohumila Baštecká, tenkrát Bohunka Tichá, mi potvrdí, že to fungovalo), později také v klasické psychiatrické ambulanci.

Také ve svých dalších publikacích rozvinula Mavis Kleinová teorii miniskriptů (tedy automatického naprogramovaného jednání, jež je ve většině k neprospěchu člověka, který je provozuje a vyhláší je za „normální“). Přeskočím-li transakční analýzu, mohu odpovědně prohlásit, že kniha je do jisté míry přímým pokračováním Freudovy Psychopatologie všedního dne.

Každý jsme dostali do vínku několik „rodinných pravd“, nespílitelné příkazy: BUĎ DOKONALÝ, SILNÝ, VSTRÍCNÝ, SNAŽ SE,

POSPĚŠ SI! a ty se vepsaly do našich duší silněji než desatero a jejich porušení vnímáme s pocity viny, zatímco jejich splnění vede k osobním i meziosobním krachům.

Knížka je velice poučná pro profesionály a je natolik čtivá (v intencích transakční analýzy = srozumitelná osmiletému dítěti), že ji může číst laik chtivý poučení, proč se mu život nedaří. Já sám jsem sice Mavis Kleinovou vykradl ve svých populárních publikacích, které touto cestou nechci inzerovat, ale originál je originál! Těch 160 Kč plus poštovné za to rozhodně stojí.

*Radkin Honzák
128 00 Praha 2, Albertov 7*

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Onemocnění kardiovaskulárního systému a genové polymorfizmy

Bartošová L., Strnadová V., ¹Bartoš M., Krčmář J., Nečas J.

Ústav humánní farmakologie a toxikologie Farmaceutická fakulta VFU, Brno

¹*Laboratoř molekulární diagnostiky, Genex, Brno*

SOUHRN

Onemocnění kardiovaskulárního systému patří v současnosti mezi nejzávažnější příčiny mortality obyvatelstva České republiky. Ačkoliv se na jejich vzniku a progresi významně podílí nezdravý životní styl, nelze upřít i vliv dědičné predispozice. V přehledovém článku je nejprve stručně charakteristika toho, co jsou genové polymorfizmy a k jakým následkům mohou mutace obecně vést. Poté následuje přehled nejvýznamnějších výsledků prací našich a zahraničních autorů, které řeší problematiku asociace konkrétních genových polymorfizmů s takovými patologickými stavy, jako je akutní nebo chronické srdeční selhání, esenciální hypertenze nebo poruchy srdečního rytmu. Pozornost je soustředěna na geny podílející se na β -adrenergní signalizaci, na gen pro angiotenzinogen, pro angiotenzin konvertující enzym a pro receptor angiotenzinu II. Na konci článku jsou nejdůležitější fakta shrnuta do přehledné tabulky.

Klíčová slova: kardiovaskulární choroby, dědičná predispozice, genový polymorfizmus.

SUMMARY

Bartošová L., Strnadová V., Bartoš M. et al.: Cardiovascular Diseases and Gene Polymorphisms

Cardiovascular diseases rank among the most important mortality causes in the Czech population. Although the unhealthy living style plays a key role in their development and progression, impacts of the hereditary predisposition can not be denied. This article characterizes the gene polymorphisms and results of mutations in general. An overview of the most important findings presented in papers published in the Czech Republic and worldwide follows. Issues of concrete gene polymorphism associations with such pathological conditions as acute or chronic heart failure, essential hypertension or heart rhythm disorders are discussed. Attention is paid to genes that participate on β -adrenergic signalling, to genes for angiotensin, to ACE-gene and to angiotensin II receptor gene. A table summarizing the most important data is attached to the article.

Key words: cardiovascular diseases, hereditary predisposition, gene polymorphism.

Ba.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 695–700.

Choroby kardiovaskulárního systému představují jednu z nejzávažnějších skupin onemocnění, která připraví každoročně o život tisíce lidí a několikrát více dalších invalidizují. Ačkoliv se na jejich vzniku a progresi významně podílí nezdravý životní styl, nelze upřít i vliv dědičné predispozice. Velká pozornost je proto v posledních letech věnována studiu tzv. „kandidátních“ genů, tj. takových, u nichž předpokládáme, že jimi kódované proteiny se významně podílejí na buněčné signalizaci, na regulačních mechanismech, metabolismu buňky, či jiným způsobem ovlivňují patogenezi chorobných stavů.

CO JE GENOVÝ POLYMORFIZMUS

Téměř každý lidský gen existuje v několika alelových variantách, které vznikají v důsledku mutací a dědí se společně s jinými genetickými charakteristikami jedince z rodičů na děti. Pokud se určitá alelová varianta vyskytuje v populaci alespoň v 1% frekvenci, hovoříme o tzv. běžném genovém polymorfismu (common polymorphism) (1). Procentuální zastoupení těchto polymorfizmů v jednotlivých populacích je často významně odlišné, což komplikuje

řadu prováděných studií. V současnosti jsou genové polymorfizmy intenzivně zkoumány jak z hlediska existence individuálních rozdílů jednotlivců ve farmakokinetice (např. genový polymorfizmus enzymů podílejících se na metabolismu léčiv), ve farmakodynamice (např. genový polymorfizmus v receptorových proteinech nebo jiných cílových strukturách, jenž ovlivňuje efekt podaného léčiva), tak i z hlediska možnosti predikce určitých patologických stavů na základě určení genotypu.

Mutace, ke kterým v každé somatické buňce spontánně dochází, můžeme rozdělit na:

- mutace charakteru záměny neboli substituce, kdy dochází k záměně jednoho nebo více nukleotidů v genu za jiný;
- mutace charakteru delece nebo inserce, kdy jeden nebo více nukleotidů v genu chybí (delece) nebo přebývá (inserce).

Nejčastější mutací, která se u genových polymorfizmů vyskytuje, je záměna jediného nukleotidu – tzv. jednoduchý genový polymorfizmus = single nucleotide polymorphism = SNP.

Co se následků mutací týče, je velmi důležitá jejich lokalizace.

Mutace v oblasti exonu, tedy v kódující části genu, se projevuje záměnou aminokyselin nebo změnou pořadí (sekvence) aminokyselin v proteinovém řetězci. V důsledku toho může dojít například

ke změně aktivity genem kódovaného enzymu nebo ke změně vazebné schopnosti receptorového proteinu.

Mutace v regulačních oblastech genu (v promotoru nebo obecně v 5' úseku genu) může vést ke změnám genové exprese a projevu jící se buď nedostatkem, nebo nadbytkem produktu kódovaného daným genem. Mutace tohoto typu jsou nacházeny v genech pro enzymy, receptorové proteiny, proteiny tvořící například iontové kanály.

Mutace v oblasti rozhraní intronu a exonu, kde dochází k sestřihu primárního transkriptu hnRNA na mRNA, může vést k chybnému sestřihu primárního transkriptu a v důsledku toho ke zkrácení nebo prodloužení proteinového řetězce a ztrátě nebo omezení funkčnosti kódovaného proteinu.

Genové polymorfizmy jsou v literatuře značeny jako záměny na úrovni DNA nebo na úrovni proteinového řetězce. Například označení polymorfizmu C825T znamená, že alespoň na jednom řetězci DNA je v kodónu 825 zaznamenána záměna nukleotidu cytosinu (C) za thymin (T). Obvykle je prvním písmenem označen nukleotid, který se vyskytuje v populaci častěji a je nazýván standardní alelou (wild type) – v našem případě alela C. Druhým písmenem je označen nukleotid, který se vyskytuje méně často, a proto bývá nazýván mutantní alelou – v našem případě alela T.

Jestliže se záměna nukleotidu projeví v záměně aminokyseliny v proteinovém řetězci, je takový polymorfizmus označován buď Gly389Arg, nebo Arg389Gly. Oba způsoby jsou v literatuře používány. V této práci je používán první způsob značení, kdy na prvním místě je aminokyselina kódovaná standardní alelou (v uvedeném příkladu glycin) a na druhém místě aminokyselina kódovaná mutantní alelou (tedy arginin). Číslo uprostřed značí pozici v polypeptidovém řetězci, na které k záměně došlo.

POLYMORFIZMUS V GENECH β ADRENORECEPTOROVÉ SIGNALIZACE

Významnou roli ve funkcích kardiovaskulárního systému i ve vzniku chorob sehraává β-adrenergí signalizace. Proto se hledal význam polymorfizmů v genu ADRB1, jenž kóduje β₁ receptorový protein, z hlediska funkce kardiovaskulárního systému. Mezi nejvíce studované polymorfizmy patří Gly389Arg a Gly49Ser. Genový polymorfizmus Gly389Arg je charakterizován tím, že v důsledku mutace na úrovni DNA dochází v receptorovém proteinu na pozici 389 k záměně glycinu za arginin.

Mutantní homozygotní genotyp, označovaný Arg/Arg, je spojen se signifikantně vyšší klidovou srdeční frekvencí a signifikantně vyšším diastolickým krevním tlakem (2), než je tomu u nositelů jedné nebo dvou alel s glycinem (Gly/Arg, Gly/Gly). La Rosea et al. (3) rovněž zjistili u těchto jedinců signifikantně vyšší odpověď na dobutamin projevující se zvýšeným systolickým krevním tlakem. Zdá se tedy, že tento polymorfizmus určuje kontraktilní odpověď myokardu na katecholaminy (3).

Důsledek genového polymorfizmu označovaného Gly49Ser je, že mutantní alela kóduje proteinový řetězec, který má v pozici 49 serin a nikoliv glycin, jak je tomu u standardního typu alely. Po dlouhodobé expozici agonistou dochází u této mutantní varianty receptoru k nepatrnému zvýšení denzity receptorů (up regulace?), zatímco u receptorů s glycinem k 25% (podle jiných autorů 15%) down-regulaci (4, 5). U nositelů mutace Ser49 může tedy při zvýšené aktivaci sympatiku dojít ke zvýšené expresi β₁ receptorů a v důsledku toho k srdečnímu selhání (6). Z hlediska ochrany myokardu před nadměrným působením katecholaminů sehraává standardní alela Gly49 protektivní úlohu (5).

Wagoner et al. (7) zkoumali klinický význam obou polymorfizmů u pacientů s chronickým srdečním onemocněním a zjistili rozdílno hodnotu spotřeby kyslíku při zátěži v závislosti na genotypu.

Nalezena byla rovněž asociace mezi standardní alelou Gly49 a nižším rizikem srdečního selhání při idiopatické dilatační kardiomyopatii v porovnání s nositeli mutantní alely Ser49 (8). Pacienti trpící chronickým srdečním selháním s genotypem Ser49 vykazovali během pěti let 46% míru úmrtnosti, zatímco jak homozygoti, tak heterozygoti pro alelu Gly49 vykazovali míru úmrtnosti pouze 23 % (5). Asociace tohoto polymorfizmu s hypertenzí zjištěna nebyla (2).

V genu ADRB2 kódujícím β₂ adrenergí receptor nebo v jeho transkripčním regulátoru – BUP (beta-up stream peptidu) byly identifikovány čtyři polymorfizmy, které se vyskytují v Kavkazské populaci jako běžné, tj. s prevalencí větší jak 1%. Jsou to Arg16Gly, Gln27Glu, Thr164Ile a Arg19Cys (9). Genetický polymorfizmus Thr164Ile představuje mutaci, která vede ke změně vazby ligandu na tento receptor (10). Důsledkem záměny aminokyseliny threoninu za izoleucin na pozici 164 je změna afinity pro vazbu katecholaminů na sousední serin v pozici 165, nacházející se v aktivním místě receptoru. Hovoříme o tzv. sterické interferenci. Liggett et al. (10) stanovili Kaplan-Meierovu křivku přežívání u pacientů s kongestivním srdečním selháním a ukázalo se, že heterozygotní nositelé alely Ile164 (homozygoti v souboru nebyli nalezeni) měli zvýšené riziko smrti nebo srdeční transplantace oproti nositelům alely Thr164. Zdá se, že i další tři polymorfizmy v tomto genu mají funkční důležitost (11, 12). β₂ receptor kódovaný mutantní alelou Gly16 (polymorfizmus Arg16Gly) vykazuje po expozici agonistou zvýšenou down-regulaci na rozdíl od receptoru kódovaného standardní alelou Arg16. Tento negativní efekt na rychlost down-regulace je do jisté míry tlumen přítomností mutantní alely Glu27 dalšího polymorfizmu Gln27Glu. β₂ receptor zprostředkovává relaxaci hladkého svalstva cév a dysfunkce tohoto receptoru by tedy mohla vyústit v esenciální hypertenzi (13). Podle některých studií ovlivňují polymorfizmy v genu pro β₂ adrenoreceptor jak krevní tlak (Arg16Gly) (14, 15), tak arteriální odpor (Gln27Glu) (16), ovšem jiní autoři se k těmto úvahám staví opatrně (6).

V genu GNAS1, který kóduje α podjednotku Gs-proteinu, byl nalezen polymorfizmus T393C, jehož podstatou je záměna nukleotidu thyminu za cytosin na kodónu 393. Vzhledem k tomu, že frekvence výskytu obou alel v populaci je velmi podobná (alela C se vyskytuje o něco málo častěji), nelze o žádné z těchto alel říci, že je standardní, resp. mutantní.

Statistická analýza za použití lineárních regresních modelů ukázala signifikantní asociaci mezi tímto polymorfizmem, hladinou enzymu glutamyl transpeptidázy a diastolickým krevním tlakem (17).

Protože s hypertenzí úzce souvisí dysfunkce vegetativního nervového systému, sledovali Yasuda et al. (18) jeho vnímavost v závislosti na genotypu polymorfizmu T393C. Ačkoliv mezi klinickými parametry pacientů a jejich genotypem nebyl signifikantní rozdíl, SNS a PNS index (tonus sympatiku a parasympatiku) byly signifikantně vyšší u homozygotních nositelů mutantní alely C/C v porovnání s nositeli alel T/T a T/C. Podle autorů se tedy ukazuje, že polymorfizmus T393C je v asociaci s aktivitou vegetativního nervového systému u mladých Japonců a že by mohl sloužit jako genetický marker pro budoucí patogenezi hypertenze.

V souvislosti s hypertenzí, ale i s obezitou a inzulínovou rezistencí je v současné době nejintenzivněji zkoumán polymorfizmus v genu GNB3 kódujícím β₃-podjednotku G-proteinu. Identifikován byl polymorfizmus C825T (záměna cytosinu za thymin na kodónu 825). Méně často se vyskytující alela T je spojena s tvorbou mutantní varianty β₃-podjednotky G-proteinu (označovaný jako Gβ₃-s), a to v důsledku chybného sestřihu primárního transkriptu (19) a vykazuje asociaci s hypertenzí, obezitou (19, 20) a chorobami koronárních arterií (20). Mitchell et al. (21) ve své práci předložili hypotézu, že alela 825T je asociována s hypertenzí proto, že je

narušená odpověď cév na vazodilatační působení inzulínu. Ovšem signifikantní vliv polymorfismu C825T na inzulínem zprostředkovanou venodilataci byl zjištěn pouze u mužů. Proč je tato asociace specifická pro jedno pohlaví se dále zkoumá.

Rovněž polymorfismus C825T je asociován s aktivitou vegetativního nervového systému u mladých Japonců. Heterozygotní a homozygotní nositelé mutantní alely (C/T, T/T) měli signifikantně vyšší SNS index (tonus sympatiku) a nižší PNS index (tonus parasympatiku) než homozygoti pro standardní alelu C/C (22).

C825T polymorfismus je spojen se zvýšenou aktivitou transportního systému Na^+/H^+ (NHE-1) v důsledku syntézy anomálního hyperaktivního proteinu. Protože tento transportní systém hraje důležitou roli při vzniku esenciální hypertenze, byl sledován vliv tohoto polymorfismu na plazmatickou hladinu sodíku a draslíku a plazmatickou aktivitu reninu (23). U pacientů s esenciální hypertenzí byla nalezena asociace mezi polymorfismem C825T a zvýšenou plazmatickou hladinou sodíku a draslíku v důsledku zvýšené aktivity NHE-1 transportního systému. Vliv na plazmatickou hladinu reninu ani na senzitivitu k solím zjištěn nebyl (23).

Klitschar et al. (24) sledovali distribuci genotypů polymorfismu C825T u pacientů s diagnostikovaným náhlým úmrtím po infarktu myokardu (IM) – kontrolní skupina byla tvořena subjekty zemřelými z jiných příčin. Ve skupině žen zemřelých po IM bylo signifikantně více homozygotů pro mutantní alelu T/T. U mužů však byla distribuace všech tří typů genotypu (C/C, C/T a T/T) v obou skupinách stejná.

POLYMORFIZMUS V GENU PRO ANGIOTENZINOGEN

S výskytem esenciální hypertenze mohou být asociovány i polymorfismy v dalších genech.

Již v roce 1992 ukázali Jeunemaitre et al. (25), že molekulární varianty angiotenzinogenu, jenž je prekurzorem vazokonstrikční látky angiotenzinu II nastolují u kavkazské populace možnost genetické predispozice k esenciální hypertenzi. Lidský gen pro angiotenzinogen AGT obsahuje pět exonů a čtyři introny (26). V exonu 2 bylo celkem nalezeno pět mutací. Dvě z nich – Thr174Met a Met235Thr se jeví jako zajímavé a jsou intenzivně studovány z hlediska jejich asociace k esenciální hypertenzi a zvýšenému riziku srdečních chorob (27). Sethi et al. (28) ve své rozsáhlé studii potvrdili u nositelů mutantních alel obou polymorfismů (Met174 a Thr235) asociaci se zvýšenou hladinou angiotenzinogenu v plazmě, ovšem pozitivní korelace mezi touto zvýšenou hladinou a krevním tlakem byla potvrzena pouze u žen. Jako zajímavý se jeví rovněž polymorfismus G1035A v úseku promotoru (substituce guaninu za adenin na kodónu1035), který se vyskytuje společně s polymorfismem Met235Thr a jenž by mohl být asociován se zvýšenou expresí (25). Prospektivní studie Levesque et al. (29) potvrdila 2,1x zvýšené riziko preklampsie u nositelů mutantních alel všech tří polymorfismů současně.

Mezi pacienty vyžadujícími bypass koronární arterie bylo 80 % nositelů mutantního genotypu Thr/Thr, zatímco v kontrolní skupině „nekardiaků“ mělo 72,3 % pacientů standardní genotyp Met/Met (30).

POLYMORFIZMUS V GENU PRO ANGIOTENZIN KONVERTUJÍCÍ ENZYM (ACE)

Polymorfismus v genu ACE pro angiotenzin konvertující enzym má charakter inserce/delece (označení: ACE I/D), kdy je přítomen, resp. chybí fragment DNA o velikosti 287 párů bází v intronu 16. (jedná se o delecí tzv. alu repetitivní sekvence). Tento polymorfismus je spojen se zvýšenou aktivací systému renin–angiotenzin

(RAS) (31), neboť plazmatická aktivita ACE je u homozygotů pro deleční alelu (D/D genotyp) dvakrát vyšší v porovnání s jedinci se dvěma inserčními alelami (homozygoti s genotypem I/I) (32). Studována je proto asociace mezi tímto polymorfismem a náchylností k esenciální hypertenzi (33, 34). Liu et al. (35) zjistili signifikantně vyšší frekvenci výskytu mutantního genotypu D/D mezi pacienty s esenciální hypertenzí, ovšem pouze u žen. U mužů byly rozdíly v zastoupení všech tří genotypů I/I, I/D a D/D nesignifikantní. Spiering et al. (36) rovněž potvrdili pozitivní asociaci mezi polymorfismem ACE I/D a 24hodinovými profily měření krevního tlaku, jejich výsledky však byly průkaznější u mužů. Asociaci akutního koronárního syndromu a D/D genotypu u postmenopauzálních žen potvrdili Méthot et al. (37).

Zatímco frekvence jednotlivých genotypů se ve skupině pacientů se srdečním selháním a ve skupině kontrolní příliš nelišila, pětiletá studie přežití ukázala, že srdeční selhání u pacientů s D/D genotypem dopadlo signifikantně hůře než u pacientů s genotypy I/D a I/I (38). Ukazuje se, že D/D genotyp by mohl sloužit jako marker pro špatnou prognózu srdečního selhání.

POLYMORFIZMUS V GENU PRO RECEPTOR PRO ANGIOTENZIN II

Z hlediska možné asociace s kardiovaskulárními chorobami je rovněž studován polymorfismus v genu AT1R (někdy značeno AGTR1), jenž kóduje receptor angiotenzinu II typ I. Identifikována byla bodová mutace A1166C, jejíž podstatou je záměna adeninu (A) za cytosin (C) na kodonu 1166. Mutantní alela C je spojena s ischemickou srdeční chorobou a hypertenzí (39), těžkou formou esenciální hypertenze, zhoršením renální funkce, arteriální ztuhlostí a hypertrofickou kardiomyopatií (40). Signifikantně vyšší výskyt mutantního genotypu CC u čínských pacientů s esenciální hypertenzí potvrdili i další autoři (41, 42). Naopak Araújo (43) ve své studii korelaci mezi genotypy A/A, A/C a C/C a akutním IM nebo vážností onemocnění koronárních arterií nenašel. Další zajímavý polymorfismus A153G byl nalezen v promotoru tohoto genu a rovněž se hovoří o asociaci jeho mutantní alely G153 s esenciální hypertenzí a onemocněním koronárních arterií (44).

Andersson et al. (45) studovali vzájemný vztah polymorfismu A1166C v genu AT1R a polymorfismu charakteru inserce/delece (I/D) v genu ACE a zjistili, že pacienti s genotypem D/D a zároveň mutantní alelou C v genu AT1R měli nižší ejekční frakci levé komory, vyšší objem levé komory a celkově vyšší mortalitu. Ukázalo se, že tyto genotypy při vzájemné kombinaci zhoršují prognózu srdečního selhání. K obdobným výsledkům došli ve své práci i Andrikopoulos et al. (46).

Araújo et al. (47) sledovali frekvenci výskytu genotypů všech tří genů (AGT, ACE i AT1R) ve vztahu k akutnímu infarktu myokardu (AIM). Zjistili, že homozygotní nositelé standardních alel všech tří genů měli nižší riziko AIM a lze tedy hovořit o protektivním efektu této kombinace. Přesto autoři upozorňují, že po provedení regresní analýzy všech rizikových faktorů se ukázalo, že významnější roli pro vznik AIM sehrává kouření, arteriální hypertenze a hodnota celkového cholesterolu.

Přesto nelze pochybovat o tom, že polymorfismy genů kódujících jednotlivé složky RAS významně přispívají k dědičné predispozici esenciální hypertenze (40).

DALŠÍ RIZIKOVÉ POLYMORFIZMY

Zvýšené riziko kardiovaskulárních chorob je rovněž předpokládáno u homozygotních jedinců s bodovou mutací v genu pro metylen-tetrahydrofolát-reduktázu (MTHFR) (48, 49). V důsledku této

Tab. 1. Souhrn nejvýznamnějších genů a polymorfizmů, které se mohou podílet na genetické predispozici chorob kardiovaskulárního systému

Klinický projev polymorfizmu	gen	polymorfizmus	genotyp, jehož se projev týká	citační odkaz
vyšší klidová srdeční frekvence, zvýšený systolický krevní tlak po aplikaci dobutaminu esenciální hypertenze (příp. náchylnost k ní)	ADRB1	Gly389Arg	Arg/Arg	(2, 3)
	GNB3	C825T	C/T, T/T	(19, 20, 23)
	AT1R	A1166C	C/C	(39, 41)
		A153G	A/G, G/G	(44)
	AGT	Met235Thr	Met/Thr, Thr/Thr	(27)
	ACE	I/D	D/D	(32, 33)
	ADRB2	Arg16Gly	Gly16	(14, 15)
		Gln27Glu	Glu27	
srdeční selhání (náchylnost k němu, vyšší riziko vzniku) asociace s ischemickou chorobou srdeční asociace s chorobami koronárních arterií špatná prognóza srdečního selhání	ADRB1	Gly49Ser	Gly/Ser, Ser/Ser	(5, 6, 8)
	ATRG	A1166C	C/C	(39)
	GNB3	C825T	C/T, T/T	(20, 21)
	ACE	I/D	D/D	(38)
	ACE + AT1R	I/D + A1166C	D/D + C/C	(45)
vyšší míra úmrtnosti u pacientů s chronickým srdečním selháním vyšší frekvence náhlého úmrtí po AIM vyšší tonus sympatiku a parasympatiku vyšší tonus sympatiku a nižší tonus parasympatiku	ADRB1	Gly49Ser	Gly/Ser, Ser/Ser	(5)
	GNB3	C825T	T/T (pouze ženy)	(24)
	GNAS1	T393C	C/C	(18)
	GNB3	C825T	C/T, T/T	(22)

bodové mutace označované C677T dochází k produkci termolabilní varianty MTHFR enzymu, jehož katalytická aktivita je redukována na 35 % aktivity enzymu kódovaného standardním typem alely. Klinickým důsledkem mutace je akumulace homocysteinu v plazmě (50). Výskyt této mutantní alely je poměrně běžný, v kavkazské populaci se vyskytuje kolem 10 % homozygotů (51). Podle Frederiksen et al. (52) však přímá asociace mezi tímto polymorfizmem a zvýšeným rizikem výskytu ischemické choroby srdeční a venózní trombózy není. Ovšem hodnoty zánětlivých a koagulačních markerů (např. CRP, celkový počet bílých krvinek, fibrinogen, amyloid) byly u nositelů mutantního genotypu T/T signifikantně vyšší, což může hrát významnou roli pro budoucí rozvoj kardiovaskulárního onemocnění (53).

Adenosin monofosfát deamináza (AMPD) je klíčový enzym účastnící se katabolismu adeninu a rovněž i adenosinu. Změna nukleotidu cytosinu na thymin v exonu 2 na pozici 34 v genu AMPD1 (polymorfizmus C34T) vede k nesmyslné (tzv. nonsense) mutaci a výraznému zkrácení AMPD peptidu. To je spojeno se sníženou aktivitou tohoto enzymu nejen v kosterním svalstvu (54), ale i v srdci (55), a tedy se zvýšenou hodnotou adenosinu v těchto tkáních. Loh et al. (56) ve své studii zjistili, že pacienti se srdečním selháním, kteří mají tuto mutantní variantu alely, oproti pacientům se standardním typem alely lépe přežívají a je u nich zpomalena progresse symptomů. Tento polymorfizmus lze tedy považovat za kardioprotektivní (56, 57). S tímto názorem polemizuje Kolek et al. (58), jenž ve své práci výhodu mutantní T-alely nepotvrdil. Konstatoval však vysoce signifikantní odlišnost frekvencí jednotlivých genotypů mezi etnickými skupinami.

Co se týká rizika vzniku kardiovaskulárních chorob, existují i další geny, které je možné považovat za kandidátní. Jsou to především geny ovlivňující lipidový metabolismus, trombózu, hemostázu, adhezi buněk na endotel nebo zánětlivé procesy.

V posledních letech jsou intenzivně zkoumány a identifikovány genetické změny, které mohou být rizikovým faktorem predisponujícím pacienta ke vzniku arytmií. Pozornost se soustřeďuje především na studium genů kódujících proteiny sodíkových a draslíkových iontových kanálů (geny skupiny LQTS). Nalezeno v nich bylo přinejmenším 35 SNPs (59). Některé nalezené polymorfizmy vedou k dramatické redukci hustoty kanálů nebo ke změně jejich elektrofyziologie, tj. ke změnám v aktivaci, inaktivaci a regeneraci kanálu.

Tyto mutantní změny pak mohou vyústit až v patologickou arytmií (59, 60). Podrobnější výčet těchto genových polymorfizmů však přesahuje rámec tohoto článku.

Zkratky

ACE	– angiotenzin konvertující enzym
AGT	– gen pro angiotenzinogen
AIM	– akutní infarkt myokardu
AMPD	– adenosin monofosfát deamináza
AMPD1	– gen pro adenosin monofosfát deaminázu
AT1R	– gen pro receptor angiotensinu II
BUP	– beta-up stream peptid
CRP	– C-reaktivní protein
NHE-1	– transportní protein Na ⁺ /H ⁺ systému
PNS index	– index určující tonus parasympatiku
SNP	– jednoduchý genový polymorfizmus (množné číslo SNPs)
SNS index	– index určující tonus sympatiku

LITERATURA

- Meyer, U. A.: Genotype or phenotype: the definition of a pharmacogenetic polymorphism. *Pharmacogenetics*, 1991, 1, s. 66-67.
- Bengtsson, K., Melander, O., Orho-Melander, M. et al.: Polymorphism in the beta(1)-adrenergic receptor gene and hypertension. *Circulation*, 2001, 104, s. 187-190.
- La Rosee, K., Huntgeburth, M., Rosenkranz, S. et al.: The Arg389Gly beta1-adrenoceptor gene polymorphism determines contractile response to catecholamines. *Pharmacogenetics*, 2004, 14, s. 711-716.
- Rathz, D. A., Brown, K. M., Kramer, L. A., Liggett S. B.: Amino acid 49 polymorphisms of the human beta1-adrenergic receptor affect agonist-promoted trafficking. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2002, 39, s. 155-160.
- Levin, M. C., Marullo, S., Muntaner, O. et al.: The myocardium-protective Gly-49 variant of the beta 1-adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desensitization and down-regulation. *J. Biol. Chem.*, 2002, 23, s. 30429-30435.
- Johnson, J. A., Terra, S. G.: Beta-adrenergic receptor polymorphisms: cardiovascular disease associations and pharmacogenetics. *Pharm Res.*, 2002, 19, s. 1779-1787.

7. **Wagoner, L. E., Craft, L. L., Zengel, P. et al.:** Polymorphisms of the beta1-adrenergic receptor predict exercise capacity in heart failure. *Am. Heart J.*, 2002, 144, s. 840-846.
8. **Forleo, C., Resta, N., Sorrentino, S. et al.:** Association of beta-adrenergic receptor polymorphisms and progression to heart failure in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Med.*, 2004, 117, s. 451-458.
9. **Liggett, S. B.:** The pharmacogenetics of beta2-adrenergic receptors: relevance to asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000, 105(2 Pt 2): s. S487-S492.
10. **Liggett, S. B., Wagoner, L. E., Craft, L. L. et al.:** The Ile 194 beta2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure. *J. Clin. Invest.*, 1998, 102, s. 1534-1539.
11. **McGraw, D. W., Forbes, S. L., Kramer, L. A. et al.:** Transgenic overexpression of beta(2)-adrenergic receptors in airway smooth muscle alters myocyte function and ablates bronchial hyperreactivity. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, s. 32241-32247.
12. **Lipworth, B. J., Hall, I. P., Tan, S. et al.:** Effects of genetic polymorphism on ex vivo and in vivo function of beta2-adrenoceptors in asthmatic patients. *Chest*, 1999, 115, s. 324-328.
13. **Schwartz, G. L., Turner, S. T.:** Pharmacogenetics of anti-hypertensive drug responses. *Am. J. Pharmacogenomics*, 2004, 4, s. 151-160.
14. **Hoit, B. D., Suresh, D. P., Craft, L. et al.:** Beta 2-adrenergic receptor polymorphisms at amino acid 16 differentially influence agonist-stimulated blood pressure and peripheral blood flow in normal individuals. *Am. Heart J.*, 2000, 139, s. 537-542.
15. **Huang, G., Wu, D., Zhang, X. J. et al.:** Association between the beta 2 adrenergic receptor polymorphism and blood pressure in YueXi population *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.*, 2005, 33, s. 713-716.
16. **Cockcroft, J. R., Gazis, A. G., Cross, D. J. et al.:** Beta(2)-adrenoreceptor polymorphism determines vascular reactivity in humans. *Hypertension*, 2000, 36, s. 371-375.
17. **Yamamoto, M., Abe, M., Jin, J. J. et al.:** Association of a GNAS1 gene variant with hypertension and diabetes mellitus. *Hypertens. Res.*, 2004, 27, s. 919-924.
18. **Yasuda, K., Matsunaga, T., Moritani, T. et al.:** T393C polymorphism of GNAS1 associated with the autonomic nervous system in young, healthy Japanese subjects. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2004, 31, s. 597-601.
19. **Siffert, W., Rosskopf, D., Siffert, G. et al.:** Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension. *Nat. Genet.*, 1998, 18, s. 45-48.
20. **Wang, Y. C., Bai, Y. M., Chen, J. Y. et al.:** C825T polymorphism in the human G protein beta3 subunit gene is associated with long-term clozapine treatment-induced body weight change in the Chinese population. *Pharmacogenet. Genomics*, 2005, 15, s. 743-748.
21. **Mitchell, A., Pace, M., Nurnberger, J. et al.:** Insulin-mediated venodilation is impaired in young, healthy carriers of the 825T allele of the G-protein beta3 subunit gene (GNB3). *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2005, 77, s. 495-502.
22. **Matsunaga, T., Nagasumi, K., Yamamura, T. et al.:** Association of C825T polymorphism of G protein beta3 subunit with the autonomic nervous system in young healthy Japanese individuals. *Am. J. Hypertens.*, 2005, 18, s. 523-529.
23. **Martín, D. N., Andreu, E.P., Ramirez Lorca, R. et al.:** G-protein beta-3 subunit gene C825 T polymorphism: Influence on plasma sodium and potassium concentrations in essential hypertensive patients. *Life Sci.*, 2005, 77, s. 2879-2886.
24. **Klitschar, M., Stiller, D., Schwaiger, P., Kleiber, M.:** DNA polymorphisms in the tyrosin hydroxylase and GNB3 genes: association with unexpected death from acute myocardial infarction and increased heart weight. *Forensic. Sci. Int.*, 2005, 153, s. 142-146.
25. **Jeunemaitre, X., Soubrier, F., Kotelevtsev, Y. V. et al.:** Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell*, 1992, 71, s. 169-180.
26. **Corvol, P., Jeunemaitre, X.:** Molecular genetics of human hypertension: role of angiotensinogen. *Endocr. Rev.*, 1997, 18, s. 662-677.
27. **Jeunemaitre, X., Inoue, I., Williams, C. et al.:** Haplotypes of angiotensinogen in essential hypertension. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, 60, s. 1448-1460.
28. **Sethi, A. A., Nordestgaard, B. G., Agerholm-Larsen, B. et al.:** Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Hypertension*, 2001, 37, s. 875-881.
29. **Levesque, S., Moutquin, J. M., Lindsay, C. et al.:** Implication of an AGT haplotype in a multigene association study with pregnancy hypertension. *Hypertension*, 2004, 43, s. 71-78.
30. **Ozisk, K., Misirlioglu, M., Ulus, T. A. et al.:** Renin-angiotensin system polymorphisms and coronary artery surgery patients. *Asian Cardiovasc Thorac. Ann.*, 2005, 13, s. 153-156.
31. **Vašků, A., Špinarová, L., Pavková-Goldbergová, M. et al.:** Pharmacogenetics of chronic heart failure beta blockers. *Čas. Lék. čes.*, 2006, 145, s. 148-152; discussion s. 152-153.
32. **Winkelmann, B. R., Nauck, M., Klein, B. et al.:** Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with increased plasma angiotensin-converting enzyme activity but not with increased risk for myocardial infarction and coronary artery disease. *Ann. Intern. Med.*, 1996, 125, s. 19-25.
33. **Vašků, A., Souček, M., Znojil, V. et al.:** Angiotensin I-converting enzyme and angiotensinogen gene interaction and prediction of essential hypertension. *Kidney Int.*, 1998, 53, s. 1479-1482.
34. **Merlo, J., Bengtsson-Bostrom, K., Lindblad, U. et al.:** Multilevel analysis of systolic blood pressure and ACE gene I/D polymorphism in 438 Swedish families – a public health perspective. *BMC Med Genet.*, 2006, 7, s. 14.
35. **Liu, J., Lu, F. H., Wen, P. E. et al.:** The impact of gender factor on the candidate gene study of essential hypertension. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.*, 2005, 33, s. 1010-1013.
36. **Spiering, W., Zwaan, I. M., Kroon, A. A., de Leeuw, P. W.:** Genetic influences on 24 h blood pressure profiles in a hypertensive population: role of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion and angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphisms. *Blood Press Monit.*, 2005, 10, s. 135-141.
37. **Méthot, J., Hamelin, B. A., Bogaty, P. et al.:** ACE-DD genotype is associated with the occurrence of acute coronary syndrome in postmenopausal women. *Int. J. Cardiol.*, 2005, 105, s. 308-314.
38. **Andersson, B., Sylven, C.:** The DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996, 28, s. 162-167.
39. **Tiret, L., Bonnardeaux, A., Poirier, O. et al.:** Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin - II type 1 receptor gene polymorphisms on risk of myocardial infarction. *Lancet*, 1994, 344, s. 910-913.
40. **Baudin, B.:** Polymorphism in angiotensin II receptor genes and hypertension. *Exp. Physiol.*, 2005, 90, s. 277-282.
41. **Lu, Q. S., Lei, Y., Chen, K. J.:** Relationship of the A1166C polymorphism of ATI R gene with TCM syndrome and efficacy of Chinese hypotensor in patients with essential hypertension. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.*, 2005, 25, s. 682-686.
42. **Zhu, S., Meng, Q. H.:** Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with carotid atherosclerosis. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2006, 44, s. 282-284.
43. **Araújo, M. A., Menezes, B. S., Lourenco, C. et al.:** The A1166C polymorphism of the angiotensin II type-1 receptor in acute myocardial infarction. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2004, 83, s. 409-413; 404-408.
44. **Zhang, K. X., Liu, T. B., Xu, Q. X. et al.:** Association of angiotensin II receptor type 1 gene single nucleotide polymorphism with Chinese essential hypertension complicated with coronary heart disease. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.*, 2005, 33, s. 720-723.
45. **Andersson, B., Blange, I., Sylven, C.:** Angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphism and long-term survival in patients with idiopathic congestive heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 1999, 1, s. 363-369.
46. **Andrikopoulos, G. K., Tzeis, S. M., Needham, E. W. et al. and GEMIG study investigators:** Lack of association between common polymorphisms in genes of the renin-angiotensin system and mortality after myocardial infarction. *Cardiology*, 2005, 103, s. 185-188.
47. **Araújo, M. A., Goulart, L. R., Cordeiro, E. R. et al.:** Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes in myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.*, 2005, 103, s. 27-32.
48. **Frosst, P., Blom, H. J., Milos, R. et al.:** A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat. Genet.*, 1995, 10, s. 111-113.

49. Kelly, P. J., Rosand, J., Kistler, J. P. et al.: Homocysteine and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis. *Neurology*, 2002, 59, s. 529-536.
50. Toffoli, G., Veronesi, A., Boiocchi, M., Crivellari, D.: MTHFR gene polymorphism and severe toxicity during adjuvant treatment of early breast cancer with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF). *Ann. Oncol.*, 2000, 11, s. 373-374.
51. Brattstrom, L., Zhang, Y., Hurtig, M. et al.: A common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and longevity. *Atherosclerosis*, 1998, 141, s. 315-319.
52. Frederiksen, J., Juul, K., Grande, P. et al.: Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (C677T), hyperhomocysteinemia, and risk of ischemic cardiovascular disease and venous thromboembolism: prospective and case-control studies from the Copenhagen City Heart Study. *Blood*, 2004, 104, s. 3046-3051.
53. Dedoussis, G. V., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C. et al. and ATTICA Study Group: An association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation and inflammation markers related to cardiovascular disease. *Int. J. Cardiol.*, 2005, 100, s. 409-414.
54. Morisaki, T., Gross, M., Morisaki, H. et al.: Molecular basis of AMP deaminase deficiency in skeletal muscle. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89, s. 6457-6461.
55. Kalsi, K. K., Yuen, A. H., Johnson, P. H. et al.: AMPD1 C34T mutation selectively affects AMP-deaminase activity in the human heart. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2005, 24, s. 287-288.
56. Loh, E., Rebbeck, T. R., Mahoney, P. D. et al.: Common variant in AMPD1 gene predicts improved clinical outcome in patients with heart failure. *Circulation*, 1999, 99, s. 1422-1425.
57. Yacoub, M. H., Yuen, A. H., Kalsi, K. K. et al.: C34T AMP deaminase 1 gene mutation protects cardiac function in donors. *Transplantation*, 2004, 77, s. 1621-1623.
58. Kolek, M. J., Carlquist, J. F., Thaneemit-Chen, S. et al.: The role of a common adenosine monophosphate deaminase (AMPD)-1 polymorphism in outcomes of ischemic and nonischemic heart failure. *J. Card. Fail.*, 2005, 11, s. 677-683.
59. Aydin, A., Bahring, S., Dahm, S. et al.: Single nucleotide polymorphism map of five long-QT genes. *J. Mol. Med.*, 2005, 83, s. 159-165.
60. Tan, B. H., Valdivia, C. R., Rok, B. A. et al.: Common human SCN5A polymorphisms have altered electrophysiology when expressed in Q1077 splice variants. *Heart Rhythm.*, 2005, 2, s. 741-747.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Bartošová L., Strnadová V., Bartoš M., Krčmář J. a Nečas J. „Onemocnění kardiovaskulárního systému a genové polymorfizmy“ *Co přinesl výzkum genových polymorfizmů pro praxi?*

V posledních dvou desetiletích je kardiovaskulární výzkum v zajetí genetiky, zejména pak genových polymorfizmů. Avšak podíváme-li se do běžné denní praxe, je praktický dopad genetiky poměrně omezený.

V tomto čísle časopisu vychází velmi instruktivní přehled významu jednotlivých genových polymorfizmů na úrovni receptorů a komponent neurohormonálních regulačních systémů na kardiovaskulární rizika, morbiditu a mortalitu. Stanovení těchto polymorfizmů jistě může významným způsobem přispět k pochopení patogenetických mechanismů a dokonce i ke stratifikaci rizika, avšak přímý vliv na naše praktické konání budou mít především následující genetické polymorfizmy:

u nichž bude velmi silný prognostický vliv pro danou diagnózu ospravedlňující jiný dispenzarizační/terapeutický přístup. Zde jsme v současné praxi asi nejbližší genetickému vyšetřování hemokoagulačních poruch se stanovením polymorfizmů MTHFR a Leidenské mutace (1).

u nichž bude riziko rozvoje některého onemocnění významně zvýšeno a bude důvodem k podávání preventivní medicíny nebo k provádění preventivních vyšetření. Příklad efektivní stratifikace rizika onemocnění, který by byl blízký praxi dosud není.

u nichž bude prokazatelné, že jejich přítomnost je spojena s lepším efektem některé lékové skupiny nebo naopak chyběním jejího efektu či s vysokým rizikem nežádoucích účinků. Tyto případy by mohlo například splňovat vyšetření inserčního/delečního polymorfizmu ACE. Je totiž prokázáno, že existuje interakce mezi léčbou ACE inhibitory a betablokátory, kdy pacienti s DD genotypem, pokud betablokátor nedostávají, mají prognózu horší než u genotypu II (2). Podobně bychom měli být schopni odlišit například nemocné s vysokým krevním tlakem podle hlavních patogenetických mechanismů, a podle nich pak volit léčbu. Zde však situaci komplikuje polygenní charakter hypertenze, vzájemná interakce polymorfizmů a modifikujících genů a především silný vliv zevního prostředí (3). Celkem bylo až doposud studováno asi 160 genových polymorfizmů se vztahem k terapeutické odpovědi na farmaka. Významná interakce byla nalezena asi u čtvrtiny z nich. Situaci však komplikují často rozporná data vyplývající nejčastěji z volby zkoumané populace (4).

u metabolických bioeliminací, kde přítomnost polymorfizmu bude znamenat změnu v dávkování některých léčiv. Zde jmenujme například polymorfizmy cytochromu P450. Jejich systematické vyšetření by mělo být schopno identifikovat dobré a špatné metabolizéry některých betablokátorů nebo například warfarinu (5).

Celkově je však možné konstatovat, že přínos vyšetření genových polymorfizmů pro běžnou klinickou praxi zůstává značně omezený. Genetika pronikla do kardiologie především díky možnosti identifikovat některá monogenně podmíněná onemocnění. Příkladem jsou

pacienti s hypertrofickou kardiomyopatií, některými formami sekundární arteriální hypertenze, familiárními poruchami lipidového metabolismu, onemocněními pojivové tkáně nebo pacienti s plicní arteriální hypertenzí. Ani zde však není genetická diagnostika rutinně dostupná ve všech případech, a to buď díky technické, nebo finanční náročnosti. Klinikovi v terénní praxi tedy nadále zůstávají při volbě léčby k dispozici především běžné instrumentální a laboratorní metody, ale především pečlivé klinické vyšetření a anamnéza. Efekt terapie pak nadále vyžaduje pečlivé sledování nemocného s vědomím všech možných nežádoucích účinků a interakcí každého podávaného léku.

LITERATURA

1. **Almawi, W. Y., Tamim, H., Kreidy, R. et al.:** A case control study on the contribution of factor V-Leiden, prothrombin G20210A, and MTHFR C677T mutations to the genetic susceptibility of deep venous thrombosis. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2005, 19, s. 189-196.
2. **McNamara, D. M., Holubkov, R., Janosko, K. et al.:** Pharmacogenetic interactions between beta-blocker therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 2001, 103, s. 1644-1648.
3. **Schelleman, H., Stricker, B. H., Verschuren, W. M. et al.:** Interactions between five candidate genes and antihypertensive drug therapy on blood pressure. *Pharmacogenomics J.*, 2006, 6, s. 22-26.
4. **Arnett, D. K., Claas, S. A., Glasser, S. P.:** Pharmacogenetics of antihypertensive treatment. *Vascul. Pharmacol.*, 2006, 44, s. 107-118.
5. **Kirchheiner, J., Heesch, C., Bauer, S. et al.:** Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2004, 76, s. 302-312.

KNIHY

Ehrmann, J. jr., Schneiderka, P., Ehrmann, J.: ALKOHOL A JÁTRA

Praha, Grada – Avicenum, 2006, 166 s. a barevné přílohy. Cena neuvedena. ISBN 80-247-1048-X.

Ménší formát, méně kvalitní papír a modrozelený tisk poněkud snižují příznivý dojem z této velmi potřebné, aktuální publikace. Ve 13. kapitolách je hepatologická (méně již společenská) problematika probírána v žádoucí odborné i stylistické úrovni. K četným kapitolám lze připomenout některé jednotlivosti.

Kapitola 2 „Metabolismus a vylučování etylalkoholu“ postrádá fakt, že kvanta udávaná konzumenty jsou velmi přibližná a exaktně lze jeho vliv posuzovat až v pokusech na dobrovolnících (týká se i kapitoly 4).

Kapitola 6 „Etanol a metabolismus železa, hemochromatóza, porfyrie“ zbytečně uvádí erythropoetickou porfyrii a nevěřitelná „černá játra“ při ní „makroskopicky charakteristická“. Tento odstín je spíše dán kumulací dalších běžných pigmentů (lipofuscin, ceroid, hemosiderin).

Kapitola 7 „Alkoholická steatóza“ může být odpovědně stanovena jen v experimentu na dobrovolnících, jinak je etiologie obvykle oligofaktoriální. Kapitola 8 „Steatohepatitida“ – je s podivem, že autoři citují koncepci dle Chedida 1993, když podobně byla již před ním koncipována i u nás z biopsií a ještě dříve, dle logiky obecné patologie, diagnostikována i v nekropsiích. Nesmyslná, ač zakořeněná, je „sklerozující hyalinní nekróza“, termín neznámý recentním monografiemi patologie (Robbins and Cotran,

2005; Rubin et al., 2005) jakožto varianta nekrózy a podivuhodně vymezený v monografii Sherlockové a Dooleyho (český překlad 11. edice): „... usazování kolagenu je maximální v zóně 3. Vlákná jsou perisinusoidální a obklopují normální nebo velkoobjemné hepatocyty.“ Stručně tedy: živoucí nekróza.

Kapitola 9 „Alkoholická cirhóza“. Cirhóza jater je zde zcela v zajetí lobbisticky prosazené definice, jež nerespektuje mikroskopický vznik pseudolobulací parenchymu při ještě nenápadném povrchu jater. Zde uváděná definice cirhózy jako důsledku fibrózy parenchymu pomíjí jeho permanentní ztrátu působením noxy – alkoholických nápojů – a pokládá ji za důsledek fibrózy parenchymu, aniž rozlišuje fibrózu reparační od agresivní. Nelze ani rozumět termínu zde užitému „vazivové uzly“, jež mají být navíc charakteristické pro cirhóзовou přestavbu. Etiologická diagnóza typu cirhózy při hepatitidě C osamostatňuje cirhózu ve smyslu klinickém jako svébytnou jednotku, ač každá cirhóza je (odhlédneme-li od ojedinělých dosud sporných jednotek), vyvrcholením chronického fibrotizujícího zánětu do pseudolobulární, resp. nodulární podoby terminálního orgánu. Nejsou přece neznámé cirhózy pankreatu či ledvin na podobném, zánětlivém podkladě s proliferacním rysem. Jako by novum zde uváděná „perisinusová fibróza“ byla známa již velmi dávno jakožto kapilarizace sinusů a objev připisovaný Schaffnerovi a Popperovi se týká pouze termínu.

Autoři této publikace jsou jistě dosti zkušení, aby zaujímali kritické stanovisko k nelogickým či obsoletním termínům (např. balonová dystrofie, již

opouštěný kdysi nadšeně sdílený termín „piece meal nekróza“, alcoholic foamy degeneration atd.). Takže udivuje zde jimi uváděný termín „ascititis“. Že by něco absurdnějšího než „endothelialitis“?

Kapitola 11 „Léčba alkoholického postižení jater“ pojednává i o transplantaci jater. Zde bychom uvítali více varovných připomínek, aby k ní u konzumentů alkoholu nedocházelo, neboť poukaz na její četné komplikace a nízkou kvalitu dalšího života s transplantovanými játry by měl být součástí neformální osvěty udílené především obvodními lékaři.

Kapitola 12 „Syndrom non-alkoholické steatohepatitidy – NASH – NAFLD“ se udrží jen klinicky, proto udivuje poměrně obsírné pojednání. Podobně lze hovořit o kapitole 13.

Kapitola 14. „Doporučená literatura“ – málem ignoruje české publikace k danému tématu, ač i u nás v 80. letech minulého století byly zveřejněny větší soubory biopsií ověřených jaterních změn u konzumentů piva a vína. Stále tedy, bohužel, platí: „bohemia non leguntur“ natož „citantur“. Za chybějící kapitolu lze považovat „Alkoholická hepatitida“.

Rejstřík je dosti podrobný, přehledný, bylo by vhodné v další edici této potřebné publikaci zvýraznit v něm čísla odkazů na hlavní text.

Závěrem lze, vzdor uvedeným výhradám, tuto malou monografii vítat a věřit, že další rozšířené vydání bude i typograficky na náležitě úrovni. Doporučit ji zejména praktickým lékařům.

Emil Černý
603 00 Brno, Výtavní 14

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Podtlakové uzatváranie rán – nové poznatky a možnosti aplikácie

Toporcer T., Radoňák J.
II. chirurgická klinika LF UPJŠ, Košice

SÚHRN

Cieľom tejto štúdie bolo prehľadne prezentovať najnovšie informácie o podtlakovom uzatváraní rán (VAC terapia), ako novej metodike v chirurgickom ošetrovaní rán. Podtlakové uzatváranie rán je metódou liečby hlavne tých rán, ktoré sa hoja *per secundam*. Princípom postupu je umiestnenie špongie priamo do rany, ktorá sa následne prelepí fóliou. Drenáž rany je zabezpečovaná odsávacou hadičkou spojenou s VAC pumpou, produkujúcou podtlak. Tým je z rany odstraňovaný výpotok spolu s infekčným agens, zvyšuje sa teplota rany a spodina rany je mechanicky stimulovaná, čo zlepšuje proliferáciu buniek, najmä fibroblastov, a rast neokapilár. Väčšina publikovaných prác prezentuje pozitívny vplyv podtlakovej terapie na hojenie rán. Najnovšie práce popisujú dokonca pozitívny vplyv VAC terapie aj na hojenie infikovaných rán, hojenie rán v hrudníkovej chirurgii i traumatológii, ako aj hojenie rán u diabetických pacientov. Kontroverzné je použitie tejto metódy u onkologických pacientov, aj v tejto oblasti však boli popísané pozitívne výsledky VAC terapie. Na druhej strane však boli publikované aj práce dokumentujúce nežiaduce účinky VAC terapie, a to predovšetkým rozvoj infekcie v rane. Napriek tomu, že VAC terapia nie je v súčasnosti u nás ani v zahraničí štandardným spôsobom ošetrovania rán, publikované práce svedčia pre jej použiteľnosť v širokej škále chirurgických odborov.

Kľúčové slová: podtlakové uzatváranie rán, VAC terapia, hojenie rán.

SUMMARY

Toporcer T., Radoňák J.: Vacuum Assisted Closure Therapy – Overview of Lesson and Applications

The aim of this review was to provide a comprehensive actual overview of the Vacuum Assisted Closure therapy (VAC). VAC is new method for wound treatment. VAC is assigned especially for *per secundam* healed wounds. Open-cell foam is placed into the wound with the evacuation drain. The wound side and foam are then covered with an adhesive drape. The evacuation drain is connected to a computerized vacuum pump. The VAC removes excess fluid, reduces the number of microorganisms and increases temperature in the wound. Mechanical stress causes granulation tissue formation and neoangiogenesis. The most of published studies present positive influence of VAC for wound healing. The newest studies present positive influence for healing of contaminated wounds, wounds after thoracic surgery, traumatic wounds and also for wounds of diabetic patients. The use of VAC for oncology patients is controversial, but there are some studies to present VAC positive effect in these cases, too. However there are a few studies to present negative complications of VAC, especially increase of microorganisms in the wound. For all that VAC is not standard for wound healing treatment now, presented studies point out that VAC can be used in generally surgery.

Key words: vacuum assisted closure, VAC, wound healing.

To.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 702–707.

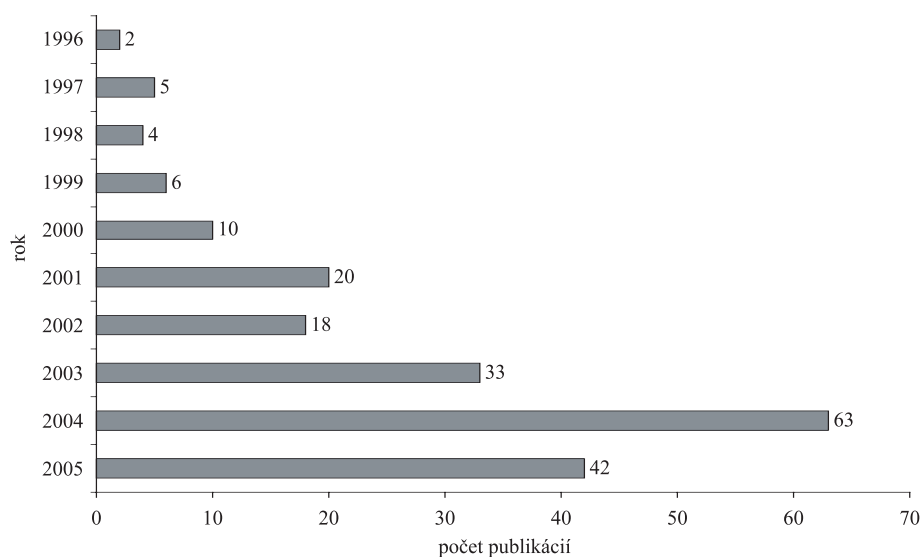
Prvá zmienka o podtlakovom uzatváraní rán (VAC terapia) pochádza od autorov Davydov et al. z roku 1992 (1). V nasledujúcich piatich rokoch bola táto metóda v literatúre uvádzaná iba sporadicky. Vacuum-Assisted Closure, ako bola neskôr nazvaná, sa do pozornosti odbornej verejnosti dostala až v roku 1997, vďaka nemeckým autorom Morykwasovi a Argentovi. V tomto roku publikovali aj s ďalšími spoluautormi v časopise *Annals of Plastic Surgery* dvojicu štúdií, v ktorých sa zameriavajú na výsledky experimentálnej práce, ako i prvé klinické poznatky (2, 3). Od tohoto roku sa počet článkov skloňujúcich slová Vacuum Assisted Closure neustále zvyšuje (graf 1). V súčasnosti môžeme túto metódu v odbornej literatúre nájsť pod množstvom synonym, a to ako už spomínaná vacuum assisted closure (VAC), tak i negative pressure wound therapy (NPWT), topical negative pressure (TNP), sub-atmospheric pressure (SPD), vacuum sealing technique (VST) a sealed surface wound suction (SSS) (4).

VAC terapia spočíva v aplikácii špongie s otvorenými bunkami na ranu, následnom krytí rany nepriechodnou fóliou a aplikácii kontrolovaného podtlaku na lokalitu rany (2). Aj napriek nespočetnému množstvu publikácií, stále neexistuje dostatok kontrolovaných randomizovaných štúdií, pri ktorých bola táto metóda liečby využitá.

Tento článok poukazuje na základné aspekty VAC terapie, objasňuje technické podmienky, vysvetľuje doposiaľ objasnené mechanizmy účinku a prináša najnovšie poznatky o tejto problematike publikované v odbornej literatúre.

TECHNIKA A APLIKÁCIA

Súčasťou VAC zariadenia je čierna polyuretánová špongia alebo biela poly-vinyl-alkoholová mäkká špongia. Čierna špongia s priemerom pórov 600 µm je viac účinná, biela špongia



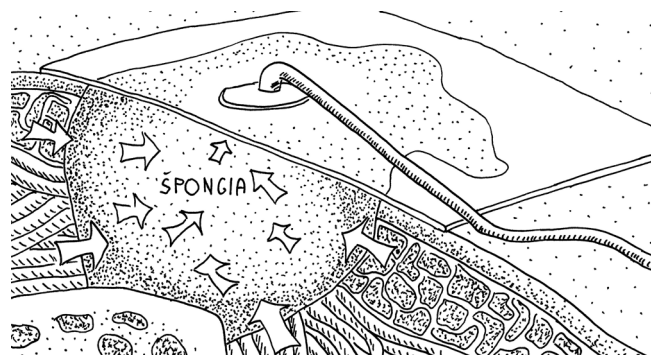
Graf 1. Počet publikácií s kľúčovým slovom Vacuum-Assisted Closure zahrnutých v databáze PubMed v rokoch 1997 až 2005

Tab. 1. Chronické rany – špecificity VAC aplikácie (11)

Typ rany	podtlak (mmHg)	časový režim	komentár
tlakový ulkus	125	kontinuálny 48 hod, potom intermitentný	pri vysokých exudátoch tekutiny je vhodnejší kontinuálny režim
diabetický ulkus	50–75	kontinuálny	dôležité úvodné očistenie rany (debridement)
venózný ulkus	50–75	kontinuálny	dôležitý manažment bolesti

s priemerom pórov 400 μm sa používa ak granulačné tkanivo pre rastú do čiernej špongie, alebo ak pacient čiernu špongiu pre bolesť netoleruje. Špongia je upravená podľa veľkosti rany a vložená do rany. Evakuačný drén (hadička) s bočnými dierkami je vložený do špongie rovnobežne s kožou. Vďaka použitiu špongií s otvorenými pórmí je aplikovaný podtlak rovnomerne rozložený na celú lokalitu rany. Rana so špongiou a drénom sú následne prelepené nepriehľadnou fóliou tak, aby fólia prekryvala 3 až 5 cm zdravej, očistenej, oholenej kože. Drén spája penu v rane s VAC pumpou. VAC pumpa je počítačom riadená podtlaková pumpa so široko nastaviteľnými parametrami produkovaného podtlaku (obr. 1) (4, 5).

Už prvé práce na túto tému špecifikujú vhodné rozmedzie aplikovaného podtlaku od 0 do 400 mmHg a stanovujú optimum 50–125 mmHg (2, 4). Iné práce zužujú rozmedzie aplikovateľného podtlaku do 200 mmHg (6). Na druhej strane sú aj práce, ktoré za optimum považujú podtlak 175 mmHg (7, 8). Niektorí autori publikujú pozitívne výsledky aj pri aplikovaní podtlaku 600 mmHg, teda vysoko nad rozmedzím doporučovaným väčšinou autorov (9). Ďalšou relatívne kontroverznou otázkou je aplikačné schéma. Zatiaľ čo kontinuálny režim je menej bolestivý a pre tkanivo menej agresívny, mnohé štúdie dokazujú vyššiu účinnosť intermitentného režimu (5 min zapnutý, 2 min vypnutý) (2, 3, 10, 11) (tab. 1). Sibbald et al. vo svojej práci prichádzajú k záveru, že počas prvých 48 hodín je vhodnejší kontinuálny režim a po 48 hodinách intermitentný režim, čo potvrdilo viacero ďalších autorov (11–13). Iné zdroje uvádzajú, že intermitentný režim, oproti kontinuálnemu, maximálne znižuje riziko anaeróbnej infekcie, ktorá je typická pre uzavretý typ hojenia (14).

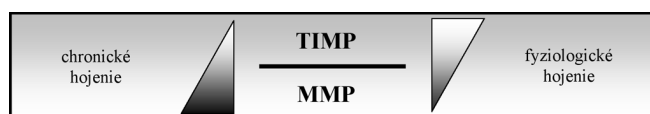


Obr. 1. VAC terapia – špongia aplikovaná v lokalite rany s aktívnym odsávaním

MECHANIZMUS ÚČINKU

Hojenie rán môžeme rozdeliť na hojenie per primam a per secundam intentionem. Hojenie per primam znamená hojenie, kedy sú okraje rany k sebe adaptované a rana je väčšinou suturovaná. Hojenie per secundam znamená hojenie s defektom. Defekt musí byť v priebehu hojenia vyplnený granulačným tkanivom a prekrytý epitelom (4). Hojenie môže byť značne limitované možnosťou organizmu vytvárať granulačné tkanivo, rýchlosťou rastu neokapilár alebo bakteriálnou záťažou rany (2, 4, 11, 15).

VAC terapia pracuje na princípe rovnomerného pôsobenia podtlaku na lokalitu rany. Podtlak odstraňuje z rany prebytočnú tekutinu, dilatuje novo sa vytvárajúce kapiláry, odstraňuje z rany infekčný



Obr. 2. Pomer TIMP a MMP typické pre fyziologické a chronické hojenie
TIMP – tkanivový inhibítor metaloproteínáz, MMP – matrixové metaloproteínázy

agens a špongia navyše mechanicky stimuluje spodinu rany, teda granulačné tkanivo, k rýchlejšiemu rastu. Mechanizmus účinku VAC terapie teda môžeme zhrnúť v nasledujúcich bodoch:

- zabezpečenie vlhkého prostredia rany,
- zlepšenie manažmentu výpotku,
- odstránenie infekčného agens,
- vzostup teploty v rane,
- mechanická stimulácia buniek granulačného tkaniva.

VLHKÉ PROSTREDIE RANY

Vzduchotesné uzavretie lokality rany počas VAC terapie vedie k vlhkému hojeniu. Brychta et al. prezentujú výhody vlhkého hojenia oproti klasickému hojeniu, a to v permanentnom aktívnom čistení rany, stimulácii bunkového delenia a udržiavaní stálej teploty. Tieto faktory vedú podľa autorov k skoršiemu odstráneniu bakteriálnej infekcie a urýchlenej reepitelizácii (16). Vlhké prostredie znamená aj vyššiu aktivitu rastových faktorov a uľahčenú syntézu rastových faktorov aj matrixového materiálu.

Pri vlhkom hojení však stúpa aj riziko najmä anaeróbnej infekcie. VAC terapia oproti klasickému vlhkému hojeniu však zabezpečí okamžité odsatie nadbytočného exsudátu. Intermitentný režim aplikácie ešte viac potlačí rozvoj takejto infekcie (14).

VAC terapia teda už zabezpečením vlhkého hojenia pozitívne vplýva na hojenie rán.

MANAŽMENT VÝPOTKU

Fibroblasty chronických rán dôsledkom ich starnúceho fenotypu rastú signifikantne pomalšie ako fibroblasty kože tých istých pacientov (17). Zatiaľ čo vlhké prostredie rany je pre hojenie prospešné, tekutina z chronických rán inhibuje proliferáciu fibroblastov, a tým hojenie spomaľuje (18).

Jedným z faktorov hojenia je hladina matrixových metaloproteínáz (MMP), ktorých je v chronických ranách nadbytok, a tkanivových inhibítorov metaloproteínáz (TIMP), ktorých je v chronických ranách nedostatok. MMP môžu degradovať esenciálne rastové faktory, cytokíny a stavebný matrixový materiál. Preto je pomer TIMP/MMP tiež vhodný marker priebehu hojenia (obr. 2) (19).

Nadmerný výpotok spôsobí lokálny nárast intersticiálneho tlaku a následne oklúziu kapilár a lymfatických ciev. To vedie k insuficientnému prísunu nutričov a kyslíka do rany. Zvýšená akumulácia produktov metabolizmu spôsobí uvoľnenie proteín-degradujúcich enzýmov. Tie môžu spôsobiť zničenie kapilár a následnú prehlbujúcu sa hypoxiu. Hypoxia spôsobí zníženie tvorby kolagénu, prehĺbi zápalovú reakciu a zvýši hladinu proteolytických enzýmov (2, 4, 11.).

Viacero autorov sa zaoberá štúdiom perfúzie rany v priebehu VAC terapie. Prudký nárast prietoku krvi je však pozorovaný len krátko po začatí aplikácie podtlaku. Pri dostatočne dlhej aplikácii podtlaku, po ukončení jeho aplikácie nastáva relatívne dlhá doba hyperperfúzie rany (2, 10). Morykwas et al. uvádzajú 103% nárast granulačného tkaniva pri použití intermitentnej terapie a iba 63% nárast pri kontinuálnej terapii oproti kontrole (2). Ak teda VAC tera-

pia zabezpečí odsatie tekutiny z chronických rán, je samozrejmé, že má na konečné hojenie pozitívny vplyv.

KONTROLA INFEKČIE

Pokles kolonizácie rany mikroorganizmami je pozorovaný už pri aplikácii pasívneho odsávania (16). Morykwas et al. už vo svojej úvodnej štúdií o tejto problematike preukázali na pokles kolonizácie pri kontrolovanom infikovaní experimentálnych rán (2). Pozitívny vplyv VAC terapie na hojenie infikovaných rán dokumentuje aj množstvo klinických štúdií (12, 20, 21).

Ak je aplikácia VAC terapie spojená s poklesom bakteriálnej infiltrácie rán, potom táto aplikácia má jednoznačne pozitívny vplyv na celé hojenie.

TERMOTERAPIA

Tekutina chronicky sa hojacej rany je inhibítorom pre delenie buniek, ak je však zvýšená teplota tejto tekutiny, inhibičný efekt sa zvráti (22). Možná alternatíva ako zvýšiť teplotu rany je nepriedušne ranu uzavrieť. Použitím nepriedušného uzatvárania rán aj VAC terapia môže v konečnom dôsledku zvýšiť teplotu rany, a tým využiť pozitívny efekt takéhoto zásahu.

MECHANICKÁ STIMULÁCIA BUNIEK

V roku 1892 Julius Wolfe dokázal, že po pôsobení mechanického stresu na kosť, kosťové tkanivo mení štruktúru. Nemecký histológ Richard Thomas aplikoval Wolfove závery na mäkké tkanivo. Pôsobenie mechanického stresu teda iniciuje metabolickú aktivitu a postavbu tkaniva (23).

Už v roku 1978 Folkman a Mascona publikujú prácu, v ktorej dokazujú, že opakovaná bunková deformácia iniciuje bunkovú proliferáciu (24). Mechanický stres spôsobený aplikáciou VAC terapie však môže urýchliť aj proliferáciu maligných buniek, čo je základ kontraindikácie VAC terapie pri prítomnosti maligných buniek v rane (11). Na druhej strane Schimp et al. dokazujú pozitívne výsledky aplikácie VAC terapie u onkologických pacientok (5). Metóda sa môže použiť u onkologických pacientov v rane, ktorá nie je infiltrovaná malignými bunkami.

Je zrejmé, že extracelulárny tlak pôsobiaci na bunku je cez integríny kompenzovaný intracelulárnym cytoskeletárnym systémom. Narušenie tejto rovnováhy spôsobí uvoľnenie viacerých druhých poslov s následným zvýšením transkripcie, translácie a bunkovej proliferácie. Je tiež dokázané, že cyklická zmena tlaku má na bunku silnejší mitogénny vplyv, ako aplikácia kontinuálnej VAC terapie (2).

VAC terapia mení extracelulárny tlak v tkanive, čím dekompenzuje rovnováhu s cytoskeletárnym systémom. Cytoskeletárny systém potom pomocou integrínov, aktivácie tyrozín kináz a zvýšením hladín intracelulárneho kalcia, aktivuje transkripciu skorých rastových génov. Aplikovanie podtlaku tak dokáže urýchliť tvorbu granulačného tkaniva a tým urýchli i celý proces hojenia.

NOVÉ MOŽNOSTI APLIKÁCIE

Prvotný prístup k VAC terapii ako ku novej metóde, bol veľmi opatrný. Ešte v roku 2003 za kontraindikácie terapie boli považované neliečená infekcia v rane vrátane osteomyelitídy, fistuly medzi

ranou a vnútornými orgánmi alebo dutinami a samozrejme prítomnosť malígnych buniek v rane (11). Experimentálne a klinické práce publikované v posledných rokoch veľmi zužujú skupinu kontraindikácií liečby.

VAC TERAPIA INFIKOVANÝCH RÁN

Množstvo autorov uvádza pozitívne výsledky liečby infikovaných rán. VAC terapia je používaná na liečbu infekcií po vytvorení cievnych bypasov (21), infekčných rán po urologických operáciách (25), aj pri infekciách v ranách dialyzovaných pacientov po vytvorení arteriovenózných fistúl (26). Vyzdvihovaný je pozitívny kozmetický efekt liečby infikovaných rán hlavy a krku (27). Táto metóda je úspešne využívaná pri liečbe tuberkulózne osteomyelitídy sterna (28) i pri purulentnej mediastinitíde, ktorá vznikla ako komplikácia operácie peritonzilárneho abscesu (13). Ďalšia štúdia úspešne využíva túto metodiku i pri liečbe enterokutánných fistúl (29).

Chester a Waters v roku 2005 publikovali kazuistiku 76-ročného muža po slabínovej blokovej disekcii s dehiscenciou rany. Po 4 dňoch aplikácie VAC terapie sa u pacienta začali prejavovať klinické známky sepsy. Výter z rany dokumentoval bohatý rast *Bacteroides sp.*, hemokultúra bola negatívna. Ďalej sa s VAC terapiou nepokračovalo. Po 2 dňoch liečby sa stav pacienta zlepšil (14).

Z jedinej práce dokumentujúcej riziko liečby infikovaných rán nemožno uzavrieť tento stav ako kontraindikáciu VAC terapie. Faktom však ostáva, že pri jej aplikácii isté riziká rozvoja anaeróbnej infekcie rany existujú. Aj samotný Chester a Waters vo svojej práci obhajujú využitie VAC terapie na liečbu infikovaných rán, zdôrazňujú však potrebu individuálneho prístupu a priebežnej kontroly mikrobiálnej flóry rany. Autori ďalej uvádzajú, že intermitentný režim terapie znižuje riziko takejto infekcie na akceptovateľnú hodnotu (14).

VAC TERAPIA V HRUDNÍKOVEJ CHIRURGIÍ

Jednou z najčastejších letálnych komplikácií v hrudníkovej chirurgii a v kardiouchirurgii je mediastinitída (30, 31). Viacero autorov preto experimentálne využíva VAC terapiu aj v tejto lokalite. Publikovaných je množstvo pozitívnych výsledkov, medzi inými pokles letality z 20 % pri štandardnej liečbe, na 3,7 % pri VAC terapii (30), prípadne zlacnenie liečby o 4000 dolárov na pacienta (12). Táto metodika bola úspešne využitá aj u 5-mesačnej pacientky po infekčnej komplikácii rekonštrukčnej operácie srdca (32). VAC terapia si využitie našla aj v transplantačnej chirurgii. Publikované sú práce prezentujúce úspešné zvládnutie infekcie rán pacientov na imunosupresívnej liečbe (8, 20).

Pri aplikovaní podtlaku po hrudníkových operáciách však netreba podceňovať jeho hemodynamický vplyv na kardiovaskulárny systém. Conquest et al. vo svojej experimentálnej štúdii vyhodnocujú vplyv VAC terapie na objem ľavého srdca, srdcový minútový výdaj, ejekčnú frakciu srdca a systolický krvný tlak. Záverom ich práce je, že aplikácia VAC terapie pri sternotómii negatívne ovplyvňuje takmer všetky sledované parametre (33). Napriek tomu autori nedefinujú tento typ operácie ako kontraindikáciu aplikácie. Odporúčaná je však krytie rany muskulárnym lalokom a dôslednejšiu kontrolu hemodynamických parametrov.

VAC TERAPIA V TRAUMATOLÓGIÍ

Ako jedno z prvých využití si VAC terapia našla svoje uplatnenie v traumatológii. Najnovšie práce však prezentujú špecifickejšie

využitie v tomto odbore. Táto metóda je využívaná ako doplnková terapia pri prekrytí traumatickej rany kožným transplantátom (34), ako aj pri liečbe ulkusov dolných končatín (35).

Nuget et al. publikujú v roku 2005 kazuistiku troch pacientov s popáleninami dolných končatín v rozsahu až do 21 % povrchu tela. U jedného pacienta došlo k vzniku osteomyelitídy, u ďalšieho bola zvažovaná parciálna amputácia dolných končatín a u všetkých pacientov rany zasahovali až na povrch kostí a šliach. Vo všetkých prípadoch došlo po aplikácii VAC terapie k eradikácii infekčného agens z lokality rany, granulovaniu spodiny rany a zhojeniu bez potreby radikálneho zákroku (36).

Iné práce prezentujú pozitívne výsledky využitia VAC terapie pri liečbe rozsiahlych strát tkaniva brušnej steny, perinea a končatín (37), ako aj pri technike otvoreného brucha po traumatickom poranení (7). Práce publikujú pozitívne výsledky ako u dospelých, tak aj pediatrických pacientov (7, 9, 34–36). Napriek množstvu pozitívnych výsledkov sú publikované aj práce uvádzajúce len minimálne zlepšenie hojenia traumatických rán použitím tejto metodiky (9). VAC terapia teda nie je rutinnou metódou ošetrovania traumatických rán, v mnohých situáciách je však jej použitie odôvodnené.

VAC TERAPIA U DIABETICKÝCH PACIENTOV

Armstrong et al. v roku 2005 v časopise Lancet publikovali multicentrickú randomizovanú kontrolovanú štúdiu, v ktorej aplikovali VAC terapiu po amputácii končatín u diabetických pacientov. Autori zaznamenali 44%-ný nárast počtu vyliečených pacientov, dvakrát rýchlejšie granulovanie spodiny rany a 73%-ný pokles počtu pacientov s reapatáciami. Nebol však zistený pozitívny vplyv na patologickú flóru rany. Podľa autorov je VAC terapia bezpečný, efektívny a cenovo výhodný spôsob ošetrovania rán u diabetických pacientov (38).

VAC TERAPIA V ONKOLÓGIÍ

Vysoko kontroverznou témou je použitie VAC terapie u onkologických pacientov, predovšetkým keď sa neoplázia nachádza v blízkosti rany. Schimp et al. publikovali v roku 2004 štúdiu, v ktorej použili VAC terapiu u 27 pacientok s gynekologickou malignitou. Tumor bol pri operácii odstránený a za 32 dní terapie sa veľkosť defektu zmenšila v priemere z pôvodných 330 cm² na koncových 14 cm². Autori uznávajú VAC terapiu ako bezpečnú metódu liečby onkologických pacientov (5). Dainty et al. o rok neskôr publikujú v tom istom časopise kazuistiku pacientok po vulvo-vaginálnej rekonštrukcii, do ktorej zahrňujú aj pacientky s onkologickou diagnózou, kde taktiež použitie VAC terapie odporúčajú (39).

VAC TERAPIA PRI FYZIOLOGICKOM HOJENÍ

V roku 2004 Miller et al. publikujú experimentálnu štúdiu zaoberajúcu sa aplikáciou VAC terapie u fyziologicky sa hojajúcich rán. Rany boli vyhodnocované histopatologicky a imunohistochemicky. Podľa autorov VAC terapia v porovnaní s klasickým vlhkým hojením u fyziologicky sa hojajúcich rán nedosahuje lepšie výsledky (40).

ZÁVER

Striktné indikácie pre aplikáciu VAC terapie nie sú definované. Dokázaný je pozitívny efekt najmä pri chronicite hojenia. Medzi

indikácie teda patria diagnózy ako diabetes mellitus, imunosupresia, vaskulárna insuficiencia, či rany u geriatrických pacientov všeobecne. Výsledky VAC terapie sú pozitívne aj pri infikovaných ranách, vrátane mediastinitídy a osteomyelitídy.

Pôvodné kontraindikácie, medzi ktorými patrili neliečená infekcia v rane a fistuly medzi ranou a vnútornými orgánmi alebo dutinami, sú dnes už viacerými prácami popreté. Aj keď sa v súčasnosti VAC terapia používa aj u onkologických pacientov, prítomnosť malígnych buniek v lokalite rany ostáva stále absolútnou kontraindikáciou jej aplikácie.

Zaujímavá je aj ekonomická stránka VAC terapie. Všetky práce, ktoré medzi sledované parametre zaradujú tento faktor, potvrdzujú konečné zníženie výdavkov terapie, a to približne o 40 %. Netreba však opomenúť ani fakt, že cena jedného VAC prístroja sa v súčasnosti pohybuje v rozmedzí 150 000 až 200 000 Sk.

VAC terapia zďaleka nie je v súčasnosti u nás ani vo svete štandardnou terapiou hojenia. Mnohí autori ju však doporučujú ako podpornú liečbu pri chronicite hojenia. Treba ale zdôrazniť individuálny prístup ako pri jej indikácii, tak aj pri voľbe jednotlivých parametrov jej aplikácie.

Skratky

MMP	– hladina matrixových metaloproteináz
NPWT	– negative pressure wound therapy
SPD	– sub-atmospheric pressure
SSS	– sealed surface wound suction
TIMP	– tkanivových inhibítorov metaloproteináz
TNP	– topical negative pressure
VAC	– vacuum assisted closure
VAC terapia	– podtlakové uzatváranie rán
VST	– vacuum sealing technique

LITERATÚRA

- Davydov, I. A., Larichev, A. B., Abramov, A.: Wound healing after vacuum drainage. *Khirurgia Mosk.*, 1992, 7, s. 21-26.
- Morykwas, M. J., Argenta, L. C., Sheldon-Brown, E. I., McGuirt, W.: Vacuum-Assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann. Plast. Surg.*, 1997, 38, s. 553-562.
- Argenta, L. C., Morykwas M. J.: Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann. Plast. Surg.*, 1997, 38, s. 563-576.
- Lambert, K. V., Haynes, P., McCarthy, M.: Vacuum Assisted Closure: A Review of Development and Current Applications. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2005, 29, s. 219-226.
- Schimp, V. L., Worley, C., Brunello, S. et al.: Vacuum-assisted closure in the treatment of gynecologic oncology wound failures. *Gynecologic. Oncology*, 2004, 92, s. 589-591.
- Banwell, P. E.: Topical negative pressure therapy in wound care: a review of the development and the use of sub-atmospheric pressures in the management of patients with different types of wound. *J. wound care*, 1999, 8, s. 79-84.
- Garner, G. B., Ware, D. N., Cocanour, Ch. S. et al.: Vacuum-assisted wound closure provides early fascial reapproximation in trauma patient with open abdomens. *The American Journal of Surgery*, 2001, 182, s. 630-638.
- Routledge, T., Saeb-Parsy, K., Murphy, F., Ritchie, A. J.: The Use of Vacuum-Assisted Closure in the Treatment of Posttransplant Wound Infections: A Case Series. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2005, 9, s. 1444.e15-1444.e16.
- Buttenschoen, K., Fleischmann, W., Haupt, U. et al.: The influence of vacuum-assisted closure on inflammatory tissue reactions in the postoperative course of ankle fractures. *Foot and Ankle Surgery*, 2001, 7, s. 165-173.
- Wackenfors, A., Sjögren, J., Gustafsson, R. et al.: Effect of vacuum-assisted closure therapy on inguinal wound edge microvascular blood flow. *Wound rep reg*, 2004, 12, s. 600-606.
- Sibbald, R. G., Mahoney, J.: A Consensus Report on the Use of Vacuum-Assisted Closure in Chronic, Difficult-to-Heal Wounds. *Ostomy/Wound Management*, 2003, 49, s. 52-66.
- Luckraz, H., Murphy, F., Bryant, S. et al.: Vacuum-assisted closure as a treatment modality for infections after cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2003, 125, s. 301-305.
- Oczenki, W., Waldenberger, F., Nehrer, G. et al.: Vacuum-Assisted Closure for the Treatment of Cervical and Mediastinal Necrotizing Fasciitis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2004, 18, s. 336-338.
- Chester, D. L., Waters, R.: Adverse alteration of wound flora with topical negative-pressure therapy: a case report. *British Journal of Plastic Surgery*, 2002, 55, s. 510-511.
- Mokry, M., Gal, P., Vidinsky, B. et al.: In Vivo Monitoring the Changes of Interstitial pH and FAD/NADH Ratio by Fluorescence Spectroscopy in Healing Skin Wounds. *Photochem Photobiol*, 2006 (v tisku).
- Brychta, P., Smolka, J., Koupil, J., Kaloudová, Y.: Systém mokrého hojenia ran v experimentu i klinickej praxi. *Rozhl. Chir.*, 2000, 79, s. 239-243.
- Stanley, A. C., Park H. Y., Phillips, T. J. et al.: Reduced growth of dermal fibroblast from chronic venous ulcers can be stimulated with growth factors. *J. Vasc. Surg.*, 1997, 26, s. 994-999.
- Bucalo, B., Eaglstien, W. H., Falanga, V.: Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. *Wound. Rep. Reg.*, 1993, 1, s. 181-186.
- Ladwig, G. P., Robson, M. C., Liu, R. et al.: Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers. *Wound. Rep. Reg.*, 2002, 10, s. 26-37.
- Sjögren, J., Gustafsson, R., Dobre, M. et al.: Vacuum-assisted closure therapy in mediastinitis after heart transplantation. *The Journal of Heart Lung Transplantation*, 2004, 4, s. 506-507.
- Dosluoglu, H. H., Schimpf, D. K., Schultz, R.: Preservation of infected and exposed vascular grafts using vacuum assisted closure without muscle flap coverage. *J. Vasc. Surg.*, 2005, 42, s. 989-992.
- Alvarez, O. M., Rogers, R. S., Booker, J. G., Patel, M.: Effect of noncontact normothermic wound therapy on the healing of neuropathic (diabetic) foot ulcers: an interim analysis of 20 patients. *J. Foot Ankle Surg.*, 2003, 42, s. 30-35.
- Armstrong, D. G.: Guidelines Regarding Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) in the Diabetic Foot, Malvern. HMP Communications, 2004, 28 s.
- Folkman, J., Mascona, A.: Role of cell shape in growth control. *Nature*, 1978, 273, s. 345-349.
- Steinacker, M., Melchior, A., Zacharias, M., Fornata, P.: Improvement of Treatment in Infected and Complicated Wounds by Vacuum Assisted Closure. *European Urology Supplements*, 2004, 3, s. 206.
- Vallet, C., Saucy, F., Haller, C. et al.: Vacuum-assisted Conservative Treatment for the Management and Salvage of Exposed Prosthetic Hemodialysis Access. *European Journal on Endovascular Surgery*, 2004, 28, s. 397-399.
- Sigari, F., Redleaf, M. I., Suskind D. L., Blair E. A.: Vacuum-Assisted Closure Device System (VAC) in Complex Haed and Neck Wounds. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2004, 131, s. 255.
- Ford, S. J., Rathinam, S., King, J. E., Vaughan, R.: Tuberculous osteomyelitis of the sternum: Successful management with debridement and vacuum assisted closure. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2005, 28, s. 645-647.
- Alvarez, A. A., Maxwell, G. L., Rodriguez, G. C.: Vacuum-Assisted Closure Cutaneous Gastrointestinal Fistula Management. *Gynecologic Oncology*, 2001, 80, s. 413-416.
- Domkowski, P. W., Smith, M. L., Gonyon, D. L. et al.: Evaluation of vacuum-assisted closure in the treatment of poststernotomy mediastinitis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2003, 8, s. 386-389.
- Sarr, M. G., Gott, V. L., Townsend, T. R.: Mediastinal infection after cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery*, 1984, 38, s. 415.
- Ramnarine, I. R., McLean, A., Pollock, J. C. S.: Vacuum-assisted closure in the paediatric patient with post-cardiotomy mediastinitis. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2002, 22, s. 1029 až 1031.

33. **Conquest, A. M., Garofalo, J. H., Maziarz, D. M. et al.:** Hemodynamic Effect of Vacuum-Assisted Closure Device on Open Mediastinal Wounds. *Journal of Surgical Research*, 2003, 115, s. 209-213.
34. **Josty, I. C., Ramaswamy, R., Laing, J. H. E.:** Vacuum-assisted closure: an alternative strategy in the management of degloving injuries of the foot. *British Journal of Plastic Surgery*, 2001, 54, s. 363-365.
35. **Sposago, G., Molea, G., Di Caprio, G. et al.:** Ambulant vacuum-assisted closure of skin-graft dressing in the lower limbs using a portable mini-VAC device. *British Journal of Plastic Surgery*, 2001, 54, s. 235-237.
36. **Nuget, N., Lannon, D., O'Donnell, M.:** Vacuum-assisted closure – a management option for the burns patient with exposed bone. *Burns*, 2005, 31, s. 390-393.
37. **Caniano, D. A., Ruth, B., Teich, S.:** Wound management with vacuum-assisted closure: experience in 51 pediatric patients. *Journal of Pediatric Surgery*, 2005, 40, s. 128-132.
38. **Armstrong, D. G., Lavery, L. A.:** Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 366, s. 1704-1710.
39. **Dainty, L. A., Bosco, J. J., McBroom, J. W. et al.:** Novel techniques to improve split-thickness skin graft viability during vulvo-vaginal reconstruction. *Gynecologic Oncology*, 2005, 97, s. 949-952.
40. **Miller, C. Q., Bird, M. E., Bird, K. et al.:** Effect of Subatmospheric Pressure on the Acute Healing Wound. *Current Surgery*, 2004, 61, s. 205-208.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Toporcer T. a Radoňák J. „Podtlakové uzatváranie rán – nové poznatky a možnosti aplikácie“

Článek je věnován rozboru současných poznatků podtlakového čištění otevřených ran a stimulaci granulující tkáně VAC (Vacuum Assisted Closure therapy).

Princip této metody je známý od roku 1992 a je používán v současné době na mnoha pracovištích po celém světě. Autor rozebírá princip systému VAC a na základě údajů z odborných publikací zmiňuje výhody a nevýhody této terapeutické metody.

Porovnává údaje propustnosti porézní pěny, časového harmonogramu aplikace podtlaku i různých hodnot podtlaku v závislosti na typu léčené rány. Hodnotí i vliv VAC systému na infikované rány a rozebírá princip růstu i poklesu kolonizace ran mikroorganismy v podtlakovém prostředí.

Správně je porovnávána aplikace metody VAC u otevřených ran diabetiků, onkologicky nemocných pacientů, při komplikacích dutinových operací i traumatických ran, kde u většiny autorů došlo ke zkrácení doby léčení v porovnání s běžnou terapií. Zajímavé je porovnání metody VAC a principu klasického vlhkého hojení u nekomplikovaných ran v experimentu, kde nebyl zaznamenán rozdíl v čase a kvalitě hojení ran.

Práce je dobře komponována, autor prostudoval četné odborné publikace za posledních 5 let a hodnotí závěry a zkušenosti jednotlivých autorů. Ve většině případů je systém VAC hodnocen pozitivně. Na základě získaných informací porovnává aplikační schémata u jednotlivých typů ran. Zajímavé je hodnocení ekonomických nákladů pro terapii otevřených ran s použitím systému VAC v porovnání s běžnými metodami převazů a ATB terapie.

V práci nejsou zmiňovány vlastní zkušenosti autora s použitím systému VAC, které by jistě obohatily tento výstižný literární přehled o VAC za posledních 5 let. Tento systém není doposud v našich zemích příliš rozšířený. Je to dáno, dle mého názoru, hlavně relativně vysokou pořizovací cenou přístroje (dle autora do 200 000 Sk). Přesto z údajů citovaných autorů vychází informace, že lze až o 40 % snížit náklady na léčbu komplikovaných a většinou infikovaných ran u pacientů s diabetem, s imunosupresí, s vaskulární insuficiencí nebo u pacientů vyššího věku, kde je hojení ran často komplikované sníženou kvalitou prokrvení hojící se tkáně.

Práci hodnotím pozitivně především proto, že zmiňované porovnávané údaje seznamují odbornou veřejnost s touto relativně novou technikou léčení ran, s jejími výhodami a nevýhodami. Těším se na další publikace se zkušenostmi s využitím metody VAC na našich specializovaných pracovištích.

Autoři oceňují efekt VAC terapie u některých komplikovaných ran. Přesto uzavírají svoji práci kriticky. Nejsou stanovena kritéria použití VAC terapie, komplikace mohou být u onkologicky nemocných pacientů, je také možné riziko anaerobní infekce u uzavřené rány. Hlavně z tohoto důvodu je nutné pečlivě zvažovat aplikaci VAC terapie především v traumatologii.

PŮVODNÍ PRÁCE

Spotřeba léčiv v seniorské populaci a rizika polyfarmakoterapie ve stáří

Kubešová H., Holík J., Weber P., Polcarová V., ¹Matějovský J.,
Mazalová K., Šlapák J.

Klinika interní, geriatric a praktického lékařství LF MU, Brno

¹*RatiopharmCZ, s.r.o., Praha*

ABSTRAKT

Východisko. V jedné z našich předchozích studií jsme se zabývali spotřebou předepisovaných medikamentů seniorskou populací a dospěli jsme k průměrnému počtu 4,6 (maximum až 13) druhů užívaných léků denně. Masivní reklama na volně prodejné léky vyvolává otázku, kolik druhů léků musíme k tomuto průměrnému počtu přičíst ve snaze odhadnout pravděpodobnost interakcí a nežádoucích účinků léků. K získání informací jsme využili stáří studentů 6. ročníku všeobecného lékařství v rámci předpromoční praxe u praktických lékařů. Studenti provedli s náhodně vybranými seniory v péči praktického lékaře řízený rozhovor zjišťující počet, druh a cenu jimi kupovaných volně prodejných léků. Při zpracování dat jsme porovnali záznamy řízených rozhovorů z akademického roku 2001/2002 a 2004/2005.

Metody a výsledky. Celkově se jednalo o soubor 252 žen a 148 mužů průměrného věku 78,7 roku, průměrný počet volně kupovaných medikamentů byl 2,26 na počátku, 2,32 na konci šetření, pouze 34 % dotázaných nekupovalo tyto medikamenty vůbec nebo zcela výjimečně, 66 % dotázaných udává nákup měsíčně nebo dokonce týdně. Z jednotlivých druhů medikamentů nakupuje 44 % seniorů analgetika, 58 % vitaminy, 37 % potravní doplňky, 36 % nesteroidní antirevmatika, 46 % léky proti nachlazení a 30 % léky proti zácpě. Proti našemu očekávání jsme našli dokonce mírně pozitivní korelaci sumy vydané za doplatky na léky a za volně prodejné medikamenty. Nelze tedy očekávat, že polymorbidní nemocný s mnoha druhy předepsané medikace bude méně nakupovat volně prodejné léky, a to ani z finančních důvodů.

Závěry. Volně prodejné medikamenty, z nichž mnohé jsou kompozitní, mohou tedy být jednak významným zdrojem interakcí a nežádoucích účinků, mohou ale také významným způsobem ovlivňovat complianci seniora. Zjištěné vysoké procento seniorů nakupujících volně prodejná léčiva vyzývá k cíleným dotazům v rámci farmakologické anamnézy u seniorů.

Klíčová slova: volně prodejné medikamenty, seniorská populace, medikamenty rostlinného původu, polypragmatie, polymorbidita.

ABSTRACT

Kubešová H., Holík J., Weber P. et al.: Drug Consumption and Risks of Polypharmacotherapy in Elderly Population

Background. One of our previous studies was aimed at the consumption of prescribed drugs by the elderly population. The average per day number of drugs was 4.6 (maximum 13). Existence of freely obtainable drugs with massive advertisements brings a question, how many of those drugs it is necessary to add in order to estimate probability of interaction and undesirable drug effects. In order to achieve valid information, students of the sixth year of General medicine program during their practical course at general practitioners were asked to interview randomly selected senior patients. They asked on the number, type, and price of freely obtainable drugs which they use. Data were evaluated from interviews accomplished during academic years 2001/2002 and 2004/2005.

Methods and Results. Our cohort included 252 men and 148 women with average age of 78.7 years. Average number of freely obtainable drugs was 2.26 at the beginning and 2.32 at the end of study. Only 34% of questioned did not buy any of those drugs at all or only exceptionally, 66% reported buying once a month or weekly, 44% of seniors buy analgetics, 58% buy vitamins, 37% food supplements, 36% non steroid antirheumatics, 46% cold prevention drugs, 30% anti-constipation drugs. Contrary to our expectation, positive correlation between the sums given for the personal participation on the drug costs and that given for freely obtainable drugs was found. It is not possible to expect, that polymorbid patient with several prescribed drugs would buy less of freely obtainable drugs even due to the financial requirements.

Conclusions. Freely obtainable drugs, many of them composites, can represent significant source of interactions and undesirable drug effects. They can also significantly modulate compliance of the senior. The high percentage of seniors buying freely obtainable drugs requires aimed questions on the pharmacological history.

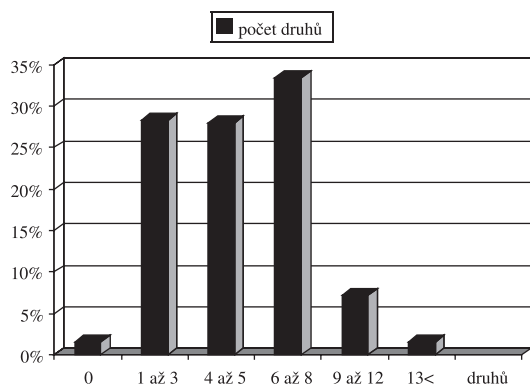
Key words: freely obtainable drugs, elderly population, herbal drugs, polypragmatia, polymorbidity.

Po.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 708–711.

Je obecně známým faktem, že se zvyšujícím se věkem se u starších nemocných kumuluje počet chorob, 80 % nemocných nad 80 let se léčí pro 2 a více chronických chorob. Snaha o léčbu všech chorob nemocného vede i ke kumulaci počtu užívaných léků. Ve studiích prováděných v dřívějších letech na našem pracovišti se průměrný počet pravidelně užívaných druhů léků pohyboval v populaci nad 75 let mezi 4–5, nejčastěji užívané počty byly mezi 1–8 druhů léků (1) (graf 1).

Pojem polypragmázie může být u staršího nemocného velmi relativní. Představíme-li si průměrného staršího muže a jeho nejčastější choroby, tedy ischemickou chorobu srdeční,



Graf 1. Počet užívaných druhů předepsaných léků

diabetes mellitus, hypertenzi a například vertebrogenní obtíže, představuje bazální léčba 6 druhů medikamentů, a to ještě počítáme s podáním ACE inhibitoru, který pokrývá tři z těchto diagnóz. Obdobná situace se může vyskytnout u žen, zvážíme-li mimo ischemickou chorobu srdeční osteoporózu a třeba tendenci k hypochromii. Obdobná zjištění je možno nalézt i v literatuře, například dánští autoři publikovali výsledky studie, kdy nemocní propuštěni z nemocnice byli navštíveni v domácnosti a byl s nimi proveden řízený rozhovor na téma medikace. Zjištěný průměrný počet užívaných léků byl 8 s rozmezím 1–24. Šetření se také zabývalo počtem skladovaných léků v domácnosti – zde byl průměrný počet 9, ale rozmezí 1–44. (2)

Máme-li mít celkový přehled o medikaci našeho nemocného, musíme zvážit i další vlivy kromě medicínských – tedy vliv reklamy, vliv laických informací sousedů apod., které zcela jistě navyšují počet užívaných léků o preparáty samostatně nakupované ve volném prodeji. Z anamnestických údajů, které nemocní ne vždy ochotně sdělují, bylo možno výtušit, že podíl volně prodejných medikamentů v léčebném schématu může být i velmi podstatný. Cílem malé studie bylo zjistit, jaký je skutečný rozsah nákupů volně prodejných medikamentů.

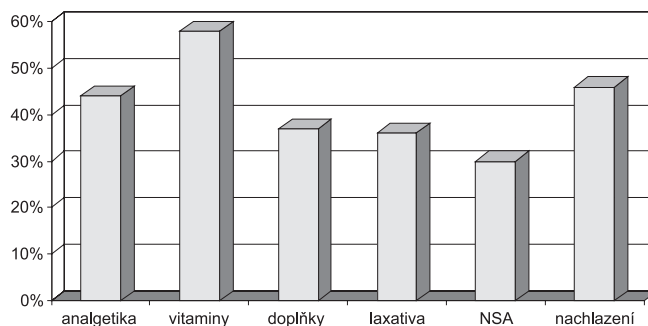
SOUBOR SENIORŮ A POUŽITÉ METODY

Do souboru byli zařazeni náhodně vybraní seniori nad 70 let věku žijící ve svém vlastním prostředí, v péči praktického lékaře. Ve spolupráci se smluvními praktickými lékaři Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně byli tito seniori navštíveni studenty 6. ročníku všeobecného lékařství v rámci jejich předpromoční praxe. Od akademického roku 2001/2002 do roku 2004/2005 prováděli studenti s těmito seniori řízené rozhovory, v nichž pokládali dotazy na nákup a užívání volně prodejných medikamentů, na celkovou sumu vydanou měsíčně na tyto medikamenty, ale i na doplatky za léky předepsané lékařem. Získaná data z obou akademických let potom byla porovnána.

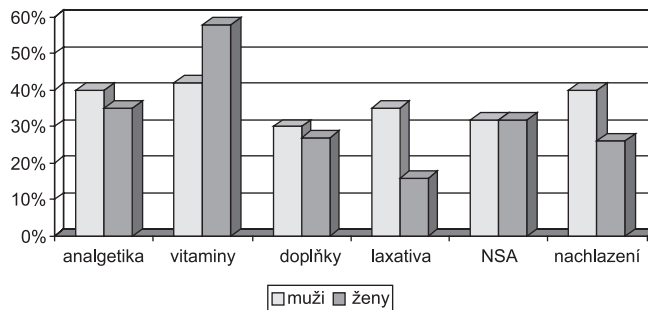
VÝSLEDKY

Celkem bylo do šetření zařazeno 400 seniorů průměrného věku $78,7 \pm 4,2$ roku, 252 žen a 148 mužů. Průměrný počet volně nakupovaných léků byl $2,26 \pm 1,79$ na počátku šetření a $2,23 \pm 2,25$ na konci šetření. Jak ukazuje graf 2, téměř 60 % seniorů nakupuje vitaminy, 30 % seniorů nesteroidní antirevmatika (NSA) a 43 % seniorů analgetika.

Při sledování četnosti nákupu byly vitaminy a právě riziková nesteroidní antirevmatika nakupovány pravidelně měsíčně, kdežto u ostatních skupin byly nákupy označeny jako výjimečné či příležitostné. Zajímavé bylo rozvrstvení souboru podle pohlaví, kdy muži nakupovali významně více laxativ a méně vitaminů (graf 3).



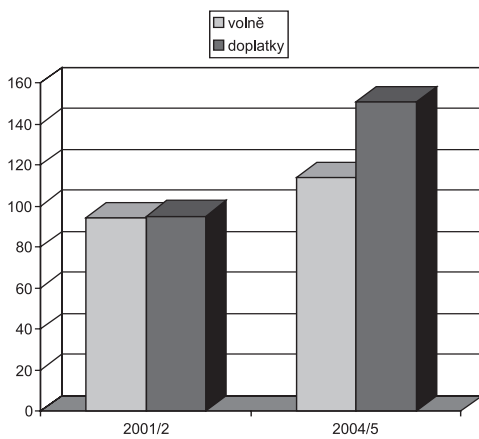
Graf 2. Nejčastěji nakupované volně prodejné medikamenty populací nad 75 let
NSA – nesteroidní antirevmatika



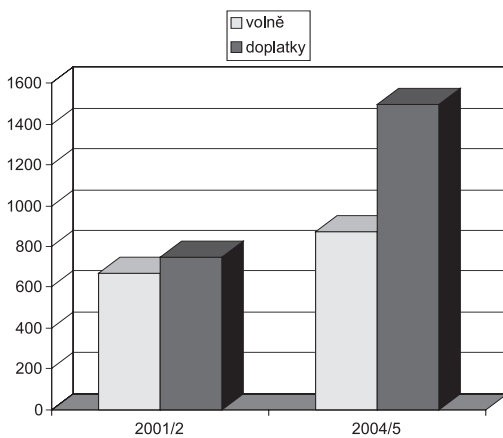
Graf 3. Nákupy volně prodejných medikamentů podle pohlaví
NSA – nesteroidní antirevmatika

Za dobu sledování, tedy od akademického roku 2001/2002 do 2004/2005 došlo ke zvýšení nákupu volně prodejných medikamentů asi o 10 % ve všech skupinách, pouze u vitaminů jen asi o 5 %, tento vývoj je ale dán postupnou eliminací některých preparátů ze seznamu léků hrazených ze zdravotního pojištění (většina vitaminů byla eliminována nejdříve), ale také zvyšováním počtu volně dostupných medikamentů na trhu.

Z hlediska vynaložených financí se průměrná útrata seniorů za volně prodejných léky zvýšila za dané období z 93 Kč na 114 Kč, tedy asi o 20 %, za doplatky utratili seniori v roce 2001/2002 průměrně 95 Kč a v roce 2004/2005 152 Kč, tedy o 60 % více (graf 4). Maximální měsíční útrata za doplatky vzrostla z 750 Kč na 1500 Kč, maximální měsíční útrata za volně prodejných medikamentů vzrostla z původních 670 Kč na 870 Kč (graf 5). Proti očekávání nebyla přitom nalezena žádná významná negativní korelace mezi výší doplatku na předepsané léky a útratou za volně prodejných medikamentů. Naopak nemocní s vyššími doplatky měli mírnou tendenci kupovat i více volně prodejných léků.



Graf 4. Průměrná měsíční úhrada za volně prodejné medikamenty a za doplatky na předepsané léky



Graf 5. Maximální měsíční úhrada za volně prodejné medikamenty a za doplatky na předepsané léky

DISKUZE

Výsledky našeho šetření nijak významně neodlišují naše seniory od výsledků podobných šetření v jiných zemích, u nás patrně pouze nejsme zatím zvyklí brát tuto část medikace našich seniorů v potaz, ale také například bez zábrán se svými nemocnými o jejich volně nakoupených medikamentech diskutovat. Za prospěšnou lze mnohdy považovat snahu nemocného dočíst se o své chorobě více, případně napomoci léčbě doplňkovými medikamenty volně zakoupenými, jeho ošetřující lékař, ať praktický či specialista, by ale měl být o těchto aktivitách informován a koordinovat terapii nemocného včetně těchto preparátů. Mnohdy je totiž v lékárnách k vidění ne vždy smysluplná situace, kdy po urputné diskuzi o výši doplatků za léky předepsané lékařem nemocný nakoupí za dvojnásobnou sumu potravinové doplňky.

Zajímavé jsou postřehy italských a britských autorů odhalující způsoby, jakým nemocní v Itálii a Velké Británii snižují svoje výdaje za medikamenty předepsané lékařem, ale i volně dostupné. Celkově se ukázalo, že výdaji za léky se často zabývá 70 % nemocných. Obecně využívaná strategie ke snížení nákladů nemocného na léky v obou zemích byla nevyzvednout předepsané léky v lékárně. V Itálii, kde je podíl nemocného na hrazení léku předepsaného na recept nižší, si nemocní více nechávali léky předepisovat. Naproti tomu ve Velké Británii, kde je podíl úhrady nemocným podstatně vyšší, měli nemocní spíše tendenci kupovat volně dostupné léky (3).

Volně prodejné léky je tedy nutno považovat za podstatnou slož-

ku medikace nemocného a brát jejich nežádoucí účinky a interakce v úvahu při pátrání po příčinách záhadných zhoršení zdravotního stavu. Nemocní o užívání volně prodejných medikamentů často mlčí, jednak z obav z nelibosti ošetřujícího lékaře z hlediska vzájemného poměru doplatků a sumy vydané za volně prodejné léky, ale také výběru medikamentu. Naši zkušenost potvrzuje práce amerických a kanadských autorů, kteří konstatovali, že 33 % kanadských nemocných a 20 % amerických nemocných neinformuje svého praktického lékaře o volně nakupovaných medikamentech (4).

Dalším důvodem, proč sami senioři nepovažují užívání medikamentu za podstatné, je jejich nepravidelné užívání a navíc jsou většinou označeny jako potravní doplněk ve snaze příslušné firmy proniknout na trh. Přehled o mocném vlivu volně prodejných medikamentů poskytuje údaj o podílu tržeb v lékárnách – nemocniční lékárny udávají 20 až 30 % prodeje bez receptu, zatímco lékárny na exponovaných místech pěších zón až 80 %.

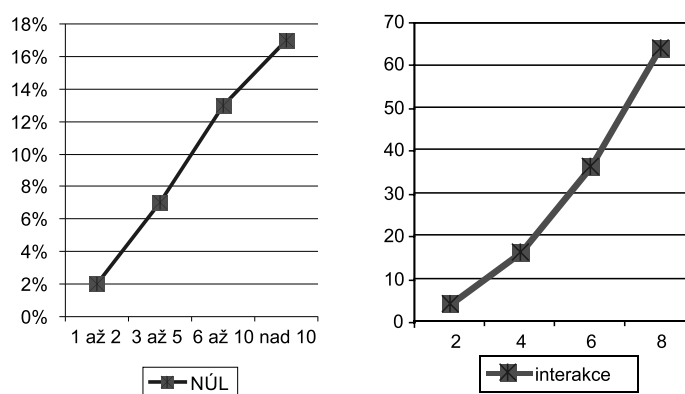
Nejčastějším podnětem pro nákup volně prodejných léků jsou bolestivé syndromy doprovázející osteoartrótické změny ve vyšším věku. Nemocní dávají přednost nesteroidním antirevmatikům před jednoduchými analgetiky a dokonce před opioidy, efekt antirevmatik ve smyslu zmírnění bolesti na snesitelnější úroveň je dlouhodobější. Porovnání skutečné efektivity však musí zahrnout kromě ceny medikamentu, která je podobná, také náklady na řešení komplikací hrozících při užívání nesteroidních antirevmatik – tedy gastrointestinální krvácení, ale i komplikace kožní, nefrologické či hematologické (5).

Nepominutelným vlivem v posuzování medikace starších nemocných je konzumace alkoholu, která je popisována podle různých zdrojů až u 44 % seniorů, u většiny z nich pravidelně. Nicméně jsme si zatím nezvykli tento faktor zahrnovat do našich úvah o možných interakcích, jako je vliv na antihypertenzní a anitarytmickou terapii či ovlivnění celkového efektu předepsané medikace cestou aktivace cytochromu P450 (6).

Hlavním rizikem užívání vyššího počtu druhů léků je nárůst výskytu nežádoucích účinků léčby, kdy při průměrném počtu 6 užívaných druhů léků musíme očekávat výskyt nežádoucích účinků u každého desátého nemocného (graf 6). Z hlediska lékových interakcí se hovoří o exponenciálním nárůstu, tedy při zvažovaném průměrném počtu 6 užívaných druhů léků musíme očekávat okolo 40–50 lékových interakcí, i když samozřejmě zdaleka ne všechny možné interakce jsou klinicky závažné (graf 6). Mnoha studiemi je ovšem prokázáno, že čím vyšší počet léků nemocný užívá, tím vyššího počtu chyb se dopouští, a tím více klesá jeho compliance (7). Součet, či možná spíše součin těchto vlivů potom dává známý fakt, že až 28 % hospitalizací seniorů je způsobeno chybami v užívání léků nebo nežádoucími účinky medikace nebo lékovými interakcemi (8).

Naši pozornost však vyžadují nejen volně prodejné léky či potravní doplňky, ale také produkty rostlinné, protože k těm se řada nemocných obrací jako k „přírodním, a tudíž zaručeně neškodným“. Je však známo, že produkty rostlinného původu mohou být kontaminovány pesticidy, v případě čajů plísněmi, složení těchto produktů je velmi nekonstantní a kolísá podle složení půdy, na které daná rostlina vyrostla. Prakticky každý rostlinný produkt je mnohasložkový, tedy jeho vlivem narůstá právě riziko interakcí s předepsanou léčbou a pravděpodobnost vyššího výskytu nežádoucích účinků. Podle dánské studie užívá léčebné produkty rostlinného původu 14 % mužů a 22 % žen vyššího věku bez korelace na předchozí stupeň vzdělání (9). Stejně jako v naší studii se ukázalo, že nemocní s více chorobami, a tudíž s více léky předepsanými mají vyšší tendenci k přikupování rostlinných léčiv.

Další studie na toto téma se zabývala příčinami poškození ledvin rostlinnými léčivy a jako hlavní nedostatky byly nalezeny chyby v určení rostlin, chyby v metodice získávání extraktu, chybění údajů o léku a jeho interakcích v příbalovém letáku a chybění odborné supervize při výrobě léku (10).



Graf 6. Nárůst procenta výskytu nežádoucích účinků léků a možných lékových interakcí s nárůstem počtu užívaných druhů léků

Jako příklad ne zcela nevinné rostliny je možno uvést třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), pití jejíhož čaje je velmi rozšířené a oblíbené a v posledních třech letech je na trhu antidepressivní preparát – výtažek z třezalky pod názvem Jarsin. Alkaloidy obsažené v třezalce indukují enzymy cytochromu P 450, a tím se urychluje odbourávání a snižuje efekt warfarinu, cyklosporinu, orálních kontraceptiv, digoxinu, theofylinu, antikonzulziv a anti HIV medikace, naopak zvyšuje efekt antidepressiv vyšších generací a triptanů, bohužel převážně ve smyslu zvýšení výskytu nežádoucích účinků. Podobný efekt jako třezalka tečkovaná může mít například česnek, ginseng nebo i velmi módní a masivně propagovaná ginkgo biloba (11, 12).

Volně nakupované preparáty představují neopominutelnou součást medikace starších nemocných, o kterou bychom se měli u konkrétního nemocného aktivně zajímat s ohledem na medikaci ordínovanou lékařem a předcházení nežádoucím lékovým interakcím. U třetiny až poloviny nemocných musíme kalkulovat s pravidelným užíváním volně dostupných medikamentů, potravních doplňků a preparátů rostlinného původu. To samozřejmě předpokládá základní orientaci ošetřujícího lékaře ve složení volně dostupných preparátů i rostlinných produktů, byt je sám nedoporučuje a nepřepisuje.

LITERATURA

1. Kubešová, H., Holík, J., Šipr, K., Bogrová, I.: Farmakoterapie starších klientů praktického lékaře – teorie a skutečnost. Geriatria, 2000, VI, s. 27-32.
2. Glintborg, B., Andersen, S. E., Dalhoff, K.: Drug-drug interactions among hospitalized patients – frequent but mostly clinically insignificant. Eur. J. Clin. Pharmacol., 2005, 61, s. 675-681.
3. Atella, V., Schafheutle, E., Noyce, P. et al.: Affordability of medicines and patients cost-reducing behaviour: Empirical evidence based on SUR Estimates from Italy and UK. Appl. Health Econ. Policy, 2005, 4, s. 23-25.
4. Riley-Doucet, C. K., Fouladbakhsh, J. M., Vallerand, A. H.: Canadian and American self treatment of pain: a comparison study. Rural. Repote Health, 2004, 4, s. 286.
5. Ehrlich, G. E.: A benefit/risk assessment of therapeutic alternatives for the treatment of painful inflammatory conditions. Int. J. Clin. Pract., 2004, 144 (Suppl.), s. 20-26.
6. Aira, M., Hartikainen, S., Sulkava, R.: Community prevalence of alcohol use and concomitant use of medication – a source of possible risk in the elderly aged 75 and older? Int. J. Geriatr. Psychiatry, 2005, 20, s. 680-685.
7. Barre, E., Bisseux, L., Chiasmu, F. et al.: Drug interactions in elderly population. Prospective assessment of their frequency and seriousness among 56 patients. Presse Med., 2005, 34, s. 837-841.
8. Topinková, E., Neuwirt, J.: Geriatrie pro praktického lékaře. Praha, Grada Publishing s.r.o., 1995, 299 s.
9. Nielsen, M. W., Hansen, E. H., Rasmussen, N. K.: Use of natural medicines in the danish population: a national cross-sectional survey. Ann. Pharmacother., 2005, 39, s. 1534-1538.
10. Colson, C. R., de Broe, M. E.: Kidney injury from alternative medicines. Adv. Chronic. Kidney Dis., 2005, 12, s. 261-275.
11. Kapusta, M., Dušek, J.: Terapeutické a toxické aspekty biologické aktivity Lubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*). Čes. slov. Farm., 2003, 52, s. 20-28.
12. Henderson, L., Yue, Q. Y., Gerden, B. et al.: St John's Wort (*Hypericum perforatum*): drug interaction and clinical outcomes. Br. J. Clin. Pharmacol., 2002, 54, s. 349-356.

PŮVODNÍ PRÁCE

Denzita exprese antigenu CD20 na populaci nádorových buněk u pacientů s chronickými lymfoproliferacemi B-lymfocytární řady

¹Suková V., ¹, ²Klabusay M., ³Čoupek P., ²Brychtová Y., ^{1,2}Doubek M., ²Mayer J.

¹Laboratoř flow cytometrie a celulární terapie LF MU a FN, Brno

²Interní hematologická klinika LF MU a FN, Brno

³Český geologický ústav, Brno

ABSTRAKT

Východisko. V posledních letech je stále více využívána v léčbě pacientů s chronickými lymfoproliferacemi monoklonální protilátka rituximab, která navozuje rychlou eliminaci nádorové populace. Výsledky *in vitro* experimentů poukazují na korelaci mezi účinností rituximabu a denzitou antigenu CD20 na povrchu buněk. Z tohoto důvodu bylo cílem naší práce analyzovat a porovnat denzitu mezi vybranými lymfoproliferacemi.

Metody a výsledky. Vzorky pacientů s nově diagnostikovanou B-chronickou lymfatickou leukémií, lymfomem z malých lymfocytů a lymfomem plášťové zóny byly analyzovány na flow cytometru. Kontrolní skupinou byly stanoveny vzorky dárců krve. Denzita antigenu CD20 byla hodnocena u pacientů na nádorové populaci a u dárců na B lymfocytech. Denzita je vyjádřena v jednotkách MESF. U pacientů s B-CLL a SCLL byla denzita velmi nízká (25 300 vs. 36 100 MESF) a signifikantně nižší než u dárců (172 800 MESF, $p < 0,001$), přičemž rozdíl mezi skupinami B-CLL a SCLL nebyl statisticky významný. U pacientů s MCL byla denzita (196 300 MESF) srovnatelná s denzitou u dárců.

Závěry. U pacientů s diagnózou SCLL nebyla zaznamenána statisticky odlišná denzita antigenu CD20 ve srovnání s pacienty s B-CLL. Vysoká denzita u pacientů s MCL může sloužit jako pomocný parametr při odlišení této diagnózy od B-CLL a SCLL.

Klíčová slova: rituximab, průtoková cytometrie, denzita, CD20, chronická lymfatická leukémie, lymfom z malých lymfocytů, lymfom plášťové zóny.

ABSTRACT

Suková V., Klabusay M., Čoupek P. et al.: Density Expression of the CD20 Antigen on Population of Tumor Cells in Patients with Chronic Lymphoproliferative Diseases

Background. Rituximab is being used successfully in the treatment of patients with chronic B-cell lymphoproliferative diseases. The success of treatment by rituximab is influenced, among other factors, by the antigen density on tumor cells. Therefore, the authors analyzed and compared the densities of the CD20 antigen in patients with chronic lymphoproliferative diseases.

Methods and Results. Previously untreated patients with B-chronic lymphocytic leukemia (B-CLL), mantle-cell lymphoma (MCL), and small-cell lymphocytic lymphoma (SCLL) were evaluated by flow cytometry. The control group consisted of blood donors. The CD20 density was measured on tumor cell populations in patients and on the B-lymphocytes of the control group. The density was expressed in MESF. In the patients with B-CLL and SCLL, the CD20 density was low (25 300 vs. 36 100 MESF) and it was significantly lower than in donors (172 800 MESF; $p < 0.001$). The difference between B-CLL and SCLL patients was not statistically significant. The density in MCL patients (196 300 MESF) was comparable to that of donors.

Conclusions. We did not prove statistical different density of CD20 antigen in patients with SCLL when compared with B-CLL patients. High density in MCL patients may be helpful in differential diagnosis against B-CLL and SCLL.

Key words: rituximab, flow cytometry, density, CD20, chronic lymphocytic leukemia, small cell lymphocytic lymphoma, mantle cell lymphoma. *Su.*

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 712–716.

Léčba monoklonálními protilátkami je méně toxickou alternativou léčby chronických lymfoproliferací. Využívá se nekonjugovaných monoklonálních protilátek i protilátek konjugovaných s toxinem nebo radioizotopem. První monoklonální protilátkou povolenou v roce 1997 americkou FDA (Food and Drug Administration) k léčbě onkologického onemocnění byl rituximab (anti-CD20, IDEC-C2B8) (1).

Antigen CD20 je 33-kDa membránový fosfoprotein se třemi hydrofobními oblastmi, které procházejí buněčnou membránou. Funguje jako vápníkový kanál (2) a podílí se na iniciaci intracelulární signalizace a modulaci buněčného růstu a diferenciaci (3). CD20 antigen se objevuje na B-lymfocytech před cytoplazmatickým IgM a mizí před stadiem plazmatických buněk (4). Nicméně nízká exprese antigenu CD20 byla prokázána na malé

populaci zralých T-lymfocytů periferní krve i kostní dřeni u zdravé populace (5, 6) a zřídka u pacientů s chronickými lymfoproliferacemi T-lymfocytární řady (7–10). Intenzita exprese antigenu CD20 se také liší mezi periferní krví, kostní dřeni a lymfatickými uzlinami (11). Zvýšení denzity antigenu CD20 u nádorových buněk se dá dosáhnout *in vitro* působením cytokinů interleukinu-4, kolonie stimulujícího faktoru granulocytů a makrofágů (GM-CSF) a tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF α) (12).

Přítomnosti antigenu CD20 na nádorových buňkách z B-lymfocytární linie je využíváno při léčbě některých typů hematologických onemocnění, kdy je pacientům podávána chimerická monoklonální protilátka rituximab. Po jejím podání dochází během velmi krátké doby k rychlému poklesu buněk exprimujících CD20 antigen (13, 14). K opětovnému nárůstu nádorové populace dochází až po několika měsících.

Rituximab působí na buňky mechanismem komplement dependentní buněčné cytotoxicity (CDCC), buněčné cytotoxicity závislé na protilátce (ADCC) a indukci apoptózy (13, 15–17). *In vitro* bylo u vzorků pacientů s B-chronickou lymfatickou leukémií (B-CLL), prolymfatickou leukémií (PLL), lymfomem plášťové zóny (MCL), folikulárním lymfomem a vlasatobuněčnou leukémií (HCL) prokázáno, že množství molekul CD20 na buňce koreluje s množstvím zlyzovaných buněk po působení rituximabu (18, 19). Účinnost protilátky dále závisí na stupni distribuce a exprese antigenu v nádorové tkáni a na dostupnosti nádorových buněk pro protilátku.

V současné době se rituximab používá v léčbě B-CLL, PLL, MCL (20), HCL (21) a non-hodgkinských lymfomů (22, 23). Vedlejší účinky rituximabu jsou méně závažné: horečky, třesavka, astenie a pruritus (14, 22). Na vedlejších účincích rituximabu má výrazný podíl i komplement. Ten je aktivován podáním rituximabu a vede k vyplavení cytokinů, které dále aktivují makrofágy a mastocyty. Ty jsou opět zdrojem dalších cytokinů (24).

Dosavadní publikované práce hodnotily kvantitativní expresi CD20 antigenu v jednotkách molecules of equivalent soluble fluorochrome (MESF) především u nádorové populace B-CLL. V naší práci jsme proto rozšířili spektrum pacientů o diagnózy lymfom z malých lymfocytů (SCLL – small cell lymphocytic lymphoma) a MCL. Rozdíl v denzitě CD20 u pacientů s těmito chorobami by mohl být významný v imunofenotypizační diagnostice.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Pacienti

V této práci byly vyhodnoceny vzorky periferní krve od 29 dárců krve a 58 pacientů s nově stanovenou diagnózou: B-CLL, SCLL a MCL. Diagnóza byla stanovena na základě klinických příznaků, buněčné morfologie a imunofenotypizace. Pro odlišení diagnózy B-CLL a SCLL byla použita kritéria „National Cancer Institute – Sponsored Working Group” a „International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia”. Podrobnější informace jsou uvedeny v tabulce 1. Jako referenční hodnoty byly použity výsledky analýzy denzity antigenu CD20 u dárců krve.

Tab. 1. Charakteristika pacientů

Diagnóza	věk (medián)	pohlaví (M/F)	% CD19 ⁺ 5 ⁺ buněk (medián)
B-CLL	64	22/13	90,8
SCLL	66	8/6	51,1
MCL	69	6/3	26,8

Procentuální zastoupení nádorových buněk je zde vyjádřeno jako procento CD19⁺5⁺ buněk z lymfocytů.

B-CLL – B-chronická lymfatická leukémie, SCLL – lymfom z malých lymfocytů, MCL – lymfom plášťové zóny, M – muži, F – ženy

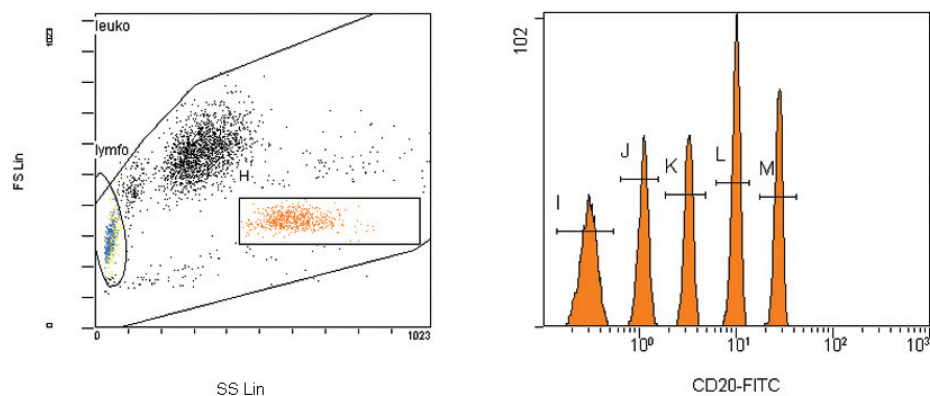
Příprava vzorku

Každý vzorek byl inkubován s kombinací příslušných primárních monoklonálních protilátek po dobu 15 minut ve tmě. Pro detekci exprese antigenu CD20 byla použita monoklonální protilátka anti-CD20 konjugovaná s fluorescein-izothiokyanátem (FITC) (Caltag Laboratories, Inc., USA). Nádorová populace byla značena kombinací monoklonálních protilátek anti-CD19 konjugované s R-phycoerythrinem (R-PE) a anti-CD5 konjugované s R-phycoerythrinem-Cy5 (PE-Cy5) (vše Caltag Laboratories, Inc., USA).

Po inkubaci byly zlyzovány erythrocyty pomocí kyseliny mravenčí a poté byla obnovena osmolalita. Ke každému vzorku byly přidány částice QuantumTM FITC (Bangs Laboratories, Inc., USA) (obr. 1).

Kvantitativní flow cytometrie

Vzorky byly analyzovány na flow cytometru CytomicsTM FC500 (Beckman Coulter, USA). U každého vzorku bylo vyhodnoceno minimálně



Obr. 1. Kalibrační mikročástice na histogramech z flow cytometru

Mikročástice byly gatovány na histogramu FS/SS (gate H). Střední hodnoty intenzity fluorescence byly měřeny na jednoparametrovém histogramu. Z hodnot intenzity fluorescence a standardizovaných hodnot v MESF jednotkách pro jednotlivé skupiny mikročástic o různé intenzitě fluorescence byla sestavena kalibrační křivka.

10 000 částic v gate lymfocytů. Střední hodnoty intenzity fluorescence byly převedeny do jednotek MESF pomocí software QuickCal[®]. Densita antigenu CD20 byla hodnocena u pacientů na nádorové populaci CD5⁺19⁺ buněk a u kontrolní skupiny na CD19⁺ buňkách.

Statistická analýza

Data byla vyhodnocena v programu Statistica[™](StatSoft, USA) a R-language. Hodnoty MESF antigenu CD20 mezi zdravými lidmi a pacienty sledovaných diagnóz byly porovnány pomocí neparametrického Kolmogorov-Smirnov testu.

VÝSLEDKY

Kontrolní skupina zahrnovala 29 dárců krve s mediánem věku 40 let. Antigen CD20 přítomný na naprosté většině CD19⁺ buněk periferní krve byl exprimovaný ve vysoké densitě (medián 172 800 MESF). Densita antigenu CD20 měla u dárců vysokou variabilitu (79 900 až 340 000 MESF).

U pacientů s B-CLL byl medián density antigenu CD20 velmi nízký (25 300 MESF). Dva pacienti s touto diagnózou měli expresi antigenu CD20 vyšší než 100 000 MESF. Densita antigenu

CD20 u B-CLL byla signifikantně nižší než u kontrol (p<0,001).

Obdobně nízká densita byla zaznamenána u pacientů s SCLL (medián 36 100 MESF). Rozdíl v densitě antigenu CD20 mezi diagnózami B-CLL a SCLL nebyl statisticky významný. Také u této diagnózy byly naměřeny tři případy pacientů s expresí antigenu CD20 vyšší než 100 000 MESF. Oproti kontrolní skupině byla densita antigenu CD20 u SCLL signifikantně nižší (p<0,001).

Pacienti s diagnózou MCL exprimovali antigen CD20 ve vysoké densitě (medián 196 300 MESF), která se statisticky významně nelišila od density zdravých lidí. Naopak byla signifikantně vyšší než u pacientů s B-CLL i SCLL (obě p<0,001).

Výsledky jsou shrnuty v tabulce 2 a porovnání densit u jednotlivých diagnóz je graficky znázorněno na obrázku 2 a v grafu 1.

DISKUZE

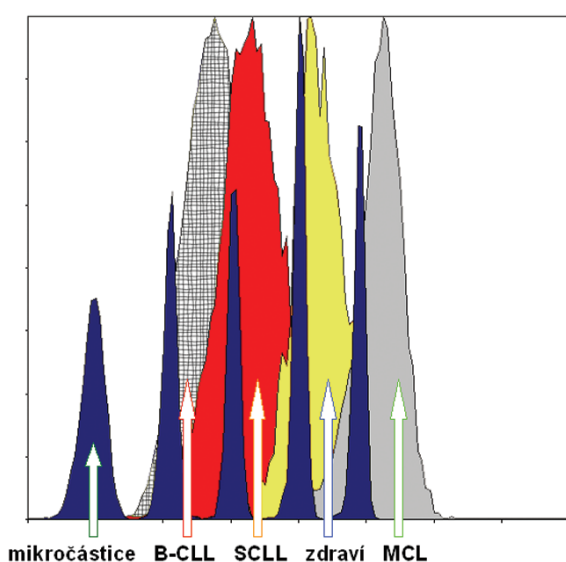
V poslední době nachází ve flow cytometrii stále větší uplatnění kvantitativní měření. To umožňuje přesné stanovení sledovaných antigenů. U B-CLL se kvantitativně stanovují nejen antigeny CD20 a CD52, ale také antigen CD38, jehož densita je lepším prediktorem času do progresu než jeho pouhé procentuální zastoupení (25).

Tab. 2. Porovnání density antigenu CD20 na B-lymfocytech kontrol a nádorových buňkách

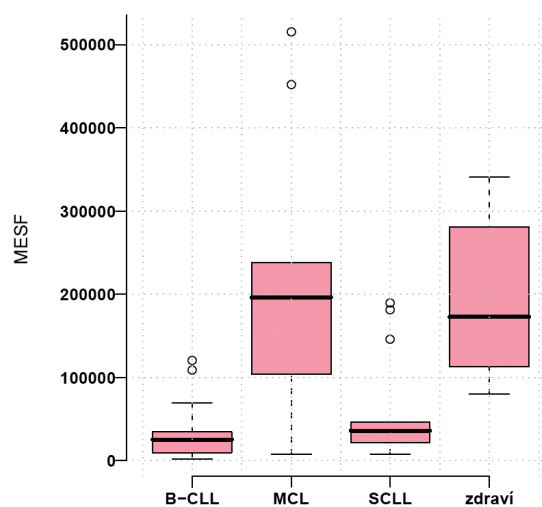
	Počet případů	CD20 MESFx10 ³ minimum	CD20 MESFx10 ³ medián	CD20 MESFx10 ³ maximum	p
normální B lymfocyty	29	79,9	172,8	340,6	
B-CLL	35	2,2	25,3	120,2	<0,001
MCL	9	7,7	196,3	515,1	n.s.
SCLL	14	7,8	36,1	189,6	<0,001

Statistický rozdíl je vyjádřen ve srovnání s B-lymfocyty kontrol.

MESF – molecules of equivalent soluble fluorochrome, B-CLL – B-chronická lymfatická leukémie, SCLL – lymfom z malých lymfocytů, MCL – lymfom pláštěvé zóny, n.s. – bez statistické významnosti



Obr. 2. Porovnání density antigenu CD20 u měřených skupin Histogram znázorňuje pouze obrazné porovnání densit antigenu CD20 u sledovaných diagnóz a dárců se standardizovanými hodnotami mikročástic. Hodnoty MESF pro jednotlivá maxima mikročástic jsou následující: 0, 4211; 15018; 53558 a 158861.



Graf 1. Densita antigenu CD20

Densita antigenu je vyjádřena v hodnotách MESF. V grafu jsou znázorněny medián, 25% a 75% kvartil, minimum, maximum a odlehle hodnoty. Densita je měřena u diagnóz B-CLL, MCL a SCLL na populaci CD19⁺5⁺ buněk, u dárců krve na CD19⁺ buňkách. U pacientů s B-CLL a SCLL byla densita signifikantně nižší než na B-lymfocytech kontrol.

Kvantitativní flow cytometrie zahrnuje vícero způsobů kvantifikace: měření intenzity fluorescence, měření v jednotkách MESF a antibody-binding capacity (ABC) (26).

Z výsledků publikovaných prací vyplývá, že denzita antigenu CD20 je u pacientů s B-CLL oproti zdravým lidem (11, 27, 28) nízká a vysoká u pacientů s HCL (11, 29, 30). Menší část pacientů s B-CLL ale může exprimovat antigen CD20 s vysokou denzitou (27, 31) a nádorové buňky těchto pacientů mohou být morfologicky atypické (32).

Dřívější práce, které se zabývaly intenzitou exprese antigenu CD20 u chronických lymfoproliferací, ji vyjadřovaly semikvantitativně v hodnotách intenzity fluorescence, a nebylo tedy možné vzhledem k rozdílným podmínkám měření výsledky porovnávat. Almasri et al. takto prokázali u 42 vyhodnocených pacientů s B-CLL s SCLL nízkou intenzitu exprese antigenu CD20, což se shoduje s výsledky naší práce. Nicméně skupina byla hodnocena celkově a pacienti s B-CLL a SCLL nebyli vyhodnoceni zvlášť (28).

Práce z pozdější doby již vyjadřovaly denzitu kvantitativně.

Italská skupina hodnotila počet molekul CD20 na buňkách (ABC) B-lymfocytů u zdravých lidí a neléčených pacientů s diagnózami B-CLL i MCL. U pacientů s B-CLL byly hodnoty ABC signifikantně nižší než u kontrol. Signifikantně nižší byla také exprese CD20 u pacientů s MCL, naopak ale byla signifikantně vyšší než u B-CLL. Mezi pacienty s B-CLL vyčlenili skupinu s morfologicky atypickou B-CLL. U této skupiny byla exprese CD20 oproti zbylým pacientům s B-CLL signifikantně vyšší (32). Ve srovnání s výsledky této skupiny jsme zaznamenali u pacientů s MCL denzitu antigenu CD20 vysokou a odpovídající denzitě kontrolní skupině.

Ještě jiné výsledky denzity antigenu CD20 u MCL popisuje ve své práci Ginaldi et al. Pacienti s diagnózou MCL měli denzitu CD20 signifikantně vyšší než kontroly i než pacienti s atypickou B-CLL. Naopak výsledky jejich práce opět potvrzují nízkou denzitu antigenu CD20 u pacientů s B-CLL. U pacientů s morfologicky atypickou B-CLL byla denzita antigenu CD20 (v jednotkách ABC) vyšší než u ostatních případů s B-CLL, ale pořád nižší než u kontrolních vzorků (33).

Vysoký počet neléčených pacientů s B-CLL sledovali Tefferi et al. Pacienti byli rozděleni do tří skupin na základě intenzity exprese antigenu CD20. U 62 % pacientů byla denzita klasifikovaná jako nízká ($<25 \times 10^3$ MESF) (31). Dřívější data stejné skupiny zahrnují vyhodnocení 101 neléčených pacientů s B-CLL. Pacienti s morfologicky predominantně malými lymfocyty měli hodnotu denzity antigenu CD20 19×10^3 MESF (27). U většiny našich pacientů se denzita antigenu CD20 pohybovala v rozmezí 2200 až 69 800 MESF, přičemž 49 % z nich mělo denzitu nižší než 25×10^3 MESF.

Švédská skupina vyhodnotila expresi CD20 v jednotkách MESF u 5 pacientů s B-CLL a 5 zdravých dobrovolníků: Signifikantně vyšší expresi zaznamenali u kontrolních B-lymfocytů (87×10^3 MESF) než u B-lymfocytů u B-CLL (8×10^3 MESF) (34). I přes malý počet pacientů prokázali podobně jako my signifikantní rozdíl mezi denzitou antigenu CD20 u zdravých lidí a pacientů s B-CLL. Jími naměřená denzita u zdravých lidí je nicméně poloviční oproti denzitě dárců v naší práci a odpovídá spíše nižším hodnotám denzity u dárců naší skupiny.

Hodnoty denzity antigenu CD20 naměřené v naší práci v podstatě potvrzují velmi nízkou expresi antigenu CD20 u pacientů s B-CLL a vysokou expresi u pacientů s MCL. Nově jsme pro hodnocení denzity vydělili skupinu pacientů s SCLL. Analýza těchto pacientů ale u nich neprokázala signifikantně rozdílnou denzitu ve srovnání s pacienty s B-CLL.

V další fázi bude potřeba sledovat pacienty léčené rituximabem a vyhodnotit jeho účinnost vzhledem k naměřené denzitě antigenu CD20 před zahájením léčby. V případě prokázání této korelace by při zvažování léčby rituximabem měla být zohledněna denzita antigenu CD20.

Zkratky

ABC	– antibody-binding capacity
ADCC	– buněčná cytotoxicita závislá na protilátce
B-CLL	– B-chronická lymfatická leukémie
CDCC	– komplement dependentní buněčná cytotoxicita
C1q	– složka komplementu
Fc	– Fc fragment imunoglobulinu
FDA	– Food and drug administration
FITC	– fluorescein-izotiokyanát
GM-CSF	– kolonie stimulující faktor granulocytů a makrofágů
HCL	– vlasatobuněčná leukémie
MCL	– lymfom pláštěvé zóny
MESF	– molecules of equivalent soluble fluorochrome
PE-Cy5	– R-phycoerythrin-Cy5
PLL	– prolymfatická leukémie
R-PE	– R-phycoerythrin
SCLL	– lymfom z malých lymfocytů (small cell lymphocytic lymphoma)
TNF	– tumor nekrotizující faktor

LITERATURA

1. Mayer, J., Doubek, M., Brychtová, Y. et al.: Využití rituximabu v léčbě chronické lymfatické leukémie. *Klinická onkologie*, 2003, 16, s. 179-183.
2. Tedder, T. F., Engel, P.: CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunol. Today*, 1994, 15, s. 450-454.
3. Clark, E.A., Shu, G.: Activation of human B cell proliferation through surface Bp35 (CD20) polypeptides or immunoglobulin receptors. *J. Immunol.*, 1987, 138, s. 720-725.
4. Spits, H., Blom, B., Jaleco A.C. et al.: Early stages in the development of human T, natural killer and thymic dendritic cells. *Immunol. Rev.*, 1998, 165, s. 75-86.
5. Hultin, L., Hausner, M., Hultin, P. et al.: CD20 (pan-B cell) antigen is expressed at a low level on a subpopulation of human T lymphocytes. *Cytometry*, 1993, 14, s. 196-204.
6. Algino, K. M., Thomason, R. W., King, D. E. et al.: CD20 (pan-B cell antigen) expression on bone marrow-derived T cells. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1996, 106, s. 78-81.
7. Tamayose, K., Sato, N., Ando, J. et al.: CD3-negative, CD20-positive T-cell prolymphocytic leukemia: case report and review of the literature. *Am. J. Hematol.*, 2002, 71, s. 331-335.
8. Warzynski, M. J., Graham, D. M., Axtell, R. A. et al.: Low level CD20 expression on T cell malignancies. *Cytometry*, 1994, 18, s. 88-92.
9. Yasukawa, M., Arai, J., Kakimoto, M. et al.: CD20-positive adult T-cell leukemia. *Am. J. Hematol.*, 2001, 66, s. 39-41.
10. Takami, A., Saito, M., Nakao, S. et al.: CD20-positive T-cell chronic lymphocytic leukemia. *Br. J. Haematol.*, 1998, 102, s. 1327-1329.
11. Huh, Y. O., Keating, M. J., Saffer, H. L. et al.: Higher levels of surface CD20 expression on circulating lymphocytes compared with bone marrow and lymph nodes in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2001, 116, s. 437-443.
12. Venugopal, P., Sivaraman, S., Huang, X. K. et al.: Effects of cytokines on CD20 antigen expression on tumor cells from patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Res.*, 2000, 24, s. 411-415.
13. Anderson, D. R., Grillo-Lopez, A., Varns, C. et al.: Targeted anti-cancer therapy using rituximab, a chimeric anti-CD20 antibody (IDEC-C2B8) in the treatment of non-Hodgkin's B-cell lymphoma. *Biochem. Soc. Trans.*, 1997, 25, s. 705-708.
14. McLaughlin, P., Grillo-Lopez, A. J., Link, B. K. et al.: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J. Clin. Oncol.*, 1998, 16, s. 2825-2833.
15. Masucci, G., Lindemalm, C., Frödin, J. E. et al.: Effect of human blood mononuclear cell populations in antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) using two murine (C017-1A and Br55-2) and one chimeric (17-1A) monoclonal antibodies against a human colorectal carcinoma cell line (SW948). *Hybridoma*, 1988, 7, s. 429-440.
16. Reff, M. E., Carner, K., Chambers, K. S. et al.: Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*, 1994, 83, s. 435-445.

17. **Demidem, A., Lam, T., Alas, S. et al:** Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biother. Radiopharm.*, 1997, 12, s. 177-185.
18. **Golay, J., Lazzari, M., Facchinetti, V. et al.:** CD20 levels determine the *in vitro* susceptibility to rituximab and complement of B-cell chronic lymphocytic leukemia: further regulation by CD55 and CD59. *Blood*, 2001, 98, s. 3383-3389.
19. **Bellosillo, B., Villamor, N., Lopez-Guillermo, A. et al.:** Complement-mediated cell death induced by rituximab in B-cell lymphoproliferative disorders is mediated *in vitro* by a caspase-independent mechanism involving the generation of reactive oxygen species. *Blood*, 2001, 98, s. 2771-2777.
20. **Foran, J. M., Cunningham, D., Coiffier, B. et al.:** Treatment of mantle-cell lymphoma with rituximab (chimeric monoclonal anti-CD20 antibody): analysis of factors associated with response. *Ann. Oncol.*, 2000, 11, s. 117-121.
21. **Hagberg, H., Lundholm, L.:** Rituximab, a chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of hairy cell leukaemia. *Br. J. Haematol.*, 2001, 115, s. 609-611.
22. **Davis, T. A., Grillo-Lopez, A. J., White, C. A. et al.:** Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18, s. 3135 až 3143.
23. **Maloney, D. G., Grillo-Lopez, A. J., Bodkin, D. J. et al.:** IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15, s. 3266-3274.
24. **van der Kolk, L. E., Grillo-Lopez, A. J., Baars, J. W. et al.:** Complement activation plays a key role in the side-effects of rituximab treatment. *Br. J. Haematol.*, 2001, 115, s. 807-811.
25. **Dignum, H. M., Summerfield, G. P., Proctor, S. J. et al.:** Quantification of CD38 expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL): a comparison between antibody binding capacity (ABC) and relative median fluorescence (RMF). *Leuk. Lymphoma.*, 2004, 45, s. 1167-1173.
26. **Henderson, L. O., Marti, G. E., Gaigalas, A. et al:** Terminology and nomenclature for standardization in quantitative fluorescence cytometry. *Cytometry*, 1998, 33, s. 97-105.
27. **Witzig, T. E., Li, C. Y., Tefferi, A., Katzmann, J. A.:** Measurement of the intensity of cell surface antigen expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1994, 101, s. 312-317.
28. **Almasri, N. M., Duque, R. E., Iturraspe J. et al.:** Reduced expression of CD20 antigen as a characteristic marker for chronic lymphocytic leukemia. *Am. J. Hematol.*, 1992, 40, s. 259-263.
29. **Höffkes, H. G., Schmidtke, G., Schmucker, U. et al.:** Lymphocyte gating of peripheral blood in patients with leukemic low-grade non-Hodgkin's lymphoma by multiparametric flow cytometry. *Eur. J. Med. Res.*, 1996, 1, s. 215-222.
30. **Babušíková, O., Tomová, A., Kusenda, J., Gyárfáš, J.:** Flow cytometry of peripheral blood and bone marrow cells from patients with hairy cell leukemia: phenotype of hairy cells, lymphocyte subsets and detection of minimal residual disease after treatment. *Neoplasma*, 2001, 48, s. 350-357.
31. **Tefferi, A., Bartholmai, B. J., Witzig, T. E. et al.:** Heterogeneity and clinical relevance of the intensity of CD20 and immunoglobulin light-chain expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1996, 106, s. 457-461.
32. **D'Arena, G., Musto, P., Cascavilla, N. et al.:** Quantitative flow cytometry for the differential diagnosis of leukemic B-cell chronic lymphoproliferative disorders. *Am. J. Hematol.*, 2000, 64, s. 275-281.
33. **Ginaldi, L., de Martinis, M., Matutes, E. et al.:** Levels of expression of CD19 and CD20 in chronic B cell leukaemias. *J. Clin. Pathol.*, 1998, 51, s. 364-369.
34. **Rossmann, E. D., Lundin, J., Lenkei, R. et al.:** Variability in B-cell antigen expression: implications for the treatment of B-cell lymphomas and leukemias with monoclonal antibodies. *Hematol. J.*, 2001, 2, s. 300-306.

Práce byla plně podpořena grantem IGA MZ ČR NR9023-3/2006.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Suková V., Klabusay M., Čoupek P., Brychtová Y., Doubek M. a Mayer J. „Denzita exprese antigenu CD20 na populaci nádorových buněk u pacientů s chronickými lymfoproliferacemi B-lymfocytární řady“

V USA a Evropě jsou ne Hodgkinovy lymfomy (NHL) v současnosti pátým nejčastějším onkologickým onemocněním a jejich roční incidence stoupá o 3–4 % (1, 2). Indolentní, resp. nízké maligní lymfomy představují přibližně 35–40 % z celkového počtu NHL. Přes velmi dobrou úvodní odpověď na chemoterapii a relativně dlouhou dobu přežití většiny pacientů (medián od diagnózy v celé skupině 6,2 roky) zůstávají většinou nevyléčitelnou chorobou. Proto je jednoznačnou prioritou identifikace nových terapeutických postupů, které by vedly ke zvýšení terapeutických odpovědí, prodloužení doby remise a celkové doby přežití nemocných. Jednou z hlavních a v současnosti již standardních možností je využití monoklonálních protilátek.

Rituximab, geneticky upravená chimerická monoklonální protilátka, sestávající z lidské konstantní Fc části a myší variabilní, antigen vázající části imunoglobulinové molekuly, je specifická pro transmembránový fosfoprotein CD20. Ten je exprimován téměř výlučně na maligních (>90 %) a normálních B-lymfocytech (3). Antigen CD20 není změněn či internalizován po navázání rituximabu, a tím je výjimečně vhodným kandidátem pro cílenou protilátkovou terapii (4). Rituximab se v posledních letech, na základě výsledků mnoha klinických studií i pro svůj příznivý terapeutický profil, stal běžnou součástí léčby jak indolentních, tak agresivních lymfomů (5). Hlavní mecha-

doc. MUDr. Ivan Špička, CSc.
I. interní klinika 1. LF UK a VFN
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2
fax: +420 224 923 268, e-mail: ivan.spicka@lf1.cuni.cz

nizmy účinku jsou uvedeny i v komentované práci. Stejně tak autoři zmiňují výsledky *in vitro* studií, které poukazují na skutečnost, že účinnost anti-CD20 protilátek závisí mimojiné na množství exprimovaných CD20 molekul na nádorových buňkách.

Autoři se zaměřili na hodnocení denzity CD20 antigenu na povrchu nádorových buněk u vybraných typů B-lymfoproliferací (B-CLL, SCLL, MCL) pomocí kvantitativní průtokové cytometrie. Základní hypotéza je při omezeném počtu podobných studií velmi zajímavá a zvolená metodika vhodná. Také soubor vyšetřených lze považovat pro první hodnocení za dostatečný. V případě B-CLL a SCLL autoři pozorovali statisticky významně nižší denzitu CD20 antigenu proti kontrolám. V případě MCL byla denzita CD20 vysoká, srovnatelná se skupinou kontrolní. Tato pozorování korelují s některými (ne však se všemi) výsledky dosud publikovaných studií, které jsou citovány v diskuzi. Některé rozporné závěry, stejně jako značná variabilita denzity CD20 u zdravých dárců i ve zkoumaných skupinách pacientů však poněkud omezují možnost jednoznačné interpretace výsledků. Je zřejmé, že pokud nalezneme uvedená metoda v budoucnu větší uplatnění, např. pro správnou indikaci léčby anti-CD20 protilátkami v jednotlivých případech, bude nutno počet pacientů rozšířit a blíže specifikovat (např. podle jiných kritérií biologické povahy maligní populace).

Možnost využití uvedené metody pro identifikaci vhodně použité léčby monoklonálními protilátkami je v krátkodobém horizontu problematická. V případě B-CLL je i přes opakovaně prokázanou nízkou denzitu CD20 antigenu léčba rituximabem v kombinaci s chemoterapií vhodná a efektivní. Úvodní studie hodnotící efekt monoterapie přinesly rozporné výsledky (dosažení kompletní remise 0–17 %, celková odpověď 21–88 %) (6, 7) – zatímco někteří autoři přisuzují rozdílnou aktivitu rituximabu u B-CLL a indolentních NHL právě nízké expresi CD20 antigenu na buňkách CLL (6), jiní ji vysvětlují poklesem dostupnosti antigenu (ovlivňujícím farmakokinetiku rituximabu) při vysokém počtu lymfocytů v periferní krvi (8). Další studie zaměřené na efekt kombinace rituximabu a chemoterapie však jednoznačně prokázaly vysokou účinnost v 1. i ve 2. linii léčby (9, 10). Možný synergický efekt ukázaly i první *in vitro* pozorování účinku kombinace rituximabu a nových léků (11 a osobní informace).

Otázkou pro budoucí studie je i jeden z předpokladů autorů – možnost přínosu stanovení denzity CD20 antigenu pro diferenciální diagnostiku MCL. V dnešních podmínkách a při možnostech hematologických center existují přesnější a přínosnější, přitom běžně zavedené metody na referenčních pracovištích (imunologické stanovení cyklinu D1, molekulárně biologické identifikace translokace t(11:14).

Přesto jsou závěry uvedené studie podnětné a jejich přínos bude možno určit na základě dalších obdobných studií. Stanovení denzity CD20 antigenu může mít například v případě B-CLL i prognostický význam (8).

LITERATURA

1. Greenlee, R. T., Murray, T., Bolden, S. et al.: Cancer statistics 2000, CA Cancer J. Clin., 2000, 50, s. 7-33.
2. Morgan, G., Vornanen, M., Puitirrn, J. et al.: Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe. Biomed Study Group. Ann. Oncol., 1997, 8 (Suppl. 2), s. 49-54.
3. Reff, M. E., Carner, K., Chambers, K. S. et al.: Depletion of B cells *in vivo* by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood, 1994, 83, s. 435-445.
4. Czuczman, M. S.: Immunochemotherapy in Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. Semin. Oncol., 2002, 29 (Suppl. 6), s. 11-17.
5. Pfreundschuh, M., Trumper, L., Osterborg, A. et al.: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol., 2006, 7, s. 379-391.
6. Nguyen, D. T., Amess, J. A., Doughty, H. et al.: IDEC-C2B8 anti-CD20 (rituximab) immunotherapy in patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma and lymphoproliferative disorders: evaluation of response on 48 patients. European Journal of Hematology, 1999, 62, s. 76-82.
7. Huhn, D., von Schilling, C., Wilhelm, M. et al.: German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group: Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood, 2001, 98, s. 1326-1331.
8. Manshour, T., Do, K. A., Wang, X. et al.: Circulating CD20 is detectable in the plasma of patients with chronic lymphocytic leukemia and is of prognostic significance. Blood, 2003, 101, s. 2507-2513.
9. Schulz, H., Klein, S. K., Rehwald, U. et al.: German CLL Study Group: Phase 2 study of a combined immunochemotherapy using rituximab and fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood, 2002, 100, s. 3115-3120.
10. Nabhan, C., Gartenhaus, R. B., Tallman, M. S.: Purine nucleoside analogues and combination therapies in B-cell chronic lymphocytic leukemia: dawn of a new era. Leuk. Res., 2004, 28, s. 429-442.
11. Smolewski, P., Duechler, M., Linke, A. et al.: Additive cytotoxic effect of bortezomib in combination with anti-CD20 or anti-CD52 monoclonal antibodies on chronic lymphocytic leukemia cells. Leuk. Res., 2006 (v tisku).

PŮVODNÍ PRÁCE

Chirurgická léčba aktivní infekční endokarditidy: 8leté zkušenosti

Kolek M., Brát R.

Kardiochirurgické centrum FNsP, Ostrava

ABSTRAKT

Východisko. Provedení retrospektivní studie s posouzením efektu chirurgické léčby aktivní infekční endokarditidy na našem pracovišti v období od 1/1998 do 12/2005.

Metody a výsledky. Soubor tvoří 57 konsekutivních nemocných s infekční endokarditidou operovaných v aktivní fázi infekce (splnění Durackových diagnostických kritérií, přetrvávající elevace CRP v době kardiochirurgického výkonu, indikace k výkonu dle platných doporučení České kardiologické společnosti). Početně převažovali muži nad ženami (38/19). Věkový průměr nemocných byl 52,5 let, bez významného rozdílu mezi muži a ženami. Nejčastějším etiologickým agens byly stafylokoky – 28,1 %, následovaly streptokoky – 19,3 %. Nejčastěji byla postižena aortální chlopně (26 případů endokarditidy), mitrálních endokarditid bylo 21, v dalších 7 případech se jednalo o současné postižení aortální i mitrální chlopně. Zaznamenali jsme také 3 trikuspidální endokarditidy. Celkově samozřejmě převažovaly endokarditidy nativních chlopní nad protetikými (49 versus 8). Endokarditida byla obvykle řešena náhradou chlopně mechanickou protézou – 45x, bioprotéza byla použita u 13 nemocných, záchovná operace na mitrální nebo trikuspidální chlopní byla provedena v 6 případech endokarditidou postižených chlopní. Výkon byl doplněn 1x anuloplastikou mitrální chlopně a 5x trikuspidální plastikou pro současnou významnou regurgitaci jiné etiologie. Současná chirurgická revaskularizace byla nutná u 9 nemocných. U většiny nemocných došlo po operaci ke zlepšení funkční třídy NYHA klasifikace, všichni přeživiší nemocní, kteří byli původně ve třídě NYHA III–IV, se přesunuli do třídy NYHA I–II. Relaps a recidiva endokarditidy činí souhrnně 7 %. Tricetidenní mortalita nemocných operovaných pro aktivní endokarditidu je 15,8 %, zemřelo 9 nemocných. V dalším sledování zemřelo 7 pacientů, celková mortalita je 28,1 %. Doba sledování nemocných, kteří přežili operaci, je 0,5–90 (medián 40) měsíců.

Závěry. Operace infekční endokarditidy v aktivní fázi mají relativně vysokou mortalitu ve srovnání s elektivními výkony. Nicméně tato je akceptovatelná, neboť operace v aktivní fázi je vynucena závažnými komplikacemi a umožňuje snížit předpokládanou mortalitu při konzervativní léčbě. Naše výsledky jsou srovnatelné s literárními údaji.

Klíčová slova: infekční endokarditida, chirurgická léčba, náhrada chlopně, záchovná operace chlopně.

ABSTRACT

Kolek M., Brát R.: Surgical Treatment of Infective Endocarditis: 8 Year Experience

Background. A retrospective study analysing effects of surgical treatment of active infective endocarditis was performed in our centre between January 1998 and December 2005.

Methods and Results. 57 consecutive patients with infective endocarditis underwent surgical intervention in active phase of infection (fulfilment of Durack diagnostic criteria, persisting elevation CRP at the time of cardiac surgery, indications for surgery according to actual guidelines of the Czech Society of Cardiology). Male to female ratio was 38:19. The patients' mean age was 52.5 years without any significant differences among men and women. The most frequent causative agents were staphylococci – 28.1 % and streptococci – 19.3 %. 26 cases of aortic valve involvement were the most frequent, followed by 21 cases of mitral endocarditis, and 7 cases were both aortic and mitral valve endocarditis. 3 cases of tricuspid endocarditis were also observed. Native valve endocarditis prevailed over the prosthetic ones – 49 versus 8. Surgery was most often performed using a mechanical prosthesis (45 cases), bioprostheses were implanted in 13 patients and 6 patients underwent mitral or tricuspid valve repair operation. In 1 patient, the procedure was complemented with mitral valve annuloplasty, and in 5 patients, the operation was completed with tricuspid annuloplasty - because of significant regurgitation of other aetiology. Coronary artery bypass surgery (at the same time) was necessary in 9 patients. Surgery was followed by a significant shift from classes III and IV to classes I and II of NYHA classification. Relapsing or recurrent endocarditis developed in 7 %. Thirty-day mortality of patients who had undergone surgery for active infective endocarditis was 15.8 %, 9 patients died. During follow up period 7 patients died, the overall mortality was 28.1 %. Survivors were followed up for 0.5-90 (median 40) months.

Conclusions. Operation for active infective endocarditis carries a relatively higher mortality in comparison with elective surgery. Nevertheless, this is acceptable because the operation in active phase is enforced by life-threatening complications and it also reduces assumed mortality at conservative therapy. Our results are comparable with data from other studies.

Key words: infective endocarditis, surgery, valve replacement, valve repair.

Ko.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 718–724.

Infekční endokarditida (IE) postihující srdeční chlopně je v současné době i přes značný pokrok v diagnostice a v možnostech antibiotické nebo chirurgické léčby stále závažným onemocněním spojeným s vysokou morbiditou i mortalitou. Před antibiotickou érou byla IE fatálním onemocněním. Antibiotika se stala základem terapie všech nemocných. Při neúspěchu konzervativní léčby je indikováno chirurgické řešení.

Indikace pro operační léčbu aktivní infekční endokarditidy jsou následující: konzervativně nezvladatelné srdeční selhání, které má anatomickou příčinu (těžká insuficience chlopně, významná paravalvulární regurgitace u chlopněvé protězy, obturace chlopně vegetací, hemodynamicky významná vnitřní píštěl apod.), neúspěch konzervativní antibiotické (ATB) léčby infekce, nebo situace, kdy lze neúspěch ATB terapie předpokládat (paravalvulární absces, mykotická IE mimo některých kandidových, infekce vyvolané rezistentními patogeny s nemožností zajistit účinnou baktericidní léčbu), dále nepříznivý vývoj vegetace přes zavedenou ATB terapii (opakované systémové embolizace vegetací, levostranné vlající vegetace o velikosti větší než 10 mm, zejména lokalizované na mitrální chlopni, vegetace zvětšující se navzdory léčbě). Indikací k chirurgické léčbě je také časná protézová endokarditida (vznik do 1 roku od implantace chlopní protězy). Pro pozdní protézovou endokarditidu platí standardní indikační kritéria (1–3).

Mortalita IE nativních chlopní je v rozmezí 16–27 %, u pacientů s protetickou endokarditidou se udává 33–45 % (vyšší u časných, nižší u pozdní protetické endokarditidy), u intravenózních narkomanů se pohybuje mezi 10–20 % (4–6). Mortalita IE do značné míry závisí na vyvolávajícím agens. Nejnižší se udává u endokarditid vyvolaných viridujícími streptokoky – v rozsahu 2–7 %, u enterokokových IE činí přibližně 10–15 %, mortalita stafylokokových endokarditid se pohybuje kolem 40 % (výrazně nižší je u trikuspidálních endokarditid i.v. narkomanů). Gramnegativní bakterie usmrtní nemocného IE ve 40–80 %. Mykotická endokarditida je velmi obtížně léčitelná, mortalita je 60–90 % (7). S vyšší mortalitou na IE je asociován vyšší věk, závažná přidružená onemocnění, postižení aortální chlopně, rozvoj srdečního selhání, renálního selhání, vznik cévní mozkové příhody a konzervativně nezvladatelná infekce.

Kombinace antibiotické a chirurgické léčby (v indikovaných případech – viz výše) umožňuje redukovat mortalitu oproti terapii samotnými antibiotiky (8). Mortalita nemocných operovaných v aktivní fázi IE se pohybuje v rozmezí 5–30 % (9).

Závažným problémem v individuálních případech může být relaps či recidiva IE. Relaps je vyvolán stejným mikroorganizmem jako první ataka IE, je tedy důsledkem nevládnutí onemocnění. Recidiva je způsobena jiným kmenem, není důsledkem selhání předchozí léčby. Pokud je odstup od předchozí ataky IE delší než 1 rok, onemocnění považujeme za recidivu. Rekurence IE (pojem používaný v anglosaském písemnictví, zahrnující relaps i recidivu endokarditidy) u chirurgicky léčených případů je udávána v rozmezí od několika do 20 % (4).

V Kardiochirurgickém centru FNŠP v Ostravě jsme provedli retrospektivní studii s cílem posoudit efekt chirurgické léčby aktivní infekční endokarditidy.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Retrospektivní studie zahrnuje nemocné operované v Kardiochirurgickém centru FNŠP Ostrava z indikace aktivní infekční endokarditidy od 1. ledna 1998 do 31. prosince 2005. Aktivní fázi infekce jsme definovali jako splnění Durackových diagnostických kritérií, současně s přetrvávající elevací CRP z důvodu endokarditidy v době operace. Chirurgické řešení endokarditidy jsme indikovali dle platných doporučení České kardiologické společnosti (2).

Soubor je tvořen 57 nemocnými. Počty operovaných v jednotlivých

letech uvádí tabulka 1. Pro vyšší počet nemocných operovaných v letech 2001 a 2002 nemáme jednoznačné racionální vysvětlení. Numericky převažovali muži nad ženami – mužů bylo 38 (66,7 %) a žen 19 (33,3 %) – to odpovídá literárním údajům. Průměrný věk činil u mužů 52 let (25–86), u žen 54 let (19–73), v celé skupině 52,5 let (19–86).

Indikací k operaci nemocných s aktivní endokarditidou bylo nejčastěji srdeční selhání a přetrvávající seps, často v důsledku přítomnosti anulárního abscesu (tab. 2). U některých nemocných byla splněna současně 2–3 indikační kritéria pro kardiochirurgický výkon (14x kombinace dvou, 1x současně tři indikační kritéria). Procenta uvedená v tabulce 2 jsou vztažena k počtu nemocných zařazených do souboru.

Tab. 1. Počty operovaných pro aktivní infekční endokarditidu

Rok	1998	1999	2000	2001
počet operovaných	2	6	5	15
rok	2002	2003	2004	2005
počet operovaných	12	6	5	6
celkem operovaných	57			

Tab. 2. Indikace k operaci

	Počet (%)
srdeční selhání	32 (56,14 %)
seps	18 (31,58 %)
srdeční absces	10 (17,54 %)
embolizace vegetací	8 (14,04 %)
velké nebo narůstající vegetace	3 (5,26 %)
časná protetická endokarditis	2 (3,51 %)

Nejčastějším etiologickým agens byly stafylokoky – 16 (28,1 %) nemocných a streptokoky – u 11 (19,3 %) pacientů. Vyskytly se i 4 případy pseudomonádové endokarditidy (tab. 3). Nebyl významný rozdíl v zastoupení jednotlivých infekčních agens, pokud jde o postižení jednotlivých chlopní (resp. aortální a mitrální chlopně, protože endokarditidy trikuspidální chlopně nelze srovnávat pro nízký počet případů). Etiologické agens bylo vykulťováno z krve, ze vzorku postižené chlopně nebo bylo prokázáno pomocí PCR (polymerázová řetězová reakce).

Nejčastěji byla postižena izolovaně aortální chlopně (26 nemocných), převažovaly endokarditidy nativní trojčipé aortální chlopně nad bikuspidální (17/7) (tab. 4). O něco méně časté byly endokarditidy mitrální chlopně (21 nemocných). V dalších 7 případech se jednalo o kombinaci endokarditidy aortální a mitrální chlopně. Z toho u jedné nemocné šlo o relaps endokarditidy současně postihující mitrální i aortální mechanickou protězu, pseudomonádové etiologie, s letálním zakončením. Tato nemocná byla primárně operována pro pseudomonádovou endokarditidu nativní mitrální a aortální chlopně. Pokud jde o endokarditidy trikuspidální chlopně, 1x jsme zaznamenali kombinaci endokarditidy nativní trikuspidální chlopně a stimulační elektrody, 1x již třetí recidivu trikuspidální endokarditidy u i.v. narkomanky, postihující bioprotězu v trikuspidální pozici, a 1x recidivu endokarditidy nativní trikuspidální chlopně u cca 4 roky abstynující i.v. narkomanky (první ataka endokarditidy byla u této nemocné zvládnuta konzervativně). Jak lze očekávat, svou četností jednoznačně převažovaly endokarditidy nativních chlopní nad protetickými (49 versus 8).

Počet operovaných chlopní u jednotlivých nemocných byl 1–3, průměrně 1,27.

Další charakteristiky souboru: funkční klasifikace NYHA před operací je uvedena v tabulce 5. Nejvíce nemocných bylo ve třídě NYHA III (35,1 %), dále NYHA I (29,8 %) a II (21,1 %). Průměrná ejekční frakce levé komory srdeční činila 58 %, od 37 do 72 %. Anginu pectoris v období předcházejícím chirurgickému řešení endokarditidy mělo 8 (14 %) nemocných. Rozložení jednotlivých tříd dle CCS klasifikace ukazuje tabulka 6. Pět (8,8 %) nemocných v minulosti prodělalo infarkt myokardu.

Tab. 3. Etiologické agens

	Celkem	Ao	Mi	Ao + Mi	Tri
<i>Staphylococcus aureus</i>	12 (21,05 %)	5	5	0	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 (7,02 %)	1	3	0	0
<i>Streptococcus viridans*</i>	5 (8,76 %)	3	1	1	0
<i>Streptococcus bovis</i>	1 (1,75 %)	1	0	0	0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3 (5,26 %)	1	2	0	0
<i>Streptococcus sp.</i>	2 (3,51 %)	2	0	0	0
<i>Enterococcus sp.</i>	5 (8,77 %)	3	1	1	0
G+ koky nespecif.	1 (1,75 %)	1	0	0	0
<i>Haemophilus sp.</i>	1 (1,75 %)	1	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (7,02 %)	1	1	2	0
G- tyčky nespecif.	2 (3,51 %)	0	1	0	1
známá etiologie – celkem	40 (70,18 %)	19	14	4	3
neznámá etiologie	17 (29,82 %)	9	5	3	0

* *Streptococcus mutans, sanguis, mitis*

Ao – aortální, Mi – mitrální, Tri – trikuspidální

Tab. 4. Postižení jednotlivých chlopní

	Počet
Endokarditis Ao chlopně	26
bikuspidální Ao chlopeň (nativní)	7
trikuspidální Ao chlopeň (nativní)	17
Ao náhrada biologická	1
Ao náhrada mechanická	1
Endokarditis Mi chlopně	21
Mi chlopeň (nativní)	17
Mi náhrada biologická	1
Mi náhrada mechanická	3
Endokarditis Ao + Mi chlopně	7
Ao chlopeň neurčená + Mi chlopeň (nativní)	1
bikuspidální Ao chlopeň + Mi chlopeň (nativní)	3
trikuspidální Ao chlopeň + Mi chlopeň (nativní)	2
Ao náhrada mechanická + Mi náhrada mechanická	1
Endokarditis Tri chlopně	3
Tri chlopeň (nativní)	1
Tri chlopeň (nativní) + stimul. elektroda	1
Tri náhrada biologická	1
Celkem	57

Ao – aortální, Mi – mitrální, Tri – trikuspidální

ní patologické nálezy.

U částí nemocných se jednalo o reoperaci – 10 nemocných mělo v anamnéze 1 kardiovaskulární intervenci a 3 dokonce 2 kardiovaskulární operace (3x CABG, 9x chlopenní náhrada, 2x komisurotomie, 1x operace defektu síňového septa a 1x periferní cévní operace).

Pokud jde o hemodynamický stav nemocných před operací, většina byla stabilních (39), 16 bylo nestabilních a 2 byli v kardiogenním šoku. Ve 4 případech byla operace označena jako katastrofická.

Výskyt některých přidružených chorob odráží tabulka 7. Hodnoty body mass indexu byly následující: průměr 25, minimum 17, maximum 35. Koncentrace kreatininu v séru: průměrně 128 $\mu\text{mol/l}$, od 58 od 413 $\mu\text{mol/l}$.

Lze tedy konstatovat, že soubor je tvořen nemocnými s řadou komorbidit, s předpokladem suboptimálních výsledků operace a komplikovaného pooperačního průběhu. Predikovaná mortalita dle EuroSCORE je 16,5 %.

Zaznamenali jsme řadu komplikací infekční endokarditidy, relativně časté byly anulární abscesy a jejich důsledky a embolizační příhody (tab. 8).

U všech nemocných byl použit přístup z podélné sternotomie. Výkon na chlopních byl proveden na zastaveném srdci s pomocí mimotělního oběhu v mírné celkové hypotermii nebo v normotermii. Ochrana myokardu spočívala v použití studené krevní nebo krystaloidní kardioplegie podávané antegrádní cestou. Současně bylo srdce lokálně chlazeno ledovým fyziologickým roztokem.

VÝSLEDKY

Tab. 5. Funkční klasifikace NYHA před a po operaci

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	celkem
před operací	17 (29,8 %)	12 (21,1 %)	20 (35,1 %)	8 (14 %)	57 (100 %)
po operaci	25 (59,5 %)	17 (40,5 %)	0	0	42 (100 %)

Tab. 6. Angina pectoris – klasifikace dle CCS

CCS I	CCS II	CCS III	CCS IV	celkem
2 (3,5 %)	4 (7 %)	2 (3,5 %)	0	8 (14 %)

Vzhledem k významnému nálezu na koronárních tepnách bylo současně s výkonem na chlopní pro endokarditidu revaskularizováno 9 nemocných. Bylo provedeno od 1 do 3, v průměru 1,7 periferních anastomóz na jednoho revaskularizovaného. Jedenkrát byl extirpován myxom levé síně. Současně s chirurgickým řešením endokarditidy byly tedy řešeny i další srdeč-

Volba typu výkonu na postižené chlopní byla závislá především na lokálním perioperačním nálezu.

Endokarditidy aortální chlopně byly řešeny náhradou chlopně (25x), 1x byla provedena Bentlova operace (tab. 9). Nejčastěji byla použita dvoulistá mechanická náhrada, nejméně často bioprotéza – pouze ve 3 případech, z toho 1x stentless. Z důvodu endokarditidy mitrální chlopně bylo přistoupeno k náhradě chlopně u 19 nemocných, k záchovné operaci pak u 2 operovaných. Opět převážovaly dvoulisté mechanické náhrady, bioprotéz bylo užito 6. U endokarditidy aortální a mitrální chlopně (současně) dal operatér také ve většině případů přednost mechanické dvoulisté chlopní, 3x byla postižená chlopeň nahrazena bioprotézou, 2x byla provedena

Tab. 7. Vybraná přidružená onemocnění

	Počet (%)
chronická obstrukční plicní nemoc	12 (21,1 %)
diabetes mellitus	12 (22,8 %)
hyperlipoproteinémie	11 (19,3 %)
hypertenze	29 (50,9 %)
onemocnění periferních cév	6 (10,5 %)
významné postižení tepen zásobujících mozek	1 (1,8 %)
CMP nebo TIA v anamnéze	5 (8,8 %)
fibrilace nebo flutter síní v anamnéze	9 (15,8 %)
revmatická choroba srdeční v anamnéze	5 (8,8 %)
chronická dialýza	1 (1,8 %)
imunosupresivní léčba	1 (1,8 %)
vředová choroba gastroduodenální v anamnéze	9 (15,8 %)
neurologická dysfunkce	6 (10,5 %)

záchovná operace (včetně anuloplastiky mitrální chlopně). U výše uvedených 3 trikuspidálních endokarditid byl postup následující. V prvním případě – kombinace endokarditidy nativní trikuspidální chlopně a stimulační elektrody – debridement chlopně a extrakce stimulační elektrody, s odstupem času reimplantace kardiostimulátoru. Druhou operovanou pacientkou (jak bylo uvedeno výše) byla i.v. narkomanka, s recidivující trikuspidální endokarditidou, anamnesticky již 2x po náhradě trikuspidální chlopně bioprotézou pro endokarditidu. Byla realizována re-náhrada bioprotézou, v dalším průběhu nemocná zemřela v důsledku ARDS. Třetí případ (recidiva endokarditidy nativní trikuspidální chlopně u cca 4 roky abstijnující i.v. narkomanky) byl úspěšně zvládnut plastikou trikuspidální chlopně.

Doba trvání mimotělního oběhu, svorky a zástavy oběhu (zde jen 1 nemocný) je uvedena v tabulce 10. Pooperační komplikace sumarizuje tabulka 11.

S rekurentní endokarditidou (u nemocných operovaných ve sledovaném období původně z indikace infekční endokarditidy) jsme se setkali u 4 pacientů (7 % z celého souboru). Třikrát se jednalo o časnou protézovou endokarditidu vyvolanou stejným etiologic-

Tab. 8. Komplikace infekční endokarditidy

	Počet
perianulární absces mitrální	3
perianulární absces aortální	6
perianulární absces aortální s píštělí do pravé síně	1
píštěl levá komora - pravá síň	1
abscedující myokarditis	2
absces zadní stěny levé komory	1
defekt komorového septa při perforaci abscesu	1
aneurysma bulbu aorty	1
pseudoaneurysma bulbu aorty	1
trombóza mechanické mitrální protězy	1
septické embolizace do plic	2
pneumonie	2
embolizační CMP	4
mnohočetné mozkové abscesy	1
embolizace tepny horní končetiny	1
embolizace tepny dolní končetiny	1
embolizace a. centralis retinae	1
embolizace slezina	1
poststreptokoková glomerulonefritida	1

kým agens jako první ataka IE – tedy relaps IE. U dvou z těchto nemocných byla postižena mechanická chlopní náhrada v aortální pozici. První z pacientů zemřel v důsledku mozkové hemoragie při ruptuře mykotického aneurysmatu arteria cerebri media. Druhý (dosud žijící) byl reoperován, byla provedena re-náhrada mechanickou protézou. Třetí případ – relaps endokarditidy na aortální a mitrální mechanické protěze, pseudomonádové etiologie, byl zmíněn v předchozím textu. Přes re-náhradu obou chlopní mechanickými protézami nemocná zemřela za hospitalizace v důsledku sepse. U poslední pacienty se jednalo o pozdní protetickou endokarditidu, resp. recidivu IE na trikuspidální bioprotéze. Predispozicí zde byla pokračující nesterilní i.v. aplikace drog. Řešení stavu a osud nemocné jsou uvedeny výše.

Tab. 9. Charakteristika operačního výkonu

Endokarditida Ao chlopně				
typ operace	náhrada	plastika	Bentall	
	25	0	1	
typ implantované chlopně	umělá monoleaflet	umělá bileaflet	bioprotéza se stentem	bioprotéza stentless
	6	17	2	1
	1x současně MVP + 1x TVP (DeVega)			
Endokarditida Mi chlopně				
typ operace	náhrada	plastika		
	19	2		
typ implantované chlopně	umělá monoleaflet	umělá bileaflet	bioprotéza	prsteneček
	4	9	6	2
	4x současně TVP (plastika prstencem nebo DeVega)			
Endokarditida Ao + Mi chlopně				
typ operace	náhrada Ao	náhrada Mi	plastika Mi	
	7	5	2	
typ implantované Ao chlopně	umělá monoleaflet	umělá bileaflet	bioprotéza se stentem	bioprotéza stentless
	0	5	2	0
typ implantované Mi chlopně	umělá monoleaflet	umělá bileaflet	bioprotéza	prsteneček
	2	2	1	2
Endokarditida Tri chlopně				
IE Tri chlopně + stimulační elektrody	1	debridement chlopně + extrakce elektrody		
IE Tri chlopně	1	plastika Tri		
st.p. bioTVR 2x pro IE, recidiva IE na bioTVR	1	re-náhrada bioprotézou		

MVP – plastika mitrální chlopně, TVP – plastika trikuspidální chlopně, bioTVR – náhrada trikuspidální chlopně bioprotézou

Tab. 10. Doba trvání mimotělního oběhu, svorky, zástavy oběhu

	Minimum	maximum	medián
doba trvání mimotělního oběhu (min)	45	380	100
doba trvání svorky (min)	14	278	77
doba trvání zástavy oběhu (min)	14	14	14

Tab. 11. Pooperační komplikace

	Počet
krvácení	8
koma delší než 24 hod.	1
pooperační psychosyndrom	5
renální insuficience bez dialýzy	6
renální insuficience s dialýzou	7
sepsy	7
hluboká ranná infekce sternu	2
pneumonie	3
gastrointestinální komplikace	5
fibrilace nebo flutter síní	19
komorové arytmie	3
poruchy vedení	9
syndrom nízkého minutového výdeje	6
porucha hemokoagulace	6
multiorganové selhání	3
SIRS	3
akutní ischemie končetin	1

Délka pobytu na jednotce intenzivní péče činila 10–649 hodin, medián 48 hodin. Doba hospitalizace od operace do propuštění (nebo úmrtí) byla 1–38 dní, medián 15 dní.

V pooperačním období jsme pozorovali významné zlepšení funkčního stavu dle NYHA klasifikace ve srovnání se stavem před operací (tab. 5). Všichni přeživší nemocní původně ve třídě NYHA III a IV se přesunuli do třídy NYHA I a II.

Třicetidenní mortalita nemocných operovaných pro aktivní endokarditidu činí 15,8 %, zemřelo 9 nemocných – 6 v důsledku srdečního selhání, resp. syndromu nízkého minutového srdečního výdeje, u 1 pacienta bylo příčinou smrti multiorganové selhání, 1 nemocný zemřel na nezvladatelnou sepsi a 1 pacientka na ARDS. Třicetidenní mortalita podskupiny nativní endokarditidy je 14,3 % (7 nemocných), u protézové endokarditidy 25 % (2 nemocní, možnost zkrácení malými čísly).

V dalším sledování zemřelo 7 pacientů – 1 na akutní srdeční infarkt, 2 na srdeční selhání, 1 na mozkové krvácení při ruptuře mykotického aneurysmatu vzniklého v rámci relapsu IE (již uvedeno výše), poslední 3 nemocní na infekční komplikace respirační a abdominální. Celková mortalita je 28,1 %. Doba sledování nemocných přeživších operací je 0,5–90 (medián 40) měsíců.

Soubor zahrnuje řadu nemocných se srdečním abscesem (tab. 8). Ve srovnání s ostatními pacienty se jednalo významně častěji o muže, s endokarditidou aortální chlopně, jako etiologické agens mírně převažovaly streptokoky. IE se manifestovala závažnějším klinickým obrazem, především projevy přetrvávající sepse. Kardiologický výkon byl obtížnější, což se projevilo významně delší dobou trvání mimotělního oběhu (64–380, medián 139 minut) a delší dobou trvání svorky (55–278, medián 106 minut). Také doba pobytu na JIP je signifikantně delší (medián 96 hodin). Třicetidenní i celková mortalita dosahuje 45 %.

Srovnali jsme také mortalitu pacientů rozčleněných do dvou pod-

skupin podle funkční třídy NYHA v době operace. První podskupina je tvořena nemocnými ve třídě NYHA I a II, jejich třicetidenní mortalita činí 7,1 %, celková mortalita 17,9 %. Mortalita druhé podskupiny, tj. nemocných, kteří byli v době kardiologického výkonu ve třídě III a IV dle NYHA klasifikace, je 25,9 % (třicetidenní mortalita) a 40,7 % (celková mortalita), tedy významně vyšší.

DISKUZE

Práce prezentuje naše 8leté zkušenosti s chirurgickou léčbou aktivní infekční endokarditidy. Soubor zahrnuje 57 konsekutivních nemocných, jeho charakteristiky jsou podobné jako v jiných studiích. Průměrný věk pacientů se významněji neliší od jiných prací, rovněž početní převaha mužů nad ženami je udávána v literatuře. Byla potvrzena převaha stafylokokových a streptokokových infekcí. Nezaznamenali jsme mykotickou IE. Podíl nemocných s kultivačně negativní IE (29,8 %) je vyšší, než je udáváno v písemnictví (zde se uvádí negativita hemokultur v 5–20 %, při ATB léčbě až v 35 %). Přičítáme to zejména již zavedené ATB terapii v době mikrobiologické diagnostiky (i subinhibiční hladina antibiotika ovlivní vitalitu bakterií), eventuálně přítomnosti etiologických agens prokazatelných pouze serologicky nebo PCR.

Záchyt mikroorganismů kultivačním vyšetřením vzorku excidované chlopně nebo vegetace byl nízký a obvykle jen potvrdil již známou etiologii z hemokultur. Snížená životnost bakterií ve vegetacích je dána především zavedenou ATB terapií. Poměrně málo byla používána PCR. Důvod je jednak historický – v minulosti bylo vyšetření méně dostupné, dále v řadě případů při jednoznačném klinickém efektu empiricky nasazené ATB terapie nebylo pátráno po etiologii IE. Výhodou PCR je vysoká senzitivita a možnost využití především u IE vyvolaných špatně kultivovatelnými nebo nekultivovatelnými agens a při zavedené ATB terapii. Mezi nevýhody patří nemožnost stanovit citlivost mikroorganismů na ATB, možnost kontaminace a zčásti také cena vyšetření. PCR je přínosnější oproti klasickému kultivačnímu vyšetření při průkazu agens z perioperačně získaného materiálu chlopní, naopak nemá větší přínos při vyšetřování krve.

Nejčastěji byla postižena trojčipá aortální chlopně. Významně převažovaly endokarditidy nativních chlopní nad protetickými. Histologické vyšetření excidované chlopně vždy potvrdilo přítomnost aktivní IE.

Přes pokrok v oblasti antibiotik, chirurgických technik a v intenzivní péči, je IE stále život ohrožujícím onemocněním s relativně vysokou mortalitou. Chirurgická léčba je v indikovaných případech nezbytnou součástí terapeutického spektra užívaného u aktivní infekční endokarditidy. Kombinace antibiotické a chirurgické terapie IE vede ve srovnání s léčbou samotnými antibiotiky ke snížení mortality u nemocných se srdečním selháním, perivalvulární invazí nebo konzervativně nezvladatelnou infekcí (8, 10). Antibiotika nebyvají účinná například u endokarditid vyvolaných *Pseudomonas aeruginosa*, *Coxiella burnetii*, *Brucella* sp., houbami, nicméně indikací k operačnímu řešení je konzervativně nezvladatelná sepsi jakékoli etiologie.

Pacienty s protetickou endokarditidou můžeme léčit konzervativně (ATB) – obvykle pokud je o pozdní protézovou IE, vyvolanou méně virulentními mikroby (viridující streptokoky, skupina HACEK a další), bez perivalvulárního šíření infekce. Jinak je metodou volby operace v kombinaci s podáváním ATB.

Mezi nejdůležitější indikace k chirurgickému řešení IE patří srdeční selhání. Hemodynamický stav nemocného v době operace je hlavní určující faktor mortality (11). To jednoznačně prokázala i naše studie. Nemocní, kteří byli v době kardiologického výkonu ve funkční třídě NYHA III a IV, měli významně vyšší třicetidenní i celkovou mortalitu ve srovnání s pacienty ve třídě NYHA I a II.

Chirurgický výkon je také doporučován, pokud dojde ke 2

a více embolizačním příhodám. U pacientů s embolizační ischemickou cévní mozkovou příhodou (CMP), pokud jsou hemodynamicky kompromitováni, je možné provedení operace do 72 hodin od vzniku této komplikace, u ostatních (pokud to jejich celkový stav dovolí) až s odstupem 4 týdnů. Riziko zhoršení neurologického postižení u nemocného s embolizační ischemickou CMP je udáváno 20 % při provedení chirurgického výkonu do 3 dnů od vzniku CMP, 20–50 % mezi 4. a 14. dnem, po 14 dnech klesá pod 10 % a po 4 týdnech pod 1 %. Náhrada chlopně provedená v prvních 4 týdnech po hemoragické CMP byla úspěšná jen v ojedinělých případech spojených se závažným srdečním selháním (12).

Přítomnost velkých vegetací, především v oblasti předního mitrálního cípu, je spojena se zvýšeným rizikem periferní embolizace oproti přítomnosti vegetací v jiných lokalizacích. Nárůst velikosti vegetace (zjištěný echokardiografií) v průběhu zavedené antibiotické léčby znamená vyšší riziko komplikací a je indikací k operaci (13). Pravděpodobnost embolizace klesá v průběhu účinné ATB terapie (14), takže přínos eventuálního chirurgického výkonu jako prevence embolizace je nejvyšší v časně fázi infekce.

Cílem kardiokirurgického výkonu je odstranění infikované tkáně a úprava hemodynamických poměrů, s využitím zachovné operace nebo náhrady chlopně. Pokud jde o použití chlopenních náhrad u IE, mechanické i biologické chlopně jsou rovnocenné. Mechanické náhrady jsou vhodnější u mladších pacientů s endokarditidami nativních chlopní, bioprotézy u starších nemocných s IE nativní chlopně nebo chlopenní protézy (15). U aortálních endokarditid je ideálním typem náhrady homograft. Je rezistentnější vůči infekci, tedy riziko rekurence IE je nižší (16–18), není nutná dlouhodobá antikoagulační terapie. Trvanlivost homograftu závisí na věku příjemce i dárce. U nemocných s endokarditidou nativní mitrální nebo trikuspidální chlopně je preferována zachovná operace před náhradou chlopně (pokud to umožňuje lokální nález). Zachovné operace jsou spojeny s nižší hospitalizační mortalitou, delším dlouhodobým přežíváním a nízkou rekurencí IE (19, 20).

Výskyt rekurentní IE u chirurgicky léčených nemocných je v literatuře udáván v rozmezí od několika procent do cca 20 %, závisí na etiologickém agens (4, 11, 21, 22).

V našem souboru jednoznačně převažují náhrady chlopní, pokud jde o typ použité chlopenní protézy, pak je jasná převaha mechanických chlopní. Je to dáno stupněm postižení infikované chlopně (operačním nálezem) a průměrným věkem nemocných. U žádného pacienta s IE aortální chlopně nebyl použit homograft. Tato skutečnost vychází z relativně nízkého počtu relapsů endokarditidy při užívání mechanických nebo biologických protéz (viz dále). Nicméně zavedení implantací homograftů z indikace aktivní aortální IE vzhledem k jejich přednostem plánujeme.

Endokarditidou postižená chlopěň byla nahrazena mechanickou protézou celkem ve 45 případech, bioprotézou u 13 pacientů (12x stentovaná, 1x stentless). K relapsu nebo recidivě endokarditidy na implantované chlopni (původně z indikace infekční endokarditidy) došlo ve sledovaném období u 4 nemocných (3x na mechanických chlopních, 1x na bioprotéze). Z toho v jednom případě se jednalo o výše zmíněnou i.v. narkomanku, kde byl relaps IE dán pokračující nesterilní intravenózní aplikací drog (23, 24). Tyto 4 případy představují 7% rekurenci IE.

Zachovná operace byla provedena u mitrálních endokarditid celkem 4x, u trikuspidálních 2x. Zahrhovala odstranění (resekci) vegetací a obvykle anuloplastiku. Tato skupina nemocných má nulovou hospitalizační, resp. třicetidenní mortalitu, u žádného z nich nedošlo k rekurenci endokarditidy.

Mortalita (operační < hospitalizační < třicetidenní) u nemocných operovaných v aktivní fázi IE závisí na řadě faktorů – hemodynamický stav v době operace, závažnost anatomických lézí, typ endokarditidy (nativní nebo protetická), typ kardiokirurgického výkonu a etiologické agens. Pohybuje se v rozmezí 5–30 % (9, 11,

25–29). V našem případě je třicetidenní mortalita 15,8 % – u operací pro IE nativních chlopní 14,3 % a u IE chlopenních protéz 25 %. To odpovídá literárním údajům i predikci mortality dle EuroSCORE (16,5 %). Jak bylo zmíněno, vysokou mortalitu měli nemocní se srdečním abscesem, kde dosahovala 45 %, a nemocní se srdečním selháním ve funkční třídě NYHA III a IV – třicetidenní mortalita 25,9 %.

ZÁVĚR

Operace pro IE v aktivní fázi mají ve srovnání s elektivními výkony relativně vysokou mortalitu. Nicméně tato je akceptovatelná, neboť operace v aktivní fázi je vynucena závažnými komplikacemi a umožňuje snížit předpokládanou mortalitu při konzervativní léčbě. Relaps či recidiva infekce, nutnost reoperace a dlouhodobé přežívání jsou uspokojivé. Naše výsledky jsou srovnatelné s literárními údaji. Limitací studie je relativně malá velikost souboru.

Zkratky

ARDS	– acute respiratory distress syndrome
ATB	– antibiotika
CABG	– coronary artery bypass graft
CCS	– Canadian Cardiovascular Society
CMP	– cévní mozková příhoda
CRP	– C – reaktivní protein
HACEK	– Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella
IE	– infekční endokarditida
NYHA	– New York Heart Assotiation
PCR	– polymerázová řetězová reakce

LITERATURA

1. **Horstkotte, D., Follath, F., Gutschik, E. et al.:** Task Force Members on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. Executive summary. *Eur Heart J.*, 2004, 25, s. 267-276.
2. **Bonow, R. O., Carabello, B., de Leon, A. C. Jr. et al.:** Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation*, 1998, 98, s. 1949-1984.
3. **Beneš, J., Kvasnička, J.:** Infekční endokarditida. *Cor Vasa*, 2000, 42, s. K21–K28.
4. **Karchmer, A. W.:** Infective endocarditis. In: Zipes, D. P. (Ed.): *Baunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 7th ed., Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, s. 1633-1658.
5. **Bayer, A. S., Scheld, W. M.:** Endocarditis and intravascular infections. In: Mandell, G. L., Bennett, J. E., Dolin, R. (Eds.): *Principles and practise of infectious diseases*. 5th ed., New York, Churchill Livingstone, 2000, s. 857-902.
6. **Karchmer, A. W., Gibbons, G. W.:** Infections of prosthetic heart valves and vascular grafts. In: Bisno, A. L., Waldvogel, F. A. (Eds.): *Infections associated with indwelling devices*. 2nd ed., Washington, DC, American society for microbiology, 1994, s. 213.
7. **Beneš, J.:** Infekční endokarditida. In: Aschermann, M. (Ed.): *Kardiologie*. 1th ed., Praha, Galén, 2004, s. 860-872.
8. **Croft, C. H., Woodward, W., Elliott, A. et al.:** Analysis of surgical versus medical therapy in active complicated native valve infective endocarditis. *Am. J. Cardiol.*, 1983, 51, s. 1650-1655.
9. **Acar, J., Michel, P. L., Varenne, O. et al.:** Surgical treatment of infective endocarditis. *Eur. Heart J.*, 1995, 16 (Suppl. B), s. 94-98.
10. **Vikram, H. R., Buenconsejo, J., Hasbun, R. et al.:** Impact of valve

- surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA*, 2003, 290, s. 3207-3214.
11. **Alexiou, C., Langley, S. M., Stafford, H. et al.:** Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome. *Ann. Thorac. Surg.*, 2000, 69, s. 1448-1454.
 12. **Angsturm, K., Borges, A. C., Halle, E. et al.:** Timing the valve replacement in infective endocarditis involving the brain. *J. Neurol.*, 2004, 251, s. 1220-1226.
 13. **Vilacosta, I., Graupner, C., San Roman, J. A. et al.:** Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 39, s. 1489-1495.
 14. **Steckelberg, J. M., Murphy, J. G., Ballard, D. et al.:** Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann. Intern. Med.*, 1991, 114, s. 635-640.
 15. **Moon, M. R., Miller, D. C., Moore, K. A. et al.:** Treatment of endocarditis with valve replacement: the question of tissue versus mechanical prosthesis. *Ann. Thorac. Surg.*, 2001, 71, s. 1164-1171.
 16. **Haydock, D., Barratt-Boyes, B., Macedo, T. et al.:** Aortic valve replacement for active infectious endocarditis in 108 patients. A comparison of freehand allograft valves with mechanical prostheses and bioprostheses. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1992, 103, s. 130-139.
 17. **Yankah, A. C., Pasic, M., Klose, H. et al.:** Homograft reconstruction of the aortic root for endocarditis with periannular abscess: a 17-year study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2005, 28, s. 69-75.
 18. **Sabik, J. F., Lytle, B. W., Blackstone, E. H. et al.:** Aortic root replacement with cryopreserved allograft for prosthetic valve endocarditis. *Ann. Thorac. Surg.*, 2002, 74, s. 650-659.
 19. **Muehrcke, D. D., Cosgrove, D. M. 3rd., Lytle, B. W. et al.:** Is there an advantage to repairing infected mitral valves? *Ann. Thorac. Surg.*, 1997, 63, s. 1718-1724.
 20. **Zegdi, R., Debieche, M., Latremouille, C. et al.:** Long-term results of mitral valve repair in active endocarditis. *Circulation*, 2005, 111, s. 2532-2536.
 21. **Renzulli, A., Carozza, A., Romano, G. et al.:** Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21 years of experience. *arenzul@tint.it. Ann. Thorac. Surg.*, 2001, 72, s. 39-43.
 22. **Guerra, J. M., Tornos, M. P., Permanyer-Miralda, G. et al.:** Long term results of mechanical prostheses for treatment of active infective endocarditis. *Heart*, 2001, 86, s. 63-68.
 23. **Brát, R., Tošovský, J., Januška, J. et al.:** Náhrada trikuspidální chlopně pro endokarditidu – kazuistika. *Miniinvazivní terapie*, 1998, 4, s. 32-33.
 24. **Gaj, J., Schichel, T., Brát, R.:** Opakovaná náhrada trikuspidální chlopně pro infekční endokarditidu. *Prakt. Lék.*, 2005, 85, s. 150-153.
 25. **Tornos, P., Iung, B., Permanyer-Miralda, G. et al.:** Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*, 2005, 91, s. 571-575.
 26. **Mullany, C. J., Chua, Y. L., Schaff, H. V. et al.:** Early and late survival after surgical treatment of culture-positive active endocarditis. *Mayo Clin. Proc.*, 1995, 70, s. 517-525.
 27. **David, T. E., Bos, J., Christakis, G. T. et al.:** Heart valve operations in patients with active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg.*, 1990, 49, s. 701-705, discussion 712-713.
 28. **d'Udekem, Y., David, T. E., Feindel, C. M. et al.:** Long-term results of surgery for active infective endocarditis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 1997, 11, s. 46-52.
 29. **Edwards, M. B., Ratnatunga, C. P., Dore, C. J. et al.:** Thirty-day mortality and long-term survival following surgery for prosthetic endocarditis: a study from the UK heart valve registry. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 1998, 14, s. 156-164.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Kolek M. a Brát R. „Chirurgická léčba aktivní infekční endokarditidy: 8leté zkušenosti“

Infekční endokarditida (IE) nepochybně patří k onemocněním, které si zaslouží trvalou pozornost. Vyskytuje se sporadicky, s frekvencí 3–6 případů/100 000 obyvatel ročně, a proto se na ni málo myslí. Zásadním problémem je vysoká variabilita klinických projevů. Nemoc může probíhat pod obrazem neurčitěho horečnatého stavu, ale také jako akutní sepse nebo naopak jako postupné chřadnutí bez nápadnějších febrilií. Jindy dominují příznaky způsobené septickými embolizacemi a pacient pak přichází k hospitalizaci se známkami cévní mozkové příhody, infarktu myokardu, atypicky probíhající pneumonie, plicní embolie, případně náhlé poruchy vizu (vmetek do a. centralis retinae).

Pacienti s IE jsou proto přijímáni nejen na interní, kardiologická nebo infekční oddělení, ale také na neurologii, pneumologii nebo na oddělení neselektované intenzivní péče. Setkávají se s nimi pracovníci hemodialyzačních středisek (opakované hemodialýzy jsou významným disponujícím faktorem pro vznik IE) i specialisté dalších odborností. Nezanedbatelnou část případů odhalí teprve patolog při pitvě. Je zřejmé, že každý ze jmenovaných specialistů bude ze své praxe znát poněkud jiný průběh nemoci, který bude sám považovat za typický. K tomu přispívá i skutečnost, že každý obor pohlíží na nemoc ze svého specifického zorného úhlu, která akcentuje určité patologické projevy a jiným se věnuje jen okrajově. Proto diagnostika i léčba IE musí být mezioborovou záležitostí.

Práce M. Kolka a R. Bráta představuje cenný příspěvek vypovídající o vlastnostech IE z pohledu kardiochirurga. Je důležité si uvědomit, jak veliký pokrok učinila kardiochirurgie u nás i ve světě v posledních 15 letech. Mnoho lékařů ze setrvačnosti stále pohlíží na kardiologickou léčbu jako na ultimum refugium, čili jako na riskantní krok, který má oprávnění jen v krajních situacích, kdy není jiná možnost záchran. Ve skutečnosti díky pokrokům v oblasti přístrojové techniky, objevu nových materiálů a rozvíjejícím se znalostem jsou nyní zaváděny nové operační technologie, které z chirurgické terapie činí plnohodnotnou alternativu medikamentózní léčby. Podle údajů švédské národní studie uveřejněných v roce 2002 (1) dosahovala letalita kardiochirurgických výkonů provedených v průběhu aktivní IE pou-

doc. MUDr. Jiří Beneš, CSc.
Klinika infekčních nemocí 3. LF UK a FN Na Bulovce
180 81 Praha 8, Budínova 2
fax: +420 266 082 707, e-mail: benesj@cesnet.cz

ých 8–16 %, přičemž 5 let po operaci přeživalo 75–76 % osob a 10 let 61 % osob. Autoři evropských doporučených postupů (2) uvádějí, že chirurgický výkon je indikován u 30 % pacientů v době aktivní infekce a u dalších 20–40 % po vyléčení. Toto stanovisko sice neodpovídá současným poměrům v České republice, ale ukazuje trend, který se i u nás zcela jistě uplatňuje.

Vedle správné indikace kardiokirurgického výkonu zůstává nedoceneným problémem i otázka správného načasování operace. Obecná poučka říká, že operování v době aktivní infekce je zatíženo vyšším rizikem komplikací a mortalitou. Nicméně se ukazuje, že toto riziko je přece jen menší než riziko z neprovedení výkonu. Ve výše citované švédské studii bylo zahrnuto 223 pacientů, kteří absolvovali kardiokirurgický výkon v době aktivní IE. V průběhu prvních 10 dní antibiotické léčby bylo operováno 52 % pacientů (více než polovina z nich dokonce během prvních 5 dnů podávání antibiotik). Procento zemřelých ve skupině osob operovaných do 10 dnů antibiotické léčby a po 10 dnech léčby však bylo shodné (8,5 %) (1). Stále větší počet expertů nyní zastává názor, že naděje na přežití jen málo záleží na době a trvání antibiotické léčby před operací (2–4). Riziko časně infekce protězy je vysoké jen tehdy, není výkon proveden dostatečně radikálně, s odstraněním všech postižených tkání. Možnosti rekonstrukce jsou však v současné době již natolik propracovány, že rozsah operace ve většině případů není limitující. O indikaci výkonu tedy rozhoduje především celková vitalita organismu (schopnost přežít několikahodinovou narkózu a mimotělní oběh) a prognóza z hlediska kvality života (přítomnost různých komorbidit a komplikací).

Protože sám nejsem chirurg, nepřísluší mi vyjadřovat se k té části textu, která je věnována operační technice. Rád bych však upozornil čtenáře na několik zajímavých skutečností, které z článku vyplývají.

1. Tabulka 2 ukazuje vysoký podíl stafylokokové etiologie ve vyšetřovaném souboru. Tento nálezní nicméně není důkazem rostoucího počtu stafylokokových endokarditid, spíše musí být interpretován v tom smyslu, že stafylokokové IE se vyznačují větší frekvencí komplikací a jsou tedy častěji indikovány k operaci než endokarditidy streptokokové.
2. Výskyt kultivačně negativních endokarditid v souboru je sice podstatně vyšší, než kolik udávají americké prameny (viz Diskuze), vcelku však koreluje s údaji z pražské infekční kliniky (25 ze 115 pacientů, tj. 21,7 %) (5) nebo s výsledky multicentrické studie, která proběhla na Slovensku (48 ze 180 pacientů, 26,7 %) (6). Je zřejmé, že v našich podmínkách je zvykem podávat antibiotika neuváženě a u nejasných febrilních stavů se málo indikuje hemokultivační vyšetření.
3. Z tabulky 3 je patrný velký podíl bikuspidální aortální chlopně jako disponujícího faktoru pro vznik IE. V deseti z celkového počtu 49 případů endokarditidy nativních chlopní (NVE) byla diagnostikována bikuspidální aortální chlopně, tj. 20,5 %. Tato vrozená vývojová vada je zpravidla klinicky němá, proto dlouho zůstávala stranou pozornosti. Její náchylnost pro rozvoj IE byla však opakovaně popsána (7). Každý pacient, u něhož je bikuspidální aortální chlopně popsána, by měl být vybaven průkazem nemocného ohroženého infekční endokarditidou a náležitě poučen.
4. V položkách tabulky 6 se skrývá údaj o nízkém výskytu jiného disponujícího faktoru – revmatické karditidy. Ve vyspělých zemích se nyní revmatická horečka vyskytuje s frekvencí pod 0,1 případů/100 000 obyvatel ročně (8). Příčiny tohoto jevu jsou komplexní, kromě soustavné antibiotické léčby streptokokových faryngitid a důsledné antibiotické profylaxe se určitě uplatňuje i vysoká životní úroveň, zejména podmínky bydlení (8).
5. Při hodnocení pooperačních komplikací se autoři věnovali i sledování relapsů a recidiv. V praxi není vždy možné tyto stavy jednoznačně rozlišit, a to přispívá k častému zaměňování obou termínů. Rozdíl mezi nimi je však významný: Relaps je ve shodě s evropskými doporučenými postupy (2) definován jako projev nedoléčené infekce. Původcem relapsu je tedy vždy též mikroorganismus, který způsobil první ataku choroby. Recidiva je naproti tomu samostatná ataka nemoci. Obvykle (ale nikoli nezbytně) bývá vyvolána jiným kmenem. Při rozlišování napomůže i časové hledisko: Jestliže od předchozí ataky IE uplynul více než 1 rok, považujeme onemocnění vždy za recidivu, nikoli za relaps. Naprostá většina relapsů se však objeví dříve, tj. do 6 měsíců od ukončení terapie (9). Praktický význam rozlišování obou pojmů je zřejmý: Relaps patří mezi komplikace léčby, recidiva nikoli.
6. Podle nově přijatého konsenzu (2) se časová hranice mezi časnou (early-onset) a pozdní (late-onset) protetikou endokarditidou (PVE) přesouvá z 60 dnů na 1 rok. Přitom se předpokládá, že časnou PVE zpravidla vyvolávají nozokomiální patogeny, nebo jde o relaps původní infekce. Samotná antibiotická terapie má v těchto případech jen malou naději na úspěch, proto je časná PVE je považována za indikaci k reoperaci. Pozdní PVE bývá vyvolána komunitními patogeny a může být léčena konzervativně. Z toho vyplývá, že pacienti po operaci chlopní by měli být sledováni minimálně po dobu 1 roku, a dále, že mikrobiologická oddělení by měla uchovávat po dobu 1 roku izoláty z hemokultur odebraných pacientům s IE (2).

V současné době byl vypracován nový Doporučený postup diagnostiky a léčby IE, který je vystaven na webových stránkách České kardiologické společnosti (www.kardio-cz.cz). Jeho veřejná oponentura proběhne v rámci Kardiologických dní v Praze, 23.–24. listopadu 2006.

LITERATURA

1. **Olaison, L., Pettersson, G.:** Current best practices and guidelines. Indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Infect. Dis. N. Am.*, 2002, 16, s. 453-475.
2. **Horstkotte, D., Follath, F., Gutschik, E. et al.:** Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. ESC guidelines. *Eur. Heart J.*, 2004, 25, s. 1-37.
3. **Baddour, L. M., Wilson, W. R., Bayer, A. S. et al.:** Infective endocarditis. Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. AHA scientific statement. *Circulation*, 2005, 111, s. e394-e433.
4. **Alexiou, C., Langley, S. M., Stafford, H. et al.:** Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome. *Ann. Thorac. Surg.*, 2000, 69, s. 1448-1454.
5. **Beneš, J., Kabelková, M., Džupová, O. et al.:** Infekční endokarditida. Pacienti hospitalizovaní na Infekční klinice Fakultní nemocnice Bulovka v letech 1990–1999. *Cor Vasa*, 2000, 42, s. 389-396.
6. **Hricak, V., Kovacik, J., Marx, P. et al.:** Etiology and risk factors of 180 cases on native valve endocarditis. Report from a 5-year national prospective survey in Slovak Republic. *Dign. Microbiol. Infect. Dis.*, 1998, 31, s. 431-435.
7. **Lamas, C. C., Eykyn, S. J.:** Bicuspid aortic valve: A silent danger. Analysis of 50 cases of infective endocarditis. 5th International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis and Cardiovascular Infections. Amsterdam, the Netherlands, 1999, s. 13.
8. **Lennon, D.:** Acute rheumatic fever. In: Feigin, R. D., Cherry, J. D. (eds.) *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia, W. B. Saunders comp., 4th ed, 1998, s. 371-384.
9. **van der Meer, J. T. M., Thompson, J., Valkenburg, H. A., Michel, M. F.:** Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. I. *Arch. Intern. Med.*, 1992, 152, s. 1863-1868.

PŮVODNÍ PRÁCE

Mezinárodní srovnání lékové compliance a faktorů ovlivňujících non-complianci u seniorů s polyfarmakoterapií

^{1, 2}Topinková E., ^{1, 3}Fialová D., ⁴Carpenter G. I., ⁵Bernabei R.

¹Geriatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Subkatedra gerontologie a geriatry IPVZ, Praha

³Katedra sociální a klinické farmacie FaF UK, Hradec Králové

⁴Centre for Health Services Studies, University of Kent, Kent, Spojené království

⁵Dipartimento di Scienze Gerontologiche, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma, Itálie

ABSTRAKT

Východisko. Populace seniorů konzumuje v České republice více než 35 % všech předepisovaných léků a současný český senior užívá v průměru 4–5 léků na lékařský předpis. Dosud však nemáme dostatečné informace o faktorech ovlivňujících lékovou complianci zejména u seniorů s polyfarmakoterapií. Non-compliance může být příčinou neúčinnosti léčby a zvyšuje riziko nežádoucích účinků farmakoterapie. Cílem práce je porovnat lékovou complianci seniorů v 11 evropských zemích a zhodnotit vliv demografických a lékových faktorů na non-complianci.

Metody a výsledky. Průřezová srovnávací studie u 3881 starších osob žijících ve vlastní domácnosti zabezpečených službami home-care v 11 evropských zemích sledovaných ve studii ADHOC (Aged in Home Care). U vzorku české populace byla provedena podrobná analýza příčin a faktorů predikujících non-complianci u pacientů s polyfarmakoterapií. Celkem 12,5 % (n=456) evropských seniorů bylo non-compliantních s doporučenou léčbou se statisticky významně vyšším procentem non-compliance v České republice (33,5 %) a Německu (17,0 %). Jako významné rizikové faktory non-compliance byly v českém souboru identifikovány: užívání 7 a více druhů léků per os (OR 2,2), 10 a více jednotlivých aplikací denně (OR 2,5), podávání častěji než 2x za den (OR 2,4), problémová manipulace s léky (OR 4,6), polypragmatie déle než 5 let (OR 5,5) a příprava léků bez dohledu nebo pomoci (OR 2,8). Nejvyšší výskyt non-compliance byl zjištěn u antidepresiv (80 %), antiastmatik (68 %), fibrátů (60 %), nesteroidních antiflogistik, vazodilatancí, antikoagulancií/antiagregancií a nootropik (50 %). Jako nejčastější důvody non-compliance udávali pacienti zapomenutí užití léku (74,3 %), nedůvěru v léčebný účinek (10,6 %) a obavy z užívání velkého počtu léků (8,6 %).

Závěry. Non-compliance s předepsaným lékovým režimem je častým problémem u třetiny seniorů v České republice a je nejvyšší z 11 evropských zemích. Lékaři při předepisování seniorům musí na tuto problematiku myslet, aktivně complianci sledovat a posilovat spolupráci a motivaci nemocného k dodržování předepsaného režimu. Zejména u seniorů vyžadujících polyfarmakoterapii je třeba co nejvíce zjednodušit lékový režim. U starších osob s tělesným postižením, kognitivní poruchou nebo depresí může zajištění dohledu a pomoci druhé osoby při přípravě a podávání léků zlepšit lékovou complianci.

Klíčová slova: stáří, polyfarmakoterapie, compliance, rizikové faktory non-compliance.

ABSTRACT

Topinková E., Fialová D., Carpenter G. I., Bernabei R.: Cross-national Comparison of Drug Compliance and Non-compliance Associated factors in the Elderly with Polypharmacotherapy

Background. Population of seniors in the Czech Republic consumes more than 35 % of all prescribed medications. Currently, Czech seniors take on the average 4–5 prescribed drugs. However, our knowledge about factors influencing drug compliance is scarce particularly in seniors with polypharmacotherapy. Non-compliance can contribute to treatment failure and increases the risk of adverse drug reactions. The aim of the study is to compare drug compliance in the elderly in 11 European countries and to assess the impact of demographic and drug-related factors on non-compliance to medication.

Methods and Results. Cross-sectional comparative study in 3881 elderly subjects living in the community receiving home-care services in 11 European countries participating in ADHOC (Aged in Home Care) study. In the sample of Czech subjects we performed in-depth analysis of causes and factors associated with non-compliance in patients with polypharmacotherapy. 12.5% (n=456) of European seniors were non-compliant with prescribed medication with significantly higher prevalence of non-compliance in the CR (33.5 %) and Germany (17.0 %). In the Czech sample following non-compliance risk factors have been identified: taking ≥ 7 drugs per os (OR= 2.2), 10 single applications/day (OR= 2.5), more than twice daily dosing (OR= 2.4), problems with drug preparation (OR= 4.6), polypharmacotherapy 5 years and longer (OR= 5.5) and drug preparation without supervision or help (OR= 2.8). The highest prevalence of non-compliance was found for antidepressants (80 %), antiasthmatics (68 %), fibrates (60 %), nonsteroidal antiinflammatory drugs, vasodilators, anticoagulants/antiplatelet drugs and nootropics (50 %). Among the most common causes, patients reported forgetting to take the drug (74.3 % patients), mistrust in drug effect (10.6%) and fear of taking „too many drugs“ (8.6 %).

Conclusions. Non-compliance to prescribed drug regimen is a prevalent problem in one third of the Czech seniors and was found to be the highest among 11 European countries. Doctors prescribing to older people have to monitor

purposefully compliance and strengthen co-operation and motivation of the patient to adhere with prescribed drug regimen. Particularly in seniors with polypharmacotherapy it seems necessary to simplify drug regimen as much as possible. In elderly patients with physical disability, cognitive impairment or depression supervision and/or help of another person with drug preparation and application may improve drug compliance.

Key words: aged, compliance, polypharmacotherapy, non-compliance associated factors.

To.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 726–732.

Stárnutí populace mění epidemiologii nemocnosti a roste počet osob s chronickým a degenerativním postižením např. ischemickou chorobou srdeční, srdečním selháním, diabetes mellitus, osteoartrózou, neurodegenerativními chorobami (Alzheimerova nebo Parkinsonova choroba), depresí, glaukomem a dalšími chorobami. Častá je přítomnost mnohočetných patologií, které vyžadují komplexní a dlouhodobou medikamentózní léčbu k zabránění progresu nemoci a disability.

Starší nemocní jsou populační skupinou s největší spotřebou léčiv. Podle Světové zdravotnické organizace (WHO) osoby nad 60 let spotřebovávají v rozvinutých zemích 40–50 % všech předepsaných léčiv (1). V České republice dosahuje odhadovaná spotřeba 35–40 % (2, 3). Compliance s léčebným režimem je základem úspěchu léčby. U starších pacientů je riziko lékové non-compliance zvýšeno, ať již v důsledku změn farmakologických, nebo pro zhoršené kognitivní a funkční schopnosti, nepříznivé sociální faktory, ale i pro častou komplikovanost lékového režimu (4–6). Užívání léků v nesouladu s doporučením lékaře (označované jako „non-compliance“) je podle mnohých studií spojeno s nižší efektivitou léčby, nežádoucími účinky léků, s nutností delšího podávání farmakoterapie, ale i se zdravotním postižením a horší soběstačností (7–9). V novější terminologii je výraz non-compliance častěji nahrazován termíny „non-adherence“ nebo „non-konkordance“, které zdůrazňují nikoliv „poddajnost nemocného vůli lékaře“, ale rovnoprávnější vztah a spolupráci mezi lékařem a pacientem. V naší práci dále používáme nejčastěji užívaný termín non-compliance.

Současné znalosti o příčinách non-compliance ve stáří nejsou dostatečné. Léková compliance se obvykle vyjadřuje jako kvantitativní (procentuální) souhlas pacienta v užívání léčiva/léčiv podle doporučení lékaře. Každá odchylka od 100% shody (plné, ideální compliance) může být označena za non-complianci. V praxi se však jako non-compliance obvykle posuzuje situace, kdy odchylka od ideální compliance činí 20–30 % (1). Vzhledem k nejednotné definici non-compliance, k odlišným metodickým přístupům hodnocení a k rozdílům ve sledovaných seniorských skupinách různých studiích se údaje o prevalenci non-compliance významně liší a pohybují se v rozmezích 20–80 % (10–12). Srovnání výsledků jednotlivých prací je proto velmi obtížné. Navíc ve většině farmakoepidemiologických studií nebývají zastoupeni starší nemocní s kognitivním a funkčním postižením nebo žijící v ústavních zařízeních, u nichž lze očekávat častější non-complianci.

Studie sledující faktory spojené s vyšší mírou a frekvencí non-compliance prokazují vyšší riziko pro ženské pohlaví, dále pro seniory s nižším vzděláním, nepříznivou sociální situací (sociální izolace, nedostatek financí), se špatným zdravotním stavem a s některými onemocněními (astma, hypertenze). Mezi nejvýznamnější rizikové faktory non-compliance patří lékové charakteristiky, jako například vyšší počet užívaných léčiv a/nebo denních dávek, komplikovaný režim podávání, výskyt nežádoucích účinků léčiva, dlouhá doba léčby, obtížná manipulace a příprava léčiva, neznalost indikace a názvu léku, vyšší cena léku pro pacienta, větší počet předepisujících lékařů (1, 11, 12). Pro věk pacienta, psychický stav a vztah lékař–pacient jsou výsledky studií nejednoznačné (13–18). Proto je třeba identifikovat seniory se zvýšeným

rizikem non-compliance, u nichž bychom cílenou intervencí dosáhli zvýšení compliance (11, 12, 19).

Cílem práce je:

1. prospektivně zhodnotit lékovou complianci u reprezenativního vzorku křehkých seniorů žijících ve vlastní domácnosti využívajících služby home care. Použití jednotné metodiky sběru dat a standardizovaného hodnocení v rámci evropského projektu ADHOC umožnilo provést mezinárodní srovnání prevalence non-compliance v 11 evropských zemích;

2. podrobnější analýza non-compliance byla provedena na výběrovém vzorku starších nemocných z České republiky léčených polyfarmakoterapií, neboť non-compliance v České republice byla významně vyšší než ve většině sledovaných zemích, a u těchto nemocných lze očekávat vyšší míru non-compliance. Byly hodnoceny příčiny non-compliance, míra celkové non-compliance i compliance pro jednotlivé skupiny užívaných léčiv i vztah vybraných lékových faktorů k celkové compliance pacienta.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Výběr pacientů

Účastníky studie bylo 3881 osob starších ≥ 65 let žijících ve vlastní domácnosti, jimž byla poskytována zdravotní ošetrovatelská nebo sociální služba v domácnosti. U všech zařazených subjektů byl proveden podrobný strukturovaný rozhovor vyškolenými zdravotnickými pracovníky. Šetření probíhalo v rámci mezinárodní evropské studie ADHOC (AgeD in Home Care – Seniori v domácí péči) od září 2001 do prosince 2002. Cílem této studie bylo posoudit zdravotně-sociální potřeby klientů domácí péče a rozsah jim poskytovaných služeb. Podrobný popis studie včetně metody výběru subjektů a počtu subjektů, které odmítly účast, je uveden v publikované metodice (20). Do statistického hodnocení byli zařazeni pouze nemocní užívací léky na předpis. Informace o užívaných lécích byla dostupná pro 3803 (98,0 %) subjektů, z nichž 3643 (94,0 %) užívalo léky na předpis. V jednotlivých zemích byly sledovány následující počty seniorů: Česká republika N=421, Dánsko N=372, Finsko N=178, Francie N=302, Holandsko N=191, Island N=396, Itálie N=399, Německo N=502, Spojené království N=278, Švédsko N=239, které představovaly reprezenativní vzorky městské populace využívajících služeb home-care. Studie byla schválena etickými komisemi v souladu s právním rádem jednotlivých zemí a všichni vyšetřovaní podepsali informovaný souhlas s účastí ve studii.

Do subanalýzy lékové compliance byli zařazeni všichni nemocní z českého vzorku s polypragmázií (N=152) definovanou jako užití 6 a více systémově podávaných léčiv nebo 9 a více léků celkem (1). Jednalo se pouze o léky předepsané lékařem v pravidelném lékovém režimu. Pro odmítnutí účasti v tomto dalším šetření (7 nemocných) a ztrátu subjektů při opakovaném sledování (9 nemocných) bylo hodnoceno 136 osob.

Sběr dat

Informace o subjektech hodnocení byly zaznamenávány s použitím strukturovaného dotazníku pro komplexní geriatrické hodnocení klientů domácí péče „Minimum Data Set for Home Care (MDS-HC)“ verze 2.0, tj. minimální soubor údajů pro domácí péči. Jedná se o standardizovaný a validizovaný nástroj výzkumného konzorcia interRAI (www.interrai.org) užívaný v epidemiologických studiích (21). Rozhovory a vyšetření byly provedeny v domácnostech klientů a využívaly všechny dostupné informace od klienta, rodinných příslušníků a pečovateli, sester a dalších pracovníků domácí péče, eventuálně i od praktického lékaře. Pro účely šetření byly sledovány základní demografické a klinické charakteristiky klientů.

Hodnocení compliance

Compliance v mezinárodním vzorku byla hlavní hodnocenou proměnnou. Plná compliance byla definována jako 100% míra shody s celkovým předepsaným lékovým režimem. Jako akceptovatelná compliance míra shody $\geq 80\%$ (80–99%). Méně než 80% compliance stanovená s pomocí strukturovaného rozhovoru MDS-HC byla hodnocena jako non-compliance. Tyto hranice byly užívány v dříve publikovaných studiích a při jejich užití v MDS-HC metodice byla potvrzena dostatečná výpovědní hodnota výsledků (21).

U výběrového vzorku klientů v České republice s polyfarmakoterapií bylo standardní hodnocení MDS-HC rozšířeno o doplňující rozhovory s využitím Dotazníku pro hodnocení subjektivní compliance, který byl vypracován ve spolupráci Katedry sociální a klinické farmacie FaF UK a MFF UK a validizován na pilotní sestavě seniorů před zahájením šetření. Subjektivní údaje uvedené klientem byly ověřovány prohlídkou užívání léků, lékových dávkovačů a doplněny informacemi od laických i profesionálních pečovatelských. Podrobně byly hodnoceny údaje o všech lécích užívaných v posledním měsíci, jejich generický a obchodní název, ATC skupina, léková forma, dávka, dávkovací interval a způsob podání. Výzkumníci sledovali i důvody non-compliance (např. zapomenutí, nedůvěru v účinek léku, velké množství léků, problémy s manipulací, nežádoucí účinky, klinické problémy, nepříjemnou chuť léku), počet předepisujících lékařů, délku léčby, výskyt nežádoucích účinků, předcházející edukace pacienta lékařem/lékárníkem a také zda v posledních 6 měsících byla užívaná medikace komplexně zhodnocena jedním ošetřujícím lékařem.

Pro přesnější posouzení compliance pacientů s polyfarmakoterapií byla nejprve stanovena procentuální míra compliance pro každý pacientem užívaný lék (hodnoceny byly pouze léky užívané v pravidelném dávkovacím režimu) a dále vyjádřena celková compliance pacienta jako průměrná hodnota compliance všech užívaných léků. Míra compliance byla hodnocena za poslední měsíc před vyšetřením. Tím bylo možné posoudit i compliance léků užívaných s menší než denní frekvencí. Užívání většího než doporučeného množství léků bylo hodnoceno jako „overcompliance“ („nadužívání“, compliance $>100\%$), užívání menšího než doporučeného množství jako „undercompliance“ („podužívání“, $<100\%$) a přesné užívání dle doporučení lékaře jako plná compliance (100%).

Statistické hodnocení

Pro zhodnocení míry compliance v souborech seniorů v jednotlivých zemích bylo propočítáno procentuální zastoupení klientů ve třech kategoriích non-compliance dle míry závažnosti (100%, 80–99%, $<80\%$) a provedeno srovnání mezi zeměmi pomocí ANOVA a Tukey HSD *post hoc* testu k vyjádření statisticky významných odlišností. Pro analýzu lékových charakteristik (počet léků, denních dávek, počet tablet, délka léčby, samostatná příprava léků, problémy při manipulaci a přípravě

léků, výskyt nežádoucího účinku, využívání dávkovače, písemný návod lékaře k užívání léků) významně asociovaných s non-compliancí byly použity χ^2 -test a univariální analýza variance procentuálního zastoupení vybraných dichotomických proměnných. Pro uvedené poměrné byla míra rizika vyjádřena poměrem šancí (OR – odds ratio) a stanovením intervalu spolehlivosti (CI – confidence intervals) na hladině pravděpodobnosti 0,05. Vzhledem k malé velikosti vzorku nebyla provedena logistická regresní analýza ani dále hodnocena kolinearita sledovaných proměnných.

VÝSLEDKY**Mezinárodní srovnání míry compliance v 11 zemích**

V celém souboru byla zjištěna non-compliance s lékovým režimem u 12,5% sledovaných seniorů ($n=456$). Z nich u 9,5% ($n=347$) se míra non-compliance pohybovala mezi 80–99% a pouze u 3,0% ($n=109$) klesla pod 80% (tab. 1). Seniori z České republiky a Německa vykazovali statisticky významně vyšší míru non-compliance než klienti z ostatních zemí, Česká republika měla nejmenší zastoupení plně compliantních osob. Medián počtu užívaných léků se v jednotlivých zemích pohyboval mezi 4 (Norsko, Itálie) až 8 (Finsko), s průměrným počtem 6 léků v celém souboru. U více než 3/4 klientů byla medikace periodicky revidována lékařem v posledním půl roce, pouze ve Spojeném království a v Dánsku bylo hodnocení provedeno u menšího počtu pacientů (43,6% respektive 70,8%).

Charakter a míra non-compliance pro individuální léky u pacientů s polyfarmakoterapií

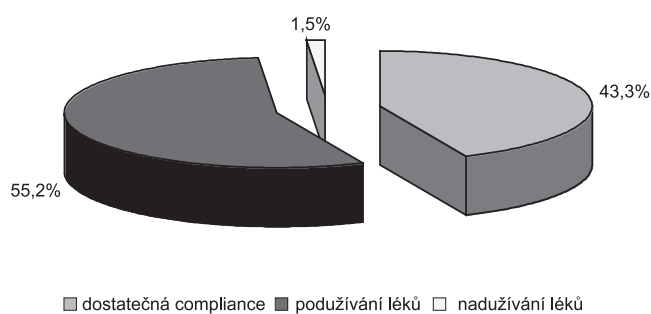
Ve vzorku 136 pacientů z České republiky bylo zhodnoceno celkem 1371 léků. Z toho pro 43,3% ($n=594$) léků byla nalezena plná (100%) compliance pacienta s doporučeným lékovým režimem, pro zbývající léky byla nalezena „undercompliance“ v 55,2% případů ($n=757$) a „overcompliance“ v 1,5% ($n=20$) případů (graf 1). Pro posouzení klinické závažnosti non-compliance jsme vyjádřili i míru celkové neshody mezi doporučeným a užívaným lékovým režimem v%. Výsledky zachycuje graf 2 – 44,9% seniorů bylo zcela compliantních nebo míra neshody nepřesáhla 10%. U čtvrtiny pacientů se neshoda pohybovala do 20% a u zbývajících 29,4% nemocných byla míra non-compliance vyšší než 20%. Z nich 5,1% nedodržovalo lékový režim z více jak 60%.

Tab. 1. Míra lékové compliance, počet předepsaných léků a kontrola preskripce jedním lékařem u doma žijících seniorů v 11 evropských zemích (35)

Země	počet (%) plně compliantních	počet (%) s compliancí $\geq 80\%$	počet (%) s compliancí $<80\%$	počet (%) předepsaných léků (medián)	počet s kontrolou preskripce za posledních 6 měsíců
Česká republika	280 (66,5%)**	116 (27,6%)**	25 (5,9%)**	7*	378 (88,3%)
Dánsko	324 (87,1%)	36 (9,7%)	12(3,2%)	6*	283 (70,8%)*
Finsko	161 (90,4%)	14 (7,9%)	3(1,7%)	8*	146 (78,1%)
Francie	290 (96,0%)	8 (2,6%)	4(1,3%)	6	163 (94,8%)
Holandsko	168 (88,0%)	20 (10,5%)	3(1,6%)	5	157 (79,3%)
Island	376 (94,9%)	17 (4,3%)	3(0,8%)	7	364 (90,3%)
Itálie	388 (97,2%)	8 (2,0%)	3(0,8%)	4*	392 (96,1%)
Německo	417 (83,1%)**	43 (8,6%)**	42(8,4%)**	5*	456 (82,5%)
Norsko	338 (92,6%)	23 (6,3%)	4(1,1%)	4*	366 (94,8%)
Švédsko	215 (90,0%)	21 (8,8%)	3(1,3%)	6	188 (78,0%)
Spojené království	230 (82,7%)	41 (14,7%)	7(2,5%)	5	126 (43,6%)**
celkem	3187 (87,5%)	347 (9,5%)	109(3,0%)	6	3016 (82,4%)

** statisticky signifikantní rozdíl mezi zeměmi (mezi danou zemí a nejméně 8/10 dalších zemí),

* statisticky signifikantní rozdíl mezi zeměmi (mezi danou zemí a nejméně 7/10 dalších zemí), Tukey HSD test.



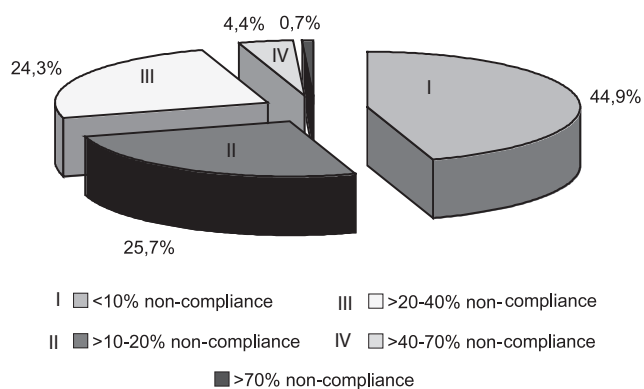
Graf 1. Charakter non-compliance u sledovaných léků (N=1371)

a hypolipidemik–fibrátů (60 %). Více než polovina pacientů byla non-compliantních při užívání spasmolytik, antiuratik, venofarmak, nootropik, nesteroidních antiflogistik, vazodilatancií, ale i u skupiny antikoagulancií/antiagregancií, kalciových blokátorů I. generace, antianemik a hepatik. Naproti tomu dobrá compliance byla zjištěna při užití inzulínových přípravků (pouze 8,3 % non-compliantních pacientů), statinů (12,5 %), tricyklických antidepresiv (16,7 %), opioidních analgetik včetně tramadolu (23,8 %), hypnotik a laxativ (25 %), antiepileptik (33,3 %), perorálních antidiabetik (33,3 %), beta-blokátorů (35,1 %) a léků ovlivňujících renin-angiotenzin-aldosteronový systém (38,3 %).

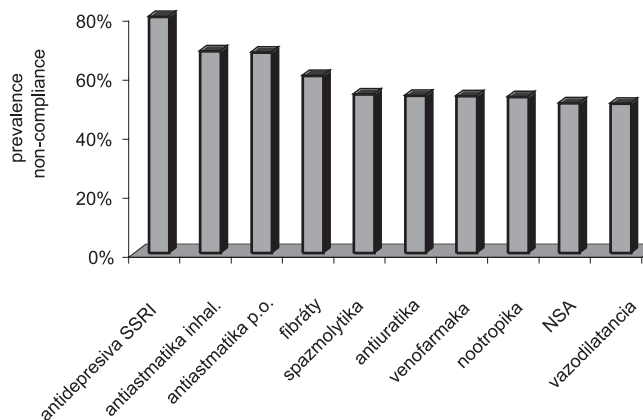
Tab. 2. Pacienty udávané důvody lékové non-compliance

Důvod non-compliance	všechny léky		„undercompliance“		„overcompliance“	
	n	%	n	%	n	%
zapomenutí	577	74,3	577	74,3	0	0,0
nedůvěra v léčebný účinek	82	10,6	82	10,6	0	0,0
obava z polypragmázie	67	8,6	67	8,6	0	0,0
jiné klinické potíže*	17	2,2	0	0,0	17	2,2
obtížná manipulace	8	1,0	7	0,9	1	0,1
nežádoucí účinek léku	6	0,8	6	0,8	0	0,0
nepříjemná chuť léku	6	0,8	6	0,8	0	0,0
lék využíván, nepředepsán	5	0,6	5	0,6	0	0,0
finanční důvody	5	0,6	5	0,6	0	0,0
společenské důvody	2	0,3	2	0,3	0	0,0
záměna dávkování*	2	0,3	0	0,0	0	0,0

* pouze pro overcompliance



Graf 2. Míra celkové non-compliance u seniorů s polyfarmakoterapií (N=137)



Graf 3. Lékové skupiny s nejvyšším výskytem non-compliance

K zajímavým výsledkům jsme dospěli při studiu příčin non-compliance, které pacienti na cílený dotaz uváděli (tab. 2). Nejčastější příčinou non-compliance z pohledu pacienta bylo zapomenutí užití léku (74,3 % nemocných), nedůvěra v léčebný účinek (10,6 %) a obavy z užívání velkého počtu léků (8,6 %). Ostatní důvody byly udávány s velmi nízkou prevalencí.

Podrobná analýza non-compliance u jednotlivých ATC skupin a léků potvrdila odlišnou complianci nemocných také v závislosti na druhu užívaného léku. Graf 3 zachycuje lékové skupiny s největším výskytem non-compliance (více než 50 % pacientů ze sledovaného vzorku neužívalo tyto léky dle doporučení). Non-compliance s doporučeným lékovým režimem byla nejčastější ve skupině SSRI antidepresiv (80 %), antiastmatik (68 %)

Rizikové faktory non-compliance ve vztahu k lékovému režimu

Zvýšené riziko non-compliance bylo zjištěno u nemocných užívajících 7 a více druhů léků *per os* (OR 2,2; CI 1,0–5,0; $p \leq 0,05$), u komplikovaných lékových režimů vyžadujících 10 a více jednotlivých aplikací denně (OR 2,5; CI 1,0–5,9; $p < 0,05$), při podávání léků častěji než 2x za den (OR 2,4; CI 1,2–2,8; $p \leq 0,05$) a podávání více než 5 tablet stejného léku denně (OR 9,1; CI 1,1–76,0; $p < 0,01$). Dalšími prediktivními faktory non-compliance byly dlouhodobá polyfarmakoterapie – déle než 5 let (OR 5,5; CI 1,1–27,0; $p \leq 0,05$) a problémová manipulace s léky udávaná pacientem (OR 4,6; CI 2,2–9,6; $p \leq 0,05$). Také příprava léků pacientem samotným bez dohledu nebo pomoci druhé osoby byla u sledované skupiny významným rizikovým faktorem

non-compliance (OR 2,8; CI 1,2–6,9; $p \leq 0,05$) (tab. 3). Pro ostatní sledované faktory jsme neprokázali statisticky významný vztah.

Tab. 3. Rizikové faktory non-compliance vztahující se k lékovému režimu

Rizikový faktor	OR	95% CI ($p \leq 0,05$)
podání 6 a více tablet jednoho léku denně	9,1	1,1–76,0
dlouhodobá léčba, polypragmázie >5 let	5,5	1,1–27,0
problémy při manipulaci s léky	4,6	2,2– 9,6
příprava léků pacientem	2,8	1,2– 6,9
podání léků 3x a vícekrát denně	2,4	1,2– 4,8
10 a více aplikací denně	2,4	1,0– 5,9
užívání 7 a více léků perorálně	2,2	1,0– 5,0

DISKUZE

Non-compliance: Česká republika v mezinárodním srovnání

Jde o dosud největší farmakoepidemiologickou studii umožňující díky jednotné metodice porovnat complianci seniorů s lékovým režimem v 11 evropských zemích. Poprvé mohla být do těchto srovnání zařazena i Česká republika, kde validní údaje o lékové complianci seniorů dosud zcela chyběly.

Naše sledování potvrdilo vysokou míru celkové compliance, která ve většině sledovaných evropských zemí přesáhla 80 %, a to i při průměrném počtu 6 užívaných léků. Compliance v naší studii byla vyšší než v některých dříve publikovaných sledováních (1, 10, 14). V nich však bylo často hodnoceno nedodržování léčby u nově nasazovaných léčiv, zatímco v naší studii se jednalo o chronicky nemocné seniory s dlouhodobě nastaveným lékovým režimem, u kterých byla medikace často podávána rodinným pečovatелеm a/nebo kontrolována/podávána sestrou domácí péče. Nelze vyloučit, že mohlo dojít i k nadhodnocení compliance vzhledem k vyššímu procentu osob, které odmítly vyšetření v několika zemích (20), u nichž můžeme předpokládat nižší spolupráci s doporučeným lékovým režimem. Domníváme se, že subjektivní hodnocení compliance seniorem doplněné informacemi od rodinných pečovatelů i profesionálních zdravotníků, kteří denně nebo několikrát týdně navštěvují seniora v jeho domácnosti, je spolehlivou metodou k dosažení objektivní informace o lékové complianci, což potvrdily i předchozí studie založené na subjektivní výpovědi pacienta (1, 10, 22–24).

Bohužel Česká republika spolu s Německem s 33,7 %, respektive 17 % non-compliantích osob, vykazovala nejnižší míru compliance mezi sledovanými zeměmi. I když nelze vyloučit vliv odlišných zdravotních charakteristik a dalších ovlivňujících faktorů, předpokládáme, že naše výsledky odrážejí skutečně národní odlišnosti v míře compliance. V České republice se na nižší celkové complianci může podílet přetrvávající paternalistický vztah lékaře ke staršímu nemocnému, který potlačuje aktivní účast pacienta v rozhodování o léčbě a lékovém režimu, ale i obecně nízká ochota dodržování pravidel a doporučení lékaře v naší populaci (5, 25, 26). Nepříznivým faktorem může být i nedostatek času u pracovníků home care služeb, neboť v České republice byly časové možnosti pro poskytování domácí péče nejhorší ze všech 11 sledovaných zemí (20). Vyloučit nelze ani vliv nedobré ekonomické situace ve sledovaném vzorku – nejvyšší počet seniorů udávajících špatnou ekonomickou situaci byl právě v České republice – kdy z důvodů

vyšších doplatků předepisují lékaři spíše levnější alternativy, mnohdy zatížené vyšším rizikem nežádoucích účinků léků. Na tuto skutečnost jsme upozornili v jiné práci týkající se nevhodné preskripce u seniorů (27, 28).

Celková non-compliance a odlišnosti v míře compliance pro jednotlivé léky

Compliance respektive non-compliance charakterizuje chování pacienta ve vztahu k užívání léku podle doporučení lékaře a je vyjadřována matematicky jako procentuální míra shody. Při současném užívání většího počtu léků se však míra shody může významně lišit pro každý jednotlivý lék. Naše sledování výběrového vzorku je první farmakoepidemiologickou studií, která hodnotí charakter a míru non-compliance i pro jednotlivé léky a která prokázala odlišnou míru compliance pro různé léky užívané pacientem s polyfarmakoterapií. Zatímco u inzulínových přípravků dosahovalo plné compliance 91,7 % nemocných, u skupiny SSRI antidepresiv pouze 20 %, s celkou škálou mezi těmito hodnotami pro další lékové skupiny. Prakticky vždy se jednalo o užívání nižšího množství (vynechání), než bylo lékařem doporučeno, pouze v 1,5 % šlo o vyšší než doporučené užívání.

Alarmující je vysoká míra non-compliance pro široce používané lékové skupiny: antidepresiva, antiastmatika, nesteroidní antirevmatika, nootropika a další, u nichž nedodržení doporučeného dávkového schématu může mít závažné důsledky. Naše výsledky tak potvrzují zkušenosť s vysokou non-complianci při léčbě antidepresiv, na niž upozornily již dřívější studie (29–31). Oproti očekávání jsme v našem vzorku zachytili vysokou non-complianci u antidepresiv ze skupiny SSRI, a to především pro fluoxetin, zatímco compliance v užívání tricyklických antidepresiv byla velmi dobrá. Jednalo se však o zavedenou dlouhodobou léčbu a počet nemocných byl malý. Podobnou situaci odlišné compliance u léků jedné indikační skupiny jsme našli u hypolipidemik. Zatímco vysoká byla compliance při užívání statinů, fibráty patřily mezi léky s velmi nízkou complianci. Vysvětlením může být lepší motivace pacienta při užívání statinů (pacient bývá upozorněn na vyšší cenu a lék indikován u nemocných s očekávanou dobrou complianci). U antiastmatik jsme v souladu s literaturou našli velmi nízkou compliance (pouze 31 %) s doporučenou preskripcí (32–33).

Rizikové faktory non-compliance a její příčiny

Věk a pohlaví nebyly v naší studii spojeny s vyšší mírou non-compliance. Naproti tomu charakteristiky vztažené k lékovému režimu – větší počet léků, nutnost podání vícekrát denně, větší množství tablet, obtížná manipulace s léky, léčba větším počtem léků déle než 5 let – představují zvýšené riziko non-compliance. To je v souladu s většinou publikovaných prací (1, 4, 16, 17, 34, 35) a s obecnými zásadami geriatrické preskripce zdůrazňující maximální jednoduchost lékového režimu (36–39). Neprokázali jsme vztah mezi non-complianci a výskytem NÚL v současnosti ani v minulosti.

Jako nejčastější důvody nedodržování předepsaného lékového režimu uváděli pacienti zapomenutí, nedůvěru v léčebný efekt a obavu, že užívají příliš mnoho léků. Problémy s manipulací sami nemocní podcenili a neuváděli je mezi důvody non-compliance, přestože v naší analýze představoval tento faktor zvýšené riziko non-compliance. Při návštěvě v domácnosti a kontrole medikace uvedla čtvrtina pacientů problémy s píléním tablet a 15 % potíže při otevírání obalů, další část měla potíže s přečtením návodu. Proto je vhodné zhodnotit tyto dovednosti při návštěvě pacienta v ordinaci. Samostatná příprava medikace byla v naší studii spojena se zhoršenou complianci. Jednalo se o křehké polymorbidní seniory s fyzickou i psychickou dysabilitou vyžadující poskytování služeb domácí péče. Schopnost seniora samostatně užívat léky ovlivňují nepříznivě kognitivní poruchy a demence a v řadě publikovaných

studii byla demence spojena s častější i klinicky významnější non-compliancí (40–41). Přestože jsme v současné studii vliv tohoto faktoru nesledovali, nejčastějším důvodem non-compliance v našem souboru bylo „zapomenutí užívat lék“, které uvedly 3/4 dotázaných. Bohužel v negeriatrické praxi bývá přítomnost demence často přehlédnuta a nedodržování léčebného režimu může dále zhoršovat kognitivní funkce a negativně ovlivňovat kvalitu života demenčních pacientů.

Významným faktorem, který pozitivně ovlivňuje kvalitu preskripce ve stáří, je hodnocení všech užívaných léků jedním ošetřujícím lékařem v pravidelných intervalech. Tato intervence nejen optimalizuje celkový počet léků a lékový režim, ale snižuje riziko potenciálně nevhodné preskripce a zlepšuje complianci (27, 28, 35, 42, 43). Ve studii ADHOC chybění pravidelného hodnocení léčby v posledních 6 měsících bylo nezávislým předpokládaným faktorem non-compliance (OR 3,5) (35). V českém souboru byla kontrola preskripce provedena u 88,3 % sledovaných osob a významněji se nelišila od evropského průměru. Přesto byla non-compliance českých seniorů vyšší. Lze proto usuzovat, že non-compliance v našem souboru byla ovlivněna i dalšími faktory.

Zkratky

ADHOC	– AgeD in Home Care (Výzkumný projekt seniorů v domácí péči)
CI	– confidence intervals
MDS-HC	– Minimum Data Set for Home Care
NÚL	– nežádoucí účinky léků
OR	– odds ratio
SSRI	– specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (specific serotonin reuptake inhibitors)

LITERATURA

1. **di Pollina, L., Sabaté, E.:** Adherence to long-term therapies in older persons. WHO 2001.
2. **Prázdnovcová, L.:** Seniori a léky v České republice. Lékařské listy – příloha ZdN, 2002, 43, s. 29-31.
3. **Kubešová, H., Holík, J., Šípr, K., Bogrová, I.:** Farmakoterapie starších klientů praktického lékaře- teorie a skutečnost. Geriatria, 2000, 6, s. 27-32.
4. **Salzman, C.:** Medication compliance in the elderly. J. Clin. Psych., 1995, 56 (Suppl. 1), s. 18-23.
5. **Křivohlavý, J.:** Compliance – dodržování lékařových příkazů pacientem. Prakt. Lék., 2000, 80, s. 272-275.
6. **Záboj, Z.:** Farmakoterapie a compliance v geriatrii. Prakt. Lék., 2000, 80, s. 99-101.
7. **Malhorta, S., Karan, R. S., Pandhi, P., Jain, S.:** Drug related medical emergencies in the elderly: role of adverse drug reactions and non-compliance. Postgrad. Med. J., 2001, 77, s. 703-707.
8. **Cramer, J. A.:** Relationship between medication compliance and medical outcomes. Am. J. Health-Syst. Pharm., 1995, 52, s. 27-29.
9. **Col, N., Fanale, J. E., Kronholm, P.:** The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. Arch. Intern. Med., 1990, 150, s. 841-845.
10. **Melnikow, J., Kiefe, C.:** Patient compliance and medical research: Issues in methodology. J. Gen. Int. Med., 1994, 9, s. 96-105.
11. **Barat, I., Andreassen, F., Damsgaard, E. M.:** Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. Br. J. Clin. Pharmacol., 2001, 51, s. 615-622.
12. **Haynes, R. B., McDonald, H., Garg, A. X. et al.:** Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1, Chichester, UK, John Wiley & Sons, Ltd. 2004.
13. **Cargill, J. M.:** Medication compliance in elderly people: influencing variables and interventions. J. Adv. Nurs., 1992, 17, s. 422-426.
14. **Murray, M. D., Darnell, J., Weinberg, M., Martz, B. L.:** Factors contributing to medication noncompliance in elderly public housing tenants. Drug Intell. Clin. Pharm., 1986, 20, s. 146-152.
15. **Nikolaus, T., Kruse, W., Bach, M. et al.:** Elderly patients' problems with medication. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1996, 49, s. 255-259.
16. **Kruse, W., Eggert-Kruse, W., Rampmaier, J. et al.:** Dosage frequency and drug-compliance behaviour-a comparative study on compliance with medication to be taken twice or four times daily. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1991, 41, s. 589-592.
17. **Favell, N. G., Cookson, T. L., Scraton, S. S.:** Relationship between tablet splitting and compliance, drug acquisition cost, and patient acceptance. Am. J. Health Syst. Pharm., 1999, 56, s. 2542 až 2545.
18. **Lorenc, L., Branthwaite, A.:** Are younger adults less compliant than older adults? Br. J. Clin. Psychol., 1993, 32, s. 485-492.
19. **Higgins, N., Regan, C.:** Interventions to help older people adhere to medication: A systematic review. Age Ageing, 2004, 33, s. 224-229.
20. **Carpenter, G. I., Gambassi, G., Topinková, E. et al.:** Community Care in Europe: The Aged in Home Care project (AdHOC). Aging Clin. Exp. Res., 2004, 16, s. 259-269.
21. **Morris, J. N., Fries, B. E., Steel, K. et al.:** Comprehensive clinical assessment in community setting – Applicability of the MDS-HC. J. Am. Geriatr. Soc., 1997, 45, s. 1017-1024.
22. **Stewart, M.:** The validity of an interview to assess a patient's drug taking. Am. J. Prev. Med., 1987, 3, s. 95-100.
23. **McElnay, J. C., McCallion, C. R., Al-Deagi, F.:** Self reported medication non-compliance in the elderly. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1997, 53, s. 171-178.
24. **Graveley, E. A., Oseasohn, C. S.:** Multiple drug regimens: medication compliance among veterans 65 years and older. Res. Nurs. Health, 1991, 14, s. 51-58.
25. **Pavlát, J.:** Lékařská konzultace a spolupráce v léčbě (compliance). Čs. Psych., 1998, 94, s. 470-474.
26. **Grundmann, M.:** Compliance. Klin. Farmakol. Farmac., 1999, 13, s. 3-5.
27. **Fialová, D., Topinková, E., Gambassi, G. et al.:** Potentially Inappropriate Medication Use among Elderly Home Care Patients in Europe. JAMA, 2005, 293, s. 1348-1358.
28. **Fialová, D., Topinková, E., Gambassi, G. et al.:** Užívání potenciálně nevhodných léčiv u starších nemocných v domácí péči v Evropě. JAMA (české a slovenské vydání), 2005, 13 s. 519-530.
29. **Češková, E.:** The pitfalls of long-term treatment of depression. Homeostasis, 2000, 40, s. 76-83.
30. **Maidment, R., Livingston, G., Katona, C.:** Just keep taking the tablets: adherence to antidepressant treatment in older people in primary care. Int. J. Geriatr. Psych., 2002, 17, s. 752-757.
31. **Thompson, C., Peveler, R. C., Stephenson, D. et al.:** Compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder in primary care: A randomized comparison of fluoxetine and a tricyclic antidepressant. Am. J. Psych., 2000, 157, s. 338-343.
32. **Clark, N., Jones, P., Keller, S., Vermeire, P.:** Patient factors and compliance with asthma therapy. Respir. Med., 1999, 93, s. 856-862.
33. **Creer, T. L., Levstek, D.:** Medication compliance and asthma: Overlooking the trees because of the forest. J. Asthma, 1996, 33, s. 203-211.
34. **Kapp, M. B.:** Medical mistakes and older patients: Admitting errors and improving care. J. Am. Geriatr. Soc., 2001, 49, s. 1361-1365.
35. **Cooper, C., Katona, C., Schroll, M. et al.:** The AdHOC study of Older Adults Adherence to Medication in Eleven Countries. Am. J. Ger. Psych., 2005, 13, s. 1067-1076.
36. **Fulmer, T., Feldman, P., Kim, P. H. et al.:** An intervention study to enhance medication compliance in community-dwelling elderly individuals. J. Geront. Nurs., 1999, 25, s. 6-14.
37. **Topinková, E.:** Geriatrie pro praxi. Praha, Galén, 2005, 270 s.
38. **Fialová, D., Topinková, E.:** Specifika geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří. Remedia, 2002, 12, s. 434-440.
39. **Hegyí, L., Krajčík, Š.:** Geriatria pre praktického lekára. Bratislava, Herba, 2004, 298 s.
40. **Salas, M., Linden, P., Hofman, A. et al.:** Impaired cognitive function and compliance with antihypertensive drugs in elderly: The Rotterdam Study. Clin. Pharmacol. Ther., 2001, 70, s. 561-566.

41. **Okuno, J., Yamagi, H., Tomura, S.:** Is cognitive impairment a risk factor for poor compliance among Japanese elderly in the community? *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2001, 57, s. 589-594.
42. **Fialová, D., Topinková, E.:** Principy farmakoterapie ve vyšším věku – význam poznatků geriatrické farmakologie. *Postgrad. med.*, 2004, 6 (Suppl. 3), s. 5-12.
43. **Barat, I., Andreassen, F., Damsgaard, E. M.:** The consumption of drugs by 75-year-old individuals living in their own homes. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2000, 56, s. 501-509.

Poděkování patří všem účastníkům studie a vyšetřujícím, kteří se v jednotlivých zemích účastnili sběru a zpracování dat.

Práce byla podpořena grantem Evropské komise QLK6-2000-00002 v rámci projektu AdHOC ve spolupráci s InterRAI konzorciem.



GERIATRIE PRO PRAXI

Eva Topinková

Stárnutí v dnešní době přestalo být výsadou několika šťastných, ale je dopřáno většině z nás. Ještě nikdy v historii lidstva se tolik lidí nedožilo vlastního stáří, tedy 80 nebo dokonce 90 let. Také v České republice jsou zřejmé tyto populační trendy a prodlužování střední délky života vykazuje nejrychlejší růst ze všech postkomunistických evropských zemí. Bohužel v současné době je stáří zatíženo vysokou nemocností, polymorbiditou, polypragmazií a zhoršováním fyzické zdatnosti a soběstačnosti. Přes prodlužování střední délky života se zdravotní stav a invalidita starší populace u nás trvale zhoršují. Výsledky gerontologického výzkumu prokazují, že včasné a správné rozpoznání nemocí a razantní a účinná léčba zvyšují šanci starších nemocných na plné uzdravení a snižují následnou invaliditu a nesoběstačnost. Zatímco dnes již nikdo nepochybuje o oprávněnosti pediatrie jako samostatného oboru včetně specializovaných zdravotnických služeb pro dětské pacienty, zůstává geriatrie stále nedostatečně integrována do systému českého zdravotnictví. Cílem této publikace je především napomoci lékařům »negeriatriům« orientovat se rychle v základních otázkách geriatrie, diagnostikovat a léčit časté klinické problémy ve stáří. Formát publikace i její rozsah a členění jsou zaměřeny na běžnou denní praxi.

Cílem autorky bylo prohloubit a doplnit znalosti specialistů ostatních lékařských oborů v geriatrické medicíně. Publikace předpokládá již základní medicínské znalosti a jen v minimálním rozsahu se věnuje etiologii a patogenezi a podrobnému popisu nozologických jednotek. Zejména ve své obecné části je zaměřena na diagnostické a léčebné algoritmy u nejčastějších geriatrických problémů.

Zvláštní pozornost je věnována specifickým farmakoterapií u seniorů a každá kapitola je doplněna přehlednou tabulkou nejčastěji užívaných léčiv se specifickými doporučeními pro starší věk s cílem zvýšit bezpečnost preskripce u seniorů, v níž se dosud často chybí.

OBSAH:

Stárnutí, stáří a geriatrická medicína • **OBECNÁ ČÁST** • 1. Geriatrie jako lékařský obor • 2. Demografické minimum • 3. Epidemiologické minimum • 4. Komplexní posouzení zdravotního stavu a funkčních schopností seniora • 5. Racionální farmakoterapie ve stáří • 6. Preventivní opatření u seniorů • 7. Malnutrice • 8. Dekubitální vřed • 9. Inkontinence moči • 10. Inkontinence stolice • 11. Pády a poruchy chůze • 12. Závrať a nestabilita • 13. Bolest • 14. Poruchy sluchu ve stáří • 15. Poruchy zraku • **SPECIÁLNÍ ČÁST** • 16. Kardiovaskulární onemocnění • 17. Onemocnění respiračního traktu • 18. Onemocnění trávicího ústrojí • 19. Metabolická a endokrinní onemocnění • 20. Neuropsychiatrická onemocnění • 21. Onemocnění pohybového aparátu • 22. Infekční onemocnění • 23. Předoperační vyšetření a perioperační péče • 24. Paliativní a terminální péče • Literatura • Nejvýznamnější zdroje na internetu • **PŘÍLOHY** • Příloha 1: Hodnocení zdravotního postižení, soběstačnosti a sebeobsluhy seniora • Příloha 2: Hodnocení kognitivních funkcí seniora • Příloha 3: Hodnocení afektivních funkcí seniora • Příloha 4: Hodnocení stavu výživy seniora • Příloha 5: Hodnocení mobility seniora • Příloha 6: Hodnocení bolesti u starších nemocných • Zkratky • Rejstřík

Praha, Galén, 2005, 270 s. – 1. vyd., 155x225 mm, vázané, černobíle, 490 Kč. ISBN 80-7262-365-6.

PŮVODNÍ PRÁCE

Efektivita výuky teoretické i klinické gerontologie u studentů 1. lékařské fakulty UK v Praze

¹Mádlová P., ^{1, 2}Neuwirth J., ^{1, 2}Topinková E.

¹Geriatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Subkatedra gerontologie a geriatry IPVZ

ABSTRAKT

Východisko. Stoupající počet seniorů v naší společnosti vyžaduje stále více vysokoškolsky vzdělaných profesionálů – zdravotnických pracovníků, pracovníků sociální sféry a manažerů vybavených základními znalostmi gerontologie a geriatry. Cílem naší práce bylo zhodnotit efektivitu pregraduální výuky gerontologie a geriatry u studentů 1. LF UK.

Metody a výsledky. K získání představy o vědomostech studentů programů lékařství, ergoterapie a fyzioterapie z gerontologie a geriatry a jejich postojů k seniorské populaci jsme použili šetření s pomocí dvou anonymních dotazníků vlastní konstrukce. Identické dotazníky studenti vyplnili před zahájením blokové stáže a po ukončení výuky (N=134). Vyhodnocení vědomostních a postojových dotazníků potvrdilo, že bloková stáž z gerontologie a geriatry absolvovaná na Geriatrické klinice byla efektivní a zvýšila znalosti studentů v dané problematice. Procento správných odpovědí ve všech třech hodnocených vzdělávacích programech se po absolvování blokové stáže zvýšilo a přesahovalo 83 %. Ze 134 studentů 54,5 % ocenilo u seniorů jejich životní zkušenosti a moudrost, 98,4 % studentů bylo spokojeno s výukou a 67,2 % studentů uvedlo, že stáž změnila jejich názor na seniorskou populaci.

Závěry. Naše šetření potvrdilo, že klinická výuka geriatry na 1. LF UK koncipovaná v souladu se současnými evropskými doporučeními je dostatečně efektivní, studenty příznivě přijímaná a je nutno ji rozvíjet na všech lékařských fakultách v České republice.

Klíčová slova: geriatry, gerontologie, pregraduální výuka a vzdělávání.

ABSTRACT

Mádlová P., Neuwirth J., Topinková E.: Effectiveness of Teaching Gerontology and Geriatrics in Students of the 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague

Background. Increasing number of seniors in the society requires more university-degree educated professionals – health care professionals, social care workers and managers with basic exposure to and knowledge of gerontology and geriatrics. The aim of our paper was to evaluate the effectiveness of undergraduate training of gerontology and geriatrics among students of the 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague.

Methods and Results. To get information about knowledge of medical students and students of ergotherapy and physiotherapy and about their attitudes towards senior citizens we conducted a survey using two anonymous questionnaires prepared in our department and piloted earlier. The survey ran during the academic year 2004/2005. Students completed identical questionnaires twice, first time before the start of the clinical rotation and second time after the training end (n=134). Evaluation of knowledge and attitudes confirmed that one to two weeks clinical rotation at Department of Geriatrics was effective and increased knowledge of students in the topic trained. The percentage of correct answers in all three evaluated training programmes increased after the completion of the clinical rotation and reached 83% and more. From 134 participating students, 54.5 % appreciated life experience and wisdom of seniors they met, 98.4 % of students were satisfied with the training programme and 67.2 % of students reported that after training they changed their attitude towards senior population.

Conclusions. Our survey confirmed that clinical training in geriatric medicine at 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague, prepared in agreement with current European recommendations is sufficiently effective and well accepted by the students. Therefore we recommend introduction of formal geriatric training for students in all medical faculties in the Czech Republic.

Key words: geriatrics, gerontology, undergraduate training and education.

Ma.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 733–737.

Jedním z hlavních rysů světové populace 20. století je absolutní i relativní růst počtu seniorů, a to v rozvinutých i rozvojových zemích (1). Odhad vzestupu obyvatel v Evropě a Severní Americe nad 65 roků pro nadcházejících třicet let je asi 22–30 % (2, 3). V Evropě se dnes již nachází 18 z 20 zemí světa s nejstarším obyvatelstvem na zeměkouli. Za posledních sto let se střední délka života téměř zdvojnásobila, což představuje jeden z největších

úspěchů lidstva a vědy vůbec. Délka lidského života se nyní začíná přibližovat jeho biologické hranici (110–120 let). Pravděpodobnost dožití se vysokého věku přestává být výjimečným jevem, ale stává se naopak normální záležitostí (4).

Demografický vývoj české populace v letech 2000–2004 se vyznačoval především dalším prohloubením procesu demografického stárnutí. Index stáří (poměr osob starších 64 let na 100 dětí do 15

let) se zvýšil na 94,0. Česká populace stárne jednak zespondu věkové pyramidy, tedy snižujícím se zastoupením dětí v důsledku nízké porodnosti, jednak tím, že po tříletém období stagnace klesla úmrtnost. Hodnota střední délky života při narození se zvýšila u obou pohlaví o 0,5 roku, dosahuje u mužů 72,5 roku a u žen 79,0 let (5).

Osoby vyššího věku tvoří většinu klientů sociálních služeb a stále se zvyšuje podíl pacientů seniorů ve zdravotnických službách. V příštích letech se situace ještě zvýrazní, protože do seniorského věku se posunou početné kategorie narozených v poválečném baby boomu.

Z výše uvedených důvodů je proto nezbytná výchova vysokoškolsky vzdělaných profesionálů – zdravotnických pracovníků, pracovníků sociální sféry, manažerů i pracovníků státní správy, kteří by měli dostatečné znalosti i dovednosti z teoretické i klinické gerontologie.

V roce 1978 upozornil významný americký geriatr Robert Butler na nezbytnost uceleného pregraduálního vzdělávání v geriatрии s cílem, aby „studenti chápali stáří jako normální a rovnoprávné období lidského života, v němž mnohé choroby probíhají odlišně“ (6). První vzdělávací aktivity i další rozvoj oboru geriatрии se vážou k 1. LF UK. Již v roce 1974 vznikl na půdě 1. LF UK Kabinet gerontologie a geriatрии vedený prof. V. Pacovským, jehož cílem byla postgraduální výuka lékařů v geriatрии a od roku 1983 i příprava lékařů na vlastní samostatnou specializaci v geriatрии. Od roku 1992 byla do vzdělávacího programu lékařství 1. LF UK zařazena sociální gerontologie a v roce 1993 byla do výuky mediků zařazena geriatrie jako povinně volitelný předmět pro studenty 5. ročníku. Od roku 1998 se stala geriatrie povinným předmětem, zařazeným nejprve do 5. ročníku a od roku 2001 do 4. ročníku oboru lékařství, v rozsahu týdenní blokové výuky (přednášky, stáže, semináře). Obdobnou historii má geriatrie a gerontologie v bakalářském studiu oborů fyzioterapie a ergoterapie, kde je v současné době zařazena ve 3. ročníku. V akademickém roce 2005/2006 mají studenti možnost věnovat se geriatрии a gerontologii jako volitelnému předmětu v 5. ročníku oboru lékařství a v 1. ročníku magisterského navazujícího studia oboru učitelství zdravotnických předmětů. Gerontologii je také věnován příslušný prostor v rámci sociálního lékařství (7–11).

95 studentů 4. ročníku oboru lékařství, 16 studentů BS fyzioterapie a 23 studentů BS ergoterapie. K šetření jsme použili dva dotazníky vlastní konstrukce – vědomostní a postojový, které jsme ověřili v pilotní studii v předchozím akademickém roce 2003/2004 v rámci projektu MŠMT 237370 č. 419.

Vědomostní dotazník se sestává z 50 uzavřených otázek. Z nich 12 se týkalo obecné gerontologie a zbývajících 38 otázek bylo zaměřeno na problematiku klinickou. Každá otázka měla hodnotu 2 bodů, maximum bodů, které student mohl dosáhnout celkem bylo 100. Odpovědi byly hodnoceny takto: zcela správně zodpovězená otázka = 2 body, částečně zodpovězená (bez hrubší chyby) = 1 bod, zcela chybně nebo nezodpovězena = 0 bodů. Studenti vyplňovali identický vědomostní dotazník dvakrát, na začátku a při ukončení blokové výuky. Anonymní dotazník dostal každý student, který se účastnil pravidelné výuky, a po jeho vyplnění jej odevzdal (návratnost 94 %). Hodnotili jsme změny ve vědomostech studentů po absolvování výuky (N=134).

Druhý postojový dotazník, který studenti vyplňovali anonymně při zakončení blokové výuky, byl orientován na motivaci ke studiu a na postoj studentů k seniorské populaci. Tento dotazník stejný pro studenty všech tří výukových programů zjišťoval volně odpovědi na následující otázky:

- 1) Jaká byla Vaše motivace ke studiu?
- 2) Co u seniorů oceňujete?
- 3) Co Vám vadí na seniorech?
- 4) Splnila výuka Vaše očekávání?
- 5) Změnila výuka geriatрии Váš názor na seniorskou populaci?
- 6) Uveďte pozitivní a negativní zážitky z blokové stáže.

Dotazník byl hodnocen společně pro všechny tři výukové programy, celkem u 134 studentů.

VÝSLEDKY

Výsledky vědomostních testů studentů oboru lékařství

Ze skupiny 95 studentů medicíny byla před zahájením stáže procentuální úspěšnost u otázek z obecné gerontologie 65,4 %. Lepších výsledků – 77,9 % – dosáhli medici při zodpovídání otázek z geriatрии. I tak bylo však zarážející, že 2 studenti 4. ročníku měli z klinické problematiky méně než 50 % správných odpovědí. Po absolvování klinické výuky geriatрии se zvýšila úspěšnost v části gerontologické na 83,0 % a v části geriatrické na 92,1 % (tab. 1). Celkové zlepšení činilo 13,4 %.

Tab. 1. Zlepšení úspěšnosti studentů lékařství ve vědomostních testech po absolvování klinické výuky geriatрии

		Výsledky vstupních testů		výsledky výstupních testů		zlepšení	
gerontologie	počet bodů	15,7		19,82		+4,12	
	úspěšnost (%)	65,4 %		82,6 %		+17,2 %	
geriatrie	počet bodů	60,72		70,02		+9,3	
	úspěšnost (%)	79,9 %		92,13 %		+12,2 %	
celkem	počet bodů	76,41		89,84		+13,43	
	úspěšnost (%)	76,4 %		89,8 %		+13,4 %	

Cílem práce je zhodnotit efektivitu výuky gerontologie a geriatрии u studentů 1. LF UK a porovnat situaci v jednotlivých studijních programech: lékařství, bakalářském studium (BS) ergoterapie a bakalářském studium fyzioterapie.

SOUBOR A POUŽITÉ METODY

Abychom získali představu o vědomostech studentů z oblasti gerontologie a geriatрии a o jejich postojích k seniorské populaci, provedli jsme v akademickém roce 2004/2005 mezi mediky i studenty BS fyzioterapie a ergoterapie 1. LF UK v Praze dotazníkové šetření. Podrobnosti o rozsahu i obsahu výuky geriatрии v jednotlivých studijních programech jsou dostupné na webových stránkách 1. LF UK (10, 11). Šetření se zúčastnilo celkem 134 studentů, z toho

Výsledky vědomostních testů studentů BS fyzioterapie

U skupiny 16 studentů fyzioterapie byla v gerontologické části vstupního testu správně zodpovězena pouze necelá polovina otázek (úspěšnost 46,6 %). Po absolvování stáže došlo k výraznému zlepšení, úspěšnost byla 88,8 % a procento bodového zisku činilo 42 %; 5 studentů dosáhlo dokonce 100 % správných odpovědí. Podobně došlo ke zlepšení znalostí i v oblasti geriatрии, kde úspěšnost ve vstupním testu činila pouze 54,4 % a po ukončení stáže se zlepšila na 86 % (tab. 2).

Výsledky vědomostních testů studentů BS ergoterapie

U skupiny 23 studentů ergoterapie činila úspěšnost ve znalostech gerontologické problematiky před zahájením výuky 67,9 %. Také vědomosti z klinické geriatрии byly již před zahájením výuky uspo-

Tab. 2. Zlepšení úspěšnosti studentů fyzioterapie ve vědomostních testech po absolvování výuky geriatric

		Výsledky vstupních testů	výsledky výstupních testů	zlepšení
gerontologie	počet bodů	11,4	21,3	+10,9
	úspěšnost (%)	46,6 %	88,8 %	+42,2 %
geriatrie	počet bodů	41,4	65,2	+23,8
	úspěšnost (%)	54,4 %	85,8 %	+31,4 %
celkem	počet bodů	52,6	86,5	+33,9
	úspěšnost (%)	52,6 %	86,5 %	+33,9 %

kojivé s úspěšností 66,3 %, i když u 10 studentů úspěšnost zodpovězených otázek nedosáhla ani 50 %. Po ukončení stáže došlo ke zlepšení u všech studentů tak, že úspěšnost výstupních testů v části gerontologické byla 92 % a v části geriatrické 86 % (tab. 3).

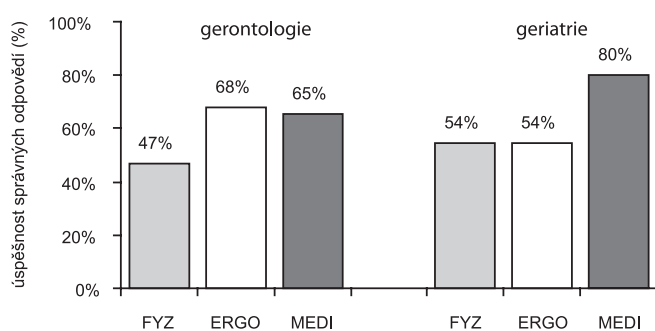
Porovnání výsledků mezi jednotlivými studijními programy znázorňují grafy 1–3.

U seniorů studenti nejvíce oceňovali životní zkušenosti (54,7 % studentů), moudrost (17,3 %), zájem o okolí (16 %), trpělivost, vůli a vitalitu (13,3 %), vyrovnanost (10,7 %), slušnost a upřímnost (9,3 %).

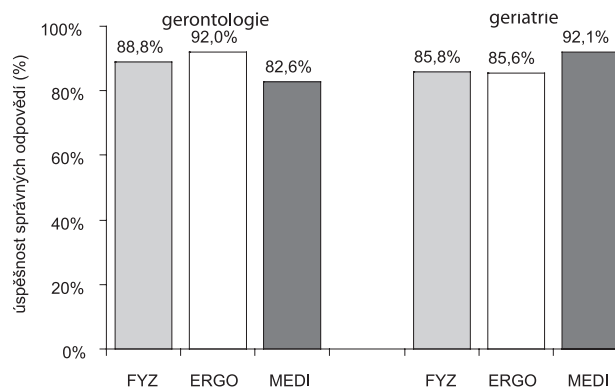
Na otázku „Co Vám vadí u seniorů nejvíce?“ uvedlo 21,3 % studentů konzervatismus, 18,7 % prosazování se na úkor druhých a bez-

Tab. 3. Zlepšení úspěšnosti studentů ergoterapie ve vědomostních testech po absolvování výuky geriatric

		Výsledky vstupních testů	výsledky výstupních testů	zlepšení
gerontologie	počet bodů	16,3	22,1	+5,8
	úspěšnost (%)	67,9 %	92,0 %	+24,1 %
geriatrie	počet bodů	50,4	65,0	+14,7
	úspěšnost (%)	66,3 %	85,6 %	+19,3 %
celkem	počet bodů	66,7	87,1	+20,4
	úspěšnost (%)	66,7 %	87,1 %	+20,4 %

**Graf 1.** Výsledek vstupního testu

FYZ – studenti bakalářského studia fyzioterapie, ERGO – studenti bakalářského studia ergoterapie, MEDI – studenti lékařství

**Graf 2.** Výsledek výstupního testu

FYZ – studenti bakalářského studia fyzioterapie, ERGO – studenti bakalářského studia ergoterapie, MEDI – studenti lékařství

Nejnižší znalosti ve vstupních testech jsme zjistili u studentů fyzioterapie, u nichž byl také největší prostor ke zlepšení. Studenti ergoterapie a lékařství měli lepší výsledky vstupních testů, a proto i při dosažení srovnatelné úspěšnosti na konci výuky dosáhli procentuálně menšího zlepšení.

Vyhodnocení postojového dotazníku

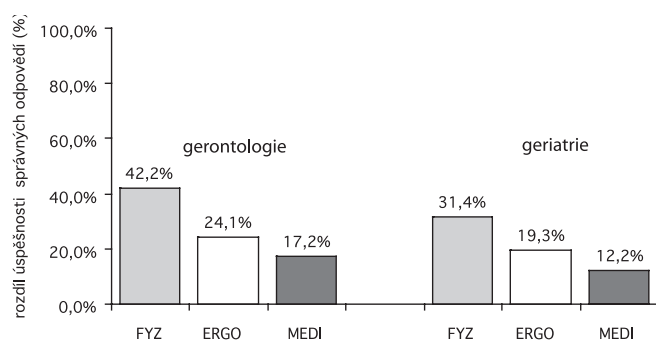
Skupinu tvořilo 134 (100 %) studentů, z toho 99 (73,9 %) žen a 35 (26,1 %) mužů. Šetření prováděného tímto dotazníkem se účastnili všichni studenti.

Na otázku, co je přivedlo ke studiu, udávalo nejvíce studentů (38,6 %) pomoc nemocným a dále v sestupném pořadí ve 33,3 % uvedli zájem o medicínu a přírodní vědy, v 18,8 % vliv rodičů, v 7,8 % prestiž povolání. Dva studenti (1,5 %) odpověděli, že je ovlivnil seriál Nemocnice na kraji města a Chicago Hope.

ohlednost v městské hromadné dopravě, 17,3 % pesimismus, 16 % studentů vadí kritika mladé generace a 16 % studentů vadí zanedbávání osobní hygieny, následují ztráta zájmu a motivace, netrpělivost, pomalost. Jedinému studentovi vadí, že se seniory je „hodně práce“.

Na otázku, zda výuka ovlivnila jejich názor na seniorskou populaci, odpovědělo kladně 22,4 % studentů, částečně ovlivnila u 44,8 % studentů a 32,8 % studentů nebylo výukou ve svém názoru na seniory ovlivněno.

Celkové hodnocení výuky studenty bylo velmi pozitivní. U 79,0 % studentů splnila výuka jejich očekávání, částečně splnila očekávání u 19,4 % studentů. Pouze dva studenti (1,6 %) odpověděli negativně. Ze všech dotázaných studentů uvedlo 60 % pozitivní zážitek z blokové stáže na klinice.



Graf 3. Zlepšení na konci výuky
FYZ – studenti bakalářského studia fyzioterapie, ERGO – studenti bakalářského studia ergoterapie, MEDI – studenti lékařství

Nejvíce studenti ocenili možnost navázat dobrý kontakt s pacienty, možnost vyšetřovat a pečovat o pacienty individuálně (každý student měl po celou dobu stáže „svého“ pacienta), dobrý vztah personálu kliniky k pacientům a vstřícný a otevřený přístup pedagogů. Citují některé odpovědi: „Pozitivní zážitek? Rozhovor se zlatou, milou pacientkou“; „Moje pacientka byla milá babička, na kterou budu dlouho vzpomínat.“

Naopak negativně na ně zapůsobil vztah některých rodin ke svým starým členům a problémy při potřebě trvalého umístění pacienta v ústavní péči.

DISKUZE

V současnosti není pochyb o tom, že absolventi lékařských fakult by během svého studia měli získat základní znalosti a dovednosti jak z obecné a sociální gerontologie, tak v řešení klinických problémů geriatrických pacientů. Potvrdili jsme oprávněnost výuky geriatry jako samostatného předmětu, neboť studenti všech studijních programů vykazovali ve vstupních vědomostních testech závažné neznalosti. Zcela podprůměrné byly znalosti především u skupiny studentů fyzioterapie, která nedosáhla v gerontologické části vstupního vědomostního testu ani 50 % úspěšnosti. Nedostatečné znalosti byly u studentů lékařství především z obecné gerontologie. Relativně příznivá byla situace u ergoterapeutů, u nichž je v průběhu studia kladen důraz na dysabilitu, funkční hodnocení a sociálně-zdravotní problematiku nemocných. Tyto výsledky svědčí o nedostatečném zařazení problematiky obecné gerontologie do preklinických předmětů a podporují dále oprávněnost samostatné výuky oboru. Lze jen doporučit, aby gerontologickým aspektům byla věnována pozornost již v preklinické části studia na lékařských fakultách. Jako velmi pozitivní hodnotíme zlepšení znalostí geriatrické problematiky u všech studijních programů a dosažení více než 85% úspěšnosti odpovědí po absolvování klinické výuky. Navíc se ukazuje, že většině studentů možnost navázání osobního kontaktu se starými nemocnými přinesla řadu pozitivních prožitků a u části z nich tato setkání spolu se získáním nových znalostí a prohloubením komunikačních i dalších klinických dovedností přispělo ke změně pohledu na seniorskou populaci.

Již v úvodu tohoto sdělení jsme citovali ředitele Národního zdravotního ústavu USA R.N. Butlera, který od 80. let minulého století upozorňoval na nezbytnost uceleného, cílevědomého pregraduálního vzdělávání v geriatry (6). V evropském regionu byly požadavky na vzdělávání studentů lékařských fakult a na obsah kurikula podrobně zpracovány mezinárodní pracovní skupinou odborníků – geriatrů a publikovány pod názvem „Deklarace Evropské akademie nadace Yuste“ v roce 1998 a dále doplněny v roce 2004. Za Českou republiku se jednání zúčastnila a o výsledcích referovala prof. Eva Topinko-

vá (12). Deklarace definuje minimální požadavky na rozsah i obsah výuky geriatry jako samostatného předmětu a zdůrazňuje i nutnost integrovaného přístupu ve výuce gerontologie a geriatry v dalších předmětech. Dále specifikuje požadavky na znalosti a dovednosti absolventa studia lékařství, které vycházejí z doporučení mezinárodních i národních odborných geriatrických společností (12–15).

Česká republika patří mezi země, kde pregraduální výuka geriatry probíhala již od 90. let minulého století, avšak prosazení požadavku na samostatnou výuku geriatry naráží na řadu problémů. V současnosti je pojetí, rozsah, personální i materiální zajištění výuky geriatry na jednotlivých lékařských fakultách velmi rozdílné. Na některých lékařských fakultách se výuka týká především bakalářských a magisterských studijních programů především ošetřovatelství a do studia lékařství je zařazena jen omezeně či vůbec. Jiné fakulty zdůrazňují více sociální či humanitní aspekt s nedostatečnou výukou klinické geriatry. Na 1. LF UK je snaha propojit jednotlivé aspekty a navazuje na dlouholetou tradici a zkušenosti s výukou geriatry, která od 70. let probíhala na Katedře geriatry IPVZ a III. interní klinice, od 90. let na Geriatrickém oddělení. Od roku 1992 garantuje výuku Katedra geriatry 1. LF UK, která od roku 2000 získala statut kliniky. Hlavním pedagogickým cílem Geriatrické kliniky je výuka oboru v celé jeho šíři (11). Klinika je členem mezinárodního konsorcia evropského vzdělávacího programu „European Masters Studies in Gerontology“ (16).

Po naší sondě do vědomostí studentů na 1. LF UK nelze než souhlasit s doporučením mezinárodní skupiny odborníků, že základem gerontologického a geriatrického poznání studentů by měly být informace integrované cílevědomě do výuky jednotlivých teoretických i klinických oborů. V samostatném uceleném bloku klinicky orientované výuky geriatry zařazené do vyššího ročníku studia se studenti seznámí podrobněji se zvláštnostmi onemocnění ve stáří, specifiky vyšetřování, léčení, ale i prevencí a účelnosti klinických postupů (7, 15). Důraz musí být kladen na klinickou praxi u lůžka, diferenciaci diagnostiku nejčastějších onemocnění v seniu, rozvoj komunikačních dovedností a schopnost studentů pracovat eventuálně i vést interdisciplinární tým. Celkově lze hodnotit současné zkušenosti studentů s výukou gerontologie a geriatry na 1. LF UK v Praze za pozitivní a obsahovou náplň stáží za velmi dobrou. Ze 134 sledovaných studentů bylo 79 % s výukou spokojeno bez výhrad a dalších 19,4 % studentů s drobnými připomínkami. Podle připomínek studentů jsme pro tento akademický rok upravili rozsah některých přednášek, rozšířili jsme informace z oblasti sociální péče o seniory a o legislativu a snažíme se ještě více času poskytnout studentům pro práci u lůžka pacienta. V akademickém roce 2005/2006 klinika zavedla klinické semináře z geriatry jako povinně volitelný předmět pro studenty V. a VI. ročníku oboru lékařství (11).

To, že výuka směřuje pravděpodobně správným směrem, svědčí i odpověď v anonymním postojovém dotazníku na otázku č. 5, kdy 67,2 % studentů z celkového počtu 134 přiznalo, že výuka změnila jejich názor na seniorskou populaci.

Domníváme se, že další zkvalitnění výuky přispěje k lepšímu uplatnění absolventů naší fakulty v České republice i v zemích EU. Nejvíce však prospějeme našim seniorům, a tím i sobě, protože současná generace studentů bude v příštích letech pečovat o nás.

LITERATURA

1. **Scherl, H.:** Increasing life expectancy-the big social issue of the 21st century. Z. Gerontol. Geriat., 2003, 36, s. 95-103.
2. **Buttler, G.:** Increasing life expectancy-what are the promises of demography? Z. Gerontol. Geriat., 2003, 36, s. 90-94.
3. **Seitz, M.:** A long life-a wish and its limits. Aging with dignity and meaning. Z. Gerontol. Geriat., 2003, 36, s. 104-109.

4. **Böhmer, F.** Zukunft des Alters-Bilanz am Ausgang des 20. Jahrhunderts. *Geriatrics*, 1996, 2, s. 16-23.
5. Zdravotnická ročenka České republiky 2004. Praha, Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2005, s. 13-18.
6. **Butler, R. N.**: Public Interest report No 27: The need for teaching geriatric medicine. *Int. J. Aging. Hum. Dev.*, 1978, 79, s. 287-289.
7. **Topinková, E.**: Geriatrie pro praxi. Praha, Galén, 2005, s. XVII.
8. **Topinková, E., Neuwirth, J., Přehnal, J.**: Vzdělávání v geriatrii jako imperativ výchovy lékařů. *ZN, Lékařské listy*, 2001, 9, s. 6-8.
9. **Topinková, E., Neuwirth, J.**: Třicet let postgraduálního vzdělávání v gerontologii a geriatrii v České republice. *Česká geriatrická revue*, 2004, 2, s. 6-12.
10. Seznam přednášek, 1. LF UK v Praze 2005/2006, s. 41-78.
11. www.lf1.cuni.cz
12. **Topinková, E.**: Doporučení pro pregraduální vzdělávání lékařů v geriatrii v Evropě. Závěry pracovní skupiny Evropské akademie nadace Yuste, 2004. *Česká geriatrická revue*, 2005, 3, s. 34-38.
13. British Geriatrics Society Compendium: Core Content of Undergraduate Curriculum in Elderly Care Medicine. British Geriatrics Society 1996, Doc.
14. **Barry, P. P.**: Geriatric Clinical Training in Medical Schools. *Am. J. Med.*, 1994, 97 (Suppl. 4A), s. 8-9.
15. Advisory Committee on Medical Training. Report and Recommendations on Undergraduate Medical Education Document III/F/5127/3/92 Brussels: Commission of the European Communities 1992.
16. www.EUMAG.org

VÝZNAM INFORMAČNÍCH A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ (ICT) PRO EKONOMIKU ZDRAVOTNICTVÍ

U příležitosti Dne veřejného sektoru v oblasti školství a zdravotnictví, který je součástí programu veletrhu INVEX v Brně, proběhne panelová diskuse s názvem eHealth.

Hlavním tématem akce je význam informačních a komunikačních technologií (ICT) pro ekonomiku zdravotnictví na národní i regionálních úrovních, problematika elektronických zdravotních záznamů a psychologické i organizační překážky v zavádění těchto technologií.

Diskutovat se bude o elektronických identifikátorech pacienta, elektronické zdravotní dokumentaci, elektronické preskripci, internetovém přístupu ke zdravotním informacím, zabezpečení dat, interoperabilitě usnadňující mobilitu občanů a dalších aktuálních bodech.

Diskuze se zúčastní zástupci MZ ČR a Evropského parlamentu, reprezentanti regionální samosprávy a zdravotních pojišťoven, promluví zde odborníci z velkých nemocnic i menších praxí.

Součástí diskuze bude prezentace zkušeností s existujícími projekty a představení technologických platforem pro zdravotnické informační systémy.

Panelovou diskuzi pořádají Veletrhy Brno, a. s., a odborný měsíčník Sdělovací technika. Vstup pro zájemce je volný, podmíněný pouze registrací na www.stech.cz

Panelová diskuze eHealth se koná dne 12. října 2006 od 10 hodin v sále II Business centra, Výstaviště Brno, pavilon E.

PŮVODNÍ PRÁCE

Tuberkulóza v České republice v roce 2005

Homolka J., Krejbich F., ¹Holub J.*I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí 1. LF UK a VFN, Praha**¹Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky*

ABSTRAKT

Východisko. V roce 2005 bylo hlášeno do Registru tuberkulózy celkem 1007 nových tuberkulóz (TB) všech forem a lokalizací.

Metody a výsledky. Z nich bylo 838 TB plic, definitivních případů TB plic 586 a mikroskopicky pozitivních 326 případů. Proti roku 2004 poklesl počet všech notifikovaných případů TB. U definitivních a mikroskopicky pozitivních TB plic ale došlo k nevýznamnému nárůstu. Celkový počet případů TB všech forem a lokalizací poprvé v České republice poklesl pod 10/100 000 obyvatel. Byl tak potvrzen trend poklesu počtu notifikovaných případů TB začínající v roce 1998. Účinnost antituberkulotické léčby přesáhla v České republice 80 %, 71,2 % nemocných přišlo za lékařem pro potíže. Počet aktivně vyhledaných onemocnění klesl pod 15 %.

Závěry. Další opatření kontroly TB je nutné cílit na aktivní vyhledávání případů TB v rizikových skupinách. Česká republika patří do skupiny evropských zemí s příznivou situací v TB a její účinnou kontrolou.

Klíčová slova: tuberkulóza, epidemiologie, léčba, rezistence.

ABSTRACT

Homolka J., Krejbich F., Holub J.: Tuberculosis in the Czech Republic in 2005

Background. The number of notified TB cases decreased in the year 2005, when 1007 new TB cases and relapses were reported (9.9/100 000 inhabitants).

Methods and Results. 838 cases were pulmonary TB (8.2/100 000) and from them 586 were definite pulmonary cases (5.7/100 000). The decreasing trend in TB incidence reported since 1998 has continued. The treatment of definite pulmonary cases notified in 2004 and evaluated in 2005 was effective. Treatment success was in 80.7 % of cases, but failures and interrupted treatment were only 2.5 % of cases. Only 14.7 % new cases of pulmonary TB were found by active case-finding.

Conclusions. Next targets of TB control must be an active case-finding in high-risk groups and monitoring latent TB infection.

Key words: tuberculosis, epidemiology, treatment, resistance.

Ho.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 738–742.

Česká republika patří mezi země s účinnou kontrolou tuberkulózy (TB) a její příznivou situací. V posledním roce, který byl zhodnocen na mezinárodní úrovni, byla v České republice relativní notifikace TB onemocnění o téměř dvacet procent nižší, než byl průměr zemí EU a v letech 1998 až 2002 byl v České republice zaznamenán druhý nejvyšší pokles nemocnosti na TB ze zemí nynější EU (1). Je to výsledkem práce všech lékařů zabývajících se diagnostikou a léčbou TB. Celosvětově se však stále nedaří dostat tuto chorobu pod kontrolu. V Evropě je situace v TB závažná především v zemích bývalého SSSR a v Rumunsku (2).

Moderní kontrola TB, doporučovaná Světovou zdravotnickou organizací (SZO) a skupinou EUROTB při EU, je založena na monitorování situace v TB, ve sledování účinnosti antituberkulotické léčby a monitorování rezistence tuberkulózních kmenů na antituberkulotika. Tyto tři součásti vytváří celkový obraz o situaci v TB včetně úspěšnosti její kontroly.

Proto jsme v roce 2005 analyzovali situaci v TB podle počtu TB onemocnění v tomto roce notifikovaných, úspěšnost kontroly TB podle výsledků léčby (úbytku zdrojů TB) nemocných TB hlášených

v roce 2004. Výskyt onemocnění způsobených kmeny TB bacilů rezistentních na antituberkulotika zjištěné u nemocných hlášených v roce 2005 bude předmětem dalšího sdělení.

Údaje uvádíme podle definic SZO (TB plic, TB mimoplicní).

SOUBOR ÚDAJŮ A POUŽITÉ METODY

Pro zpracování údajů o TB v roce 2005 byly použity výstupní sestavy z Registru TB nemocných (Registr TB), který je veden Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS). Do registru jsou hlášena všechna nově zjištěná onemocnění TB ošetřujícími lékaři prostřednictvím *Povinných hlášení TB a ostatních mykobakterií*. Účinnost antituberkulotické (AT) léčby byla zhodnocena podle kontrolních hlášení nemocných s definitivní TB plic, kteří byli zjištěni v roce 2004 a hodnoceni po 12 měsících prostřednictvím *Kontrolních hlášení TB a ostatních mykobakterií*.

Statistické hodnocení bylo provedeno χ^2 testem, v případě malých počtů s Yatesovou korekcí, při hodnocení dlouhodobých trendů bylo použito metody nejmenších čtverců. Za statisticky významnou je považována hladina spolehlivosti 99 % a vyšší ($p \leq 0,01$).

VÝSLEDKY

Hodnocení situace v TB a jejího vývoje

V roce 2005 bylo zjištěno 1007 případů TB, z nich bylo 838 TB plic a 169 onemocnění TB bylo mimoplicních. Z TB plic byl u 586 prokázán kultivací původce onemocnění – tuberkulózní bacily (definitivní TB plic) včetně 326 mikroskopicky pozitivních, tj. silných zdrojů infekce. Podíl bakteriologicky ověřených TB plic dosáhl 70 %, což je v posledních osmi letech nejvíce.

V relativních počtech vztahených na 100 000 obyvatel klesl počet hlášených TB všech forem a lokalizací poprvé pod 10 na 9,9/100 000, z nich bylo 8,2/100 000 TB plic, 5,7/100 000 definitivních TB plic a z nich 3,2/100 000 mikroskopicky pozitivních – nejzávažnějších zdrojů infekce (tab. 1). V porovnání s rokem 2004 došlo k poklesu u tuberkulózy celkem a zvláště u bakteriologicky neověřené TB plic. Naopak počet definitivních TB plic stagnoval a v případě mikroskopicky pozitivních TB plic byl dokonce zaznamenán mírný vzestup. Počet hlášených všech TB onemocnění poklesl o 4,7 % a nedosáhl statistické významnosti ($p=0,28$), počet TB plic poklesl o 2,7 % a též nedosáhl statistické významnosti ($p=0,59$). Definitivních TB onemocnění plic bylo v roce 2005 hlášeno o 2 případy více než v roce 2004. Počet mikroskopicky pozitivních stoupl o 11 onemocnění, což představuje 3,5 % avšak tento vzestup není statisticky významný ($p=0,70$). Počet hlášených mimoplicních TB klesl o 13,8 %, ale ani v tomto případě nebylo dosaženo statis-

tické významnosti ($p=0,17$). Podstatné je, že v případě trendů je statisticky významně ($p\leq 0,0001$) klesající trend v posledních osmi letech u všech sledovaných kategorií, kromě TB mimoplicní (graf 1). Pokud však porovnáme poslední 4 roky dochází v případě mikroskopicky pozitivní TB ke stagnaci ($p=0,35$). U ostatních forem TB klesající trend pokračoval i v posledních 4 letech.

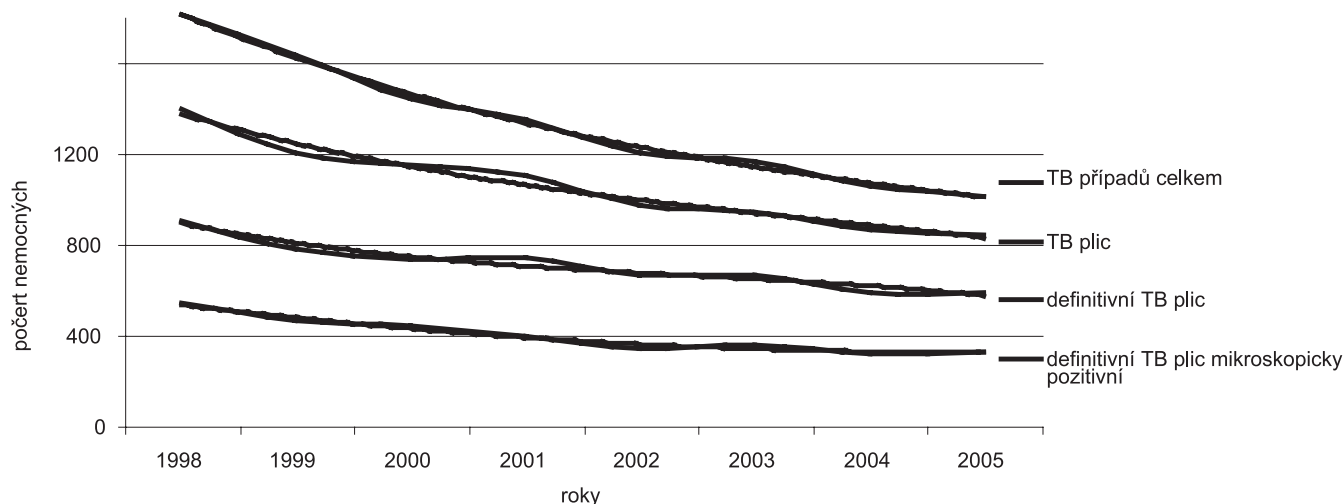
Z celkového počtu 1007 hlášených bylo 642 mužů (63,8 %) a 365 žen (36,2 %). Poměr mužů a žen se v porovnání s předchozími lety se významně nezměnil. V případě mikroskopicky pozitivních TB bylo vyšší zastoupení mužů (76,7 %) než žen (23,3 %). To je způsobeno tím, že 42 % nemocných mikroskopicky pozitivních mužů pochází ze skupin obyvatel s vyšším rizikem pro TB – alkoholiků, toxikomanů, bezdomovců a osaměle žijících, kteří nejsou v dosahu zdravotnických služeb a vyhledávají lékaře až s pokročilou rozpadovou plicní TB. Z mikroskopicky pozitivních žen nemocných TB pochází z rizikových skupin jen 17 % nemocných.

Z celkového počtu 1007 hlášených případů TB bylo dle anamnézy v minulosti pro TB léčeno celkem 100 osob (9,9 %), z toho 34 (3,4 %) v posledních 3 letech (recidiva TB dle u nás dosud platné vyhlášky).

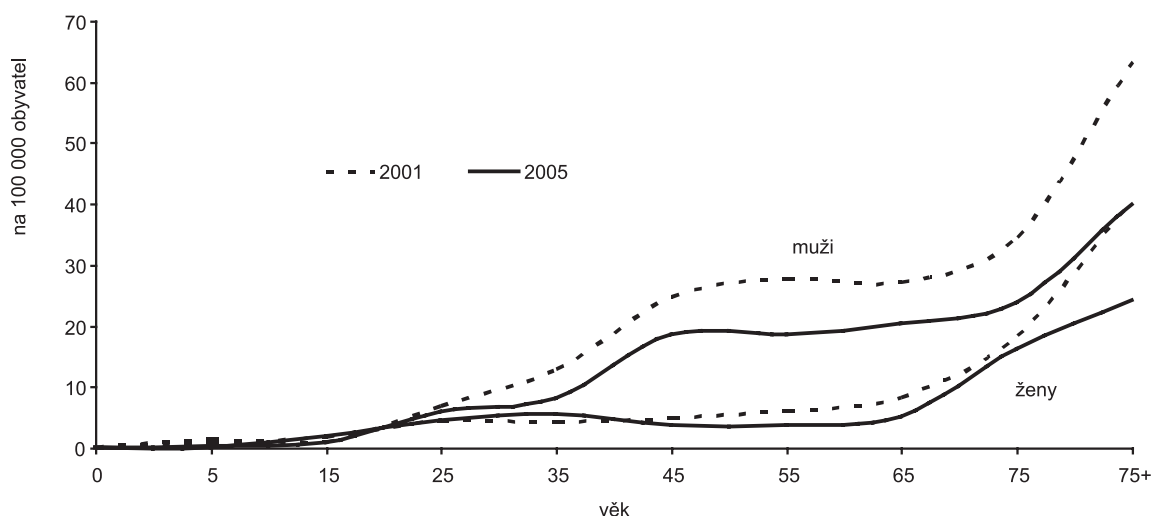
Věkové rozložení případů TB plic v roce 2005 je uvedeno v grafu 2. Pro posouzení změn věkového složení TB nemocných v delším časovém období je porovnáváme s rokem 2001. Podobně jako v předchozích letech byla TB plic zjišťována převážně u starých

Tab. 1. Počet hlášených případů TB v ČR v letech 1998–2005

a) Absolutní počty	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
případů TB	1 805	1 631	1 442	1 350	1 200	1 162	1 057	1 007
TB plic	1 389	1 197	1 144	1 102	972	942	861	838
z toho								
definitivní TB	903	778	732	740	658	660	584	586
mikroskopicky pozitivní	535	461	436	395	338	355	315	326
TB ostatních orgánů	270	262	198	165	163	220	196	169
b) Relativní počty (na 100 000 obyvatel)	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
případů TB	17,5	15,7	14,1	13,1	11,8	11,4	10,3	9,9
TB plic	13,5	11,6	11,1	10,7	9,6	9,2	8,4	8,2
definitivní TB plic	8,8	7,6	7,1	7,2	6,4	6,5	5,7	5,7
z nich								
mikroskopicky pozitivní	5,2	4,5	4,2	3,9	3,2	3,5	3,1	3,2



Graf 1. Trendy počtu hlášených onemocnění TB (nová onemocnění a recidivy) v České republice v letech 1998–2005



Graf 2. Nově hlášená onemocnění TB plic (nová onemocnění a recidivy) v České republice v letech 2001 a 2005 podle pohlaví a věku

Tab. 2. Hlášené případy TB v České republice dle krajů v letech 2002–2005

Kraj	2002		2003		2004		2005	
	absol.	relat.*	absol.	absol.	relat.*	relat.*	absol.	relat.*
Praha	187	16,1	194	16,7	152	13,0	122	10,4
Středočeský	117	10,4	116	10,3	116	10,2	120	10,5
Jihočeský	49	7,9	41	6,6	44	7,1	42	6,7
Plzeňský	80	13,9	68	12,4	49	8,9	59	10,7
Karlovarský	42	12,1	50	16,4	43	14,1	46	15,1
Ústecký	122	14,9	100	12,2	107	14,0	81	9,9
Liberecký	47	11,0	42	9,8	30	7,0	26	6,1
Královehradecký	54	9,8	56	10,2	53	9,7	50	9,1
Pardubický	52	10,3	48	9,5	51	10,1	56	11,1
Vysočina	40	7,8	40	7,7	36	6,9	29	5,7
Jihomoravský	127	11,3	124	11,1	127	11,3	131	11,6
Olomoucký	51	8,0	50	7,9	44	6,9	44	6,9
Zlínský	41	6,9	65	11,0	64	10,8	58	9,9
Moravskoslezský	191	15,1	168	13,3	141	11,2	143	11,4
Česká republika	1200	11,8	1162	11,4	1057	10,3	1007	9,9

*na 100 000 obyvatel

Tab. 3. Způsob zjištění nových dříve neléčených případů TB dýchacího ústrojí

Způsob zjištění	2001		2002		2003		2004		2005	
	počet	%	počet	%	počet	%	počet	%	počet	%
pasivně	705	67,1	705	67,1	702	73,0	629	69,2	616	71,2
aktivně	200	19,0	200	19,0	147	15,3	145	16,0	127	14,7
pitvou	62	5,9	62	5,9	58	6,0	56	6,2	55	6,4
jinak	84	8,0	84	8,0	54	5,6	79	8,7	67	7,7
celkem	1051	100	1051	100	961	100	909	100	865	100

Tab. 4. Porovnání výsledků antituberkulotické léčby u dospělých nemocných s novou dříve neléčenou definitivní TB plic zjištěných v letech 2002, 2003 a 2004 a hodnocených za rok po notifikaci

Výsledek léčby	rok, ve kterém byl hodnocen výsledek léčby					
	2002 počet	2003 %	2004 počet	2004 %	počet	%
hodnoceno	653	100	557	100	476	100
léčba úspěšně ukončena	463	70,9	427	76,7	384	80,7
léčba selhala	3	0,5	2	0,4	3	0,6
léčba přerušena	11	1,7	9	1,6	9	1,9
zemřeli na TB	31	4,7	21	3,8	19	4,0
zemřeli na jiné onemocnění	79	12,1	43	7,7	45	9,4
odstěhovali se	24	3,7	16	2,9	5	1,1
chybí informace	42	6,4	39	7,0	11	2,3

osob. Vzhledem k výrazně lepší se situaci TB v posledních 40 letech, a tím i snížení rizika infekce, počet TB nemocných v nejvyšších věkových kategoriích klesá. Zatímco křivka věkového složení u žen kromě snížení nemocnosti na TB v nejvyšších věkových kategoriích se v podstatě nemění, u mužů dochází k výraznému poklesu, kromě věkové kategorie 45–60 let. V této věkové skupině se na nemocnosti na TB ve 42 % podílejí nemocní z rizikových skupin bezdomovců, drogově závislých, osob v nápravných zařízeních a cizinců. Počet nových onemocnění TB u osob mladších 20 let byl nízký.

Rozdělení počtu hlášených TB podle regionů České republiky je v uvedené tabulce 2. Je patrné nehomogenní rozložení nemocných na území České republiky. Vyšší počet nemocných TB byl hlášen z Karlovarska, Jižní Moravy a Moravsko-slezska. V Karlových Varech hráli důležitou roli v nemocnosti na TB cizinci, kteří se v tomto kraji na nemocnosti podíleli 24 %. Z cizinců byla více než polovina TB nemocných z Mongolska. Z celkového počtu 1007 TB případů bylo 130 osob narozených mimo Českou republiku (13 % cizinců). Tento počet se proti roku 2004 významněji neliší. Jako země narození byla u 38 uvedena Ukrajina, u 21 Vietnam, 16 bylo Slováků a 13 Mongolů. Převážná většina (60 %) byli muži mladší 60 let a významně se podíleli na nemocnosti u mužů v produktivním věku 20–60 let. Odpovídá to předpokladu, že právě tyto osoby jsou ekonomičtí imigranti, hledající u nás pracovní uplatnění.

V roce 2005 zemřelo celkem 218 osob hlášených jako případ TB a u 56 z nich je uvedena jako příčina úmrtí TB, 162 osob zemřelo na jiné onemocnění. Úmrtnost na TB představuje 0,5 na 100 000 obyvatel. V 75 % úmrtí osob hlášených jako případ TB bylo starších 60 let. Tito jedinci většinou měli závažné přidružené choroby a pocházeli z rizikových skupin. Nemladším zemřelým byl 30letý Ukrajinec, bezdomovec, u něhož byla diagnóza TB stanovena až při pitvě.

Z 1007 TB nemocných byli jen dva HIV pozitivní. Miliární TB mělo v roce 27 nemocných a bazilární meningitidu pouze jeden nemocný.

Výtěžnost různých způsobů zjišťování TB odpovídala i v roce 2005 zkušenostem z minulých let (tab. 3) – 71,2 % nemocných s TB dýchacího ústrojí vyhledalo lékaře samo pro potíže (pasivní způsob vyhledávání), 14,7 % případů TB dýchacího ústrojí bylo zjištěno aktivním vyhledáváním (vyšetřování kontaktů a rizikových skupin). U 55 nemocných byla TB zjištěna až při pitvě, většinou však jako vedlejší nález při jiném základním onemocnění, na které dotyční zemřeli. Tyto výsledky odpovídají doporučením Světové zdravotnické organizace – cílit aktivní vyhledávání TB na skupiny obyvatel s vysokým rizikem onemocnět TB, statisticky významně klesající podíl aktivně vyhledaných TB nemocných ($p=0,015$) by ale mohl znamenat klesající efektivitu tohoto způsobu vyhledávání. V Praze bylo vyšetřením rizikových skupin v roce 2005 zjištěno pouze jedno TB onemocnění dýchacího ústrojí, v Jihomoravském a Moravskoslezském kraji bylo kontrolou rizikových skupin zjištěno 22 TB onemocnění dýchacího ústrojí (téměř 20 % TB onemocnění dýchacího ústrojí).

Hodnocení výsledků léčby u dospělých dříve neléčených nemocných s definitivní TB plic zjištěných v roce 2004

Výsledky léčby jsou hodnoceny vždy u TB plic hlášených v předchozím roce. V roce 2004 byla hodnocena léčba u 476 dospělých nemocných s definitivní nově zjištěnou, dříve neléčenou TB plic (tab. 4). Úspěšně bylo léčeno 80,7 % onemocnění. Procenta doporučená SZO (více než 85 %) (2) nebylo dosaženo, přičemž hlavní překážkou byl vysoký počet zemřelých buď před, nebo v průběhu antituberkulotické léčby, většinou na netuberkulózní onemocnění. Selhání léčby bylo jen u ojedinelých případů. Zlepšení proti roku 2003 bylo dosaženo snížením počtu těch u kterých chyběla informace.

DISKUZE

Zpráva o vývoji epidemiologické situace TB obsahuje jak hodnocení počtu hlášených TB onemocnění a trendů jeho vývoje, tak hodnocení výsledků léčby. Aby bylo možno porovnat epidemiologickou situaci a kontrolní opatření proti TB, byly použity definice doporučené Světovou zdravotnickou organizací. TB je nejen medicínský, ale i veřejně zdravotní problém. Nemocné je třeba nejen diagnostikovat a léčit, ale i zajistit jejich včasné vyhledání a zabránit přenosu infekce. V roce 2005 byl oproti roku 2004 zaznamenán pokles počtu notifikovaných případů TB a poprvé pod 10/100 000 obyvatel. Vzhledem k malým počtům nebyla prokázána statistická významnost poklesu, ale dlouhodobý pokles jejich trendu od roku 1998 je jednoznačný a významný a znamená postupné snižování zdrojů TB v populaci. Relativní počet definitivních nových případů TB byl opět významně nižší než 10 onemocnění na 100 000 obyvatel za rok, což je obecně považováno za známku příznivé situace TB v dané lokalitě. V případech nejzávažnějších zdrojů infekce – mikroskopicky pozitivních TB však došlo k nevýznamnému vzestupu a v posledních 4 letech jejich počty stagnují.

Častěji onemocněli muži i ženy vyššího věku starší 65 let, většinou infikovaní před mnoha lety. Tato věková struktura je charakteristická pro země s příznivou situací TB a jejím příznivým vývojem. Vzhledem ke snižujícímu se riziku infekce klesá i TB nemocnost v nejvyšších věkových kategoriích. U mužů mezi 45–60 lety tvoří u TB plic významný podíl osoby pocházející z rizikových skupin bezdomovců, drogově závislých a osob narozených v cizině. Do těchto skupin by měla být cílena opatření dohledu a kontroly TB, a to nejenom vyhledávání, ale i ochrana osob, které s nimi přicházejí do kontaktu a objektivní kvantifikace ročního rizika infekce (3).

Při vyhledávání nových TB onemocnění v posledních letech převažují pasivní metody u nemocných s obtížemi. Je tak zjištěno 70 % onemocnění TB. Zbytek je zjišťován aktivním vyhledáváním – při cíleném vyšetřování rizikových skupin a osob v kontaktu s TB nemocným. Vyhledávání TB případů pro obtíže je v současné době ekonomicky nejvýhodnější metodou pro zjišťování neznámých případů TB v obecné populaci (3, 4). Otázkou zůstává, zda pokles počtu aktivně vyhledaných neznamená snížení účinnosti aktivních opatření v rizikových skupinách.

V roce 2005 došlo v České republice k dalšímu zlepšení epidemiologické situace TB. Tento trend byl nastolen v roce 1998, kdy byla stagnace nahrazena klesajícím trendem. Tento pokles lze dát do souvislosti se zlepšující se léčbou a její soustavnou analýzou od roku 1998. Účinná AT léčba je neúčinnější metodou metody kontroly tuberkulózy schopnou přerušit řetězec přenosu tuberkulózních bacilů (4). Hodnocení léčby metodou čtvrtletních kohortových analýz zavedené u nás v roce 1998 znamenalo zintenzivnění dohledu nad úrovní léčby (5). V roce 2005 byla zhodnocena léčba nemocných hlášených v roce 2004. Léčebných úspěšných výsledků bylo dosaženo v 80 %, selhání bylo méně než u 1 % a přerušeni léčby u méně než 2 %. Nebylo sice dosaženo úspěchu v 85 % dříve neléčených definitivních případů TB plic, jak doporučuje SZO (6), ale to je způsobeno vysokým věkem a přidruženými chorobami části nemocných, kteří umírají z jiných příčin než na TB. Tato úmrtí nelze antituberkulotickou léčbou ovlivnit. K přesnějšímu určení vlivu věku na výsledky léčby TB analyzujeme tato úmrtí stratifikovaně dle věku. K obdobným závěrům došli i ve Švýcarsku (7). Vzhledem k počtu nemocných, u kterých chybí informace, bude třeba dbát na jejich dohledání, zvláště u osob narozených v cizině a žádajících o azyl. Je otázkou času, kdy v rámci spolupráce v EU budou tyto nemocní předáváni do států, ze kterých odešli.

Příznivý vývoj situace TB pozorovaný v České republice od roku 1998 potvrdil, že údaje o počtu notifikovaných TB onemocnění zobrazují se vši pravděpodobností skutečnou situaci TB a možnost chyb při notifikaci je malá. Porovnání sledovaných údajů s obdob-

nými ukazateli z předchozích let dokazuje, že nedošlo ke zřejmému výpadku při notifikaci TB. V neposlední řadě pro zlepšující se situaci v TB svědčí i fakt, že SZO přeřadila Českou republiku ze skupiny států centrální Evropy do skupiny zemí, kam jsou kromě nás řazeny evropské země s nejpříznivější situací v TB a její nejučinnější kontrolou jako je Holandsko, Velká Británie, Německo, Švédsko a Dánsko. Česká republika je již od roku 1995 řazena mezi země, v nichž se skutečný počet notifikovaných TB případů neodlišuje od odhadu tohoto počtu, který provádí SZO na základě statistické a epidemiologické analýzy.

ZÁVĚR

V roce 2005 bylo dosaženo poklesu všech notifikovaných případů TB, tak i TB plic. Poprvé bylo v České republice hlášeno méně než 10 TB onemocnění na 100 000 obyvatel. V případě mikroskopicky pozitivních TB nemocných došlo k nevýznamnému vzestupu počtu případů. Bylo potvrzeno, že data hlášená do registru jsou validní a odpovídající míře úplnosti. Účinná antituberkulotická léčba přispěla k likvidaci známých zdrojů TB infekce. Snížením počtu zdrojů TB se vytvořily předpoklady ke sledování šíření TB infekce, a následné léčbě latentní TB infekce (chemoprophylaxe), což bude znamenat další kvalitativní posun. Lze předpokládat, že sledování šíření latentní TB infekce bude v budoucnosti jedna z cest, které povedou k dalšímu zlepšování situace v TB u nás.

Zkratky

- AT – antituberkulotický
 TB – tuberkulóza
 SZO – Světová zdravotnická organizace
 ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR

LITERATURA

1. WHO Regional Office for Europe: Strategy to control tuberculosis in the WHO European Region, Copenhagen, 2000, s. 1-54.
2. **Veen, J., Raviglione, M. C., Rieder, H. L.:** Standardised treatment outcome monitoring in Europe. Recommendation of WHO and IUATLD Working Group. Third European Workshop on Tuberculosis Control in Low Prevalence Countries, Noordwijk, Netherlands, 15-20 June 1997, Eur. Respir. J., 1998, 12, s. 1-54.
3. **Homolka, J., Krejbič, F., Mazánková, V.:** Tuberkulóza v České republice v roce 2003, Čas. Lék. čes., 2004, 143, s. 594-597.
4. **Davidson, B. L.:** A controlled comparison of directly observed therapy vs self-administrated therapy for active tuberculosis in the urban United States. Chest, 1998, 114, s. 1239-1243.
5. **Trnka, L., Daňková, D., Krejbič, F.:** Is quarterly cohort analysis useful for assessing treatment outcomes in a low incidence country? Int. J. Tuberc. Lung Dis., 2001, 5, s. 250-256.
6. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. Geneva, WHO, 1997, s. 1-77.
7. **Zellweger, J. P., Coulon, P.:** Outcome of patients treated for tuberculosis in Vaud Country, Switzerland, Int. J. Tuberc. Lung. Dis., 1998, 2, s. 372-377.

Cetuximab a radioterapie karcinomu hlavy a krku

Článek prezentuje výsledky mezinárodní randomizované studie, která srovnává efektivitu aktinoterapie versus aktinoterapie kombinované s cetuximabem v léčbě lokoregionálně pokročilého epidermoidního karcinomu hlavy a krku. Pacienti byli náhodně zařazeni do ramene léčeného vysokodávkovou aktinoterapií (213 nemocných) anebo do ramene léčeného zmíněnou kombinovanou léčbou (211 osob).

Pacienti měli skvamocelulární karcinom stadia III. nebo IV. bez metastáz, s lokálně měřitelnou lézí orofaryngu, hypofaryngu nebo laryngu. Iniciální dávka cetuximabu činila 400 mg/m² tělesného povrchu a byla následována dávkou 250 mg/m² týdně po dobu trvání aktinoterapie.

Cetuximab je monoklonální protilátka proti epidermálnímu růstovému faktoru. Frakcionovaný radioterapeutický režim u obou ramen používal celkovou dávku 70–76,8 Gy.

Primárním cíle studie byla délka trvání kontroly nad lokoregionální nemocí, sekundárními cíli studie byly celkové přežití, doba přežití bez progresu, procento response a bezpečnost.

Výsledky ukazují, že kontrola nad lokoregionálním postižením činila 24,4 měsíce u osob léčených kombinací a 14,9 měsíce u pacientů na izolované aktinoterapii. Poměr rizik (hazard ratio) pro lokoregionální progresi nebo úmrtí byl 0,68 (p=0,005). Při mediánu sledování 54 měsíců byl medián celkového přežití 49 měsíců u osob léčených kombinovanou léčbou a 29,3 měsíce v rameni na izolované aktinoterapii (hazard ratio pro úmrtí bylo 0,74) (p=0,03). Radioterapie plus cetuximab

rovněž významně prodloužila přežití interval bez progresu (hazard ratio pro progresi onemocnění nebo úmrtí bylo 0,70 (p=0,0006)). S výjimkou akneiformní vyrážky a infuzních reakcí se nežádoucí účinky v obou ramenech významně nelišily.

Lze uzavřít, že léčba lokoregionálně pokročilých forem epidermoidního karcinomu hlavy a krku kombinací radioterapie plus cetuximabu zlepšuje lokální účinek a snižuje mortalitu, aniž zhoršuje vedlejší účinky léčby.

Literatura:

Bonner, J. A., Harari, P. M., Giralt, J. et al.: Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N. Engl. J. Med., 2006, 354, s. 567-578.

O. Louthan

KAZUISTIKA

Spiritualita v medicíně a u návykových nemocí

Nešpor K., ¹Csémy L.*Psychiatrická léčebna Bohnice a Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha**¹Psychiatrické centrum Praha a Státní zdravotní ústav, Praha*

SOUHRN

Práce nabízí přehled některých studií, které se týkají vlivu spirituality na zdraví. Zvláště se zaměřujeme na oblast návykových nemocí. Spiritualita je spojena s nižším výskytem pití alkoholu v tazích a nižším kouřením. Nižší výskyt každodenního kouření byl u věřících zjištěn i v české populaci (17,6 % oproti 28,6 %). Pracovníci pomáhajících profesí by měli spiritualitě u svých pacientů věnovat přiměřenou pozornost. Navíc spiritualita patrně mírní působení profesionálního stresu u pomáhajících profesí. Práce je doplněna kazuistikou, která dokládá význam spirituality při léčbě. Na příkladech z praxe ilustrujeme, že spiritualita u abstijnujících lidí s návykovými nemocemi má často skrytou a nenápadnou podobu.

Klíčová slova: spiritualita, návykové nemoci, léčba.

SUMMARY

Nešpor K.: Spirituality in Medicine and Addictive Diseases

Some relevant studies dealing with spirituality in the prevention and treatment of addictive diseases are summarized. Lower prevalence of daily smoking was ascertained also in Czech population. Health workers should pay appropriate attention to spiritual needs of their patients. Spirituality also alleviates professional stress in helping professions. A case report illustrating the importance of spirituality in treatment of alcohol dependence is included. Spirituality in addicted persons is often rather inconspicuous and covert.

Key words: spirituality, addictive diseases, treatment.

Ne.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 743–745.

Spiritualita se stala už před lety legitimním předmětem lékařského výzkumu. Databáze „American National Library of Medicine“ v dubnu 2006 nabídla 2287 prací, v jejichž souhrnu se toto slovo vyskytovalo. Pojmy spiritualita a religiozita se v mnohém překrývají, nejsou však totožné. Zpravidla se spiritualita považuje za širší a otevřenější pojem, než je religiozita. Allport (1) používal pojmy zevní religiozita (např. společenské ohledy nebo setkávání s přáteli při bohoslužbách) a vnitřní religiozita (ta vytváří rámec pro smysluplnost vlastního života). Vnitřní religiozita má blízko ke zmíněnému pojmu spiritualita. Martsolf a Mickley (2) považují pro spiritualitu za klíčové následující prvky:

- smysluplnost: důležitost života, smysl životních situací, odvozování jejich účelnosti.
- hodnoty: ceněná přesvědčení a hodnotová měřítka.
- transcendence: zkušenosti s dimenzí přesahující osobní já a oceňování této dimenze.
- spojení: vztahy k sobě, druhým lidem, Bohu nebo Vyšší síle a prostředí.
- stávání se: rozvíjení života, což vyžaduje zkušenost a reflexi a zahrnuje pocit, kdo člověk je a jak poznává.

PRAKTICKÉ DŮSLEDKY SPIRITUALITY

Následují příklady spíše nežli úplný výčet. Nepřekvapuje, že spiritualita je často zmiňována v souvislosti s paliativní medicínou

a péči o umírající. Podle Shawa (3) je spiritualita jedním ze způsobů, jak se člověk vyrovnává s omezeními životního cyklu, separací, ztrátou, biologickou zranitelností, pomíjivostí a nebytím. Efekt spirituality se však zdaleka neomezuje na tuto oblast medicíny. Spiritualita je prospěšná v prevenci sebevražd a je spojena s méně častými sebevražednými představami (4). Meraviglia (5) uvádí, že pravidelná modlitba zlepšuje psychologický stav žen s rakovinou prsu. Podobné výsledky byly popsány u žen, které byly vystaveny domácímu násilí (6). Podle Yi et al. (7) je spiritualita protektivním činitelem ve vztahu k depresivním příznakům u lékařů v postgraduálním výcviku. Pozitivní efekt spirituality u zdravotníků, kteří pečují o umírající, uvádějí Holland a Neimeyer (8).

Puchalski (9) shrnuje zdravotní výhody spirituality do tří oblastí: 1. nižší mortalita (10), 2. lepší zvládnutí stresujících událostí, jako je bolest nebo ovdovění. 3. obvykle i lepší spolupráce při léčbě a její lepší průběh. Z těchto důvodů doporučuje citovaná autorka lékařům následující:

- Buďte ochotní naslouchat tomu, co pacienti bolí, čeho se obávají a o čem sní.
- Získávejte od pacientů jejich spirituální anamnézy.
- Buďte pozorní ve vztahu ke všem dimenzím pacientova života i života jejich rodin – dimenzím tělesným, psychologickým i duchovním.
- Duchovní postupy včleňujte do léčby tehdy, je-li to vhodné.
- Je-li to vhodné, spolupracujte s duchovními jako se členy interdisciplinárního týmu.

MUDr. Karel Nešpor, CSc.
181 02 Praha 8, Ústavní 91
fax: +420 284 016 279, e-mail: nespor.k@seznam.cz
internet: www.plbohnice.cz/nespor

– Současně autorka varuje před tím, aby lékař pacientovi určité náboženství doporučoval. Důležité je v tomto ohledu respektovat pacientovy preference.

Spiritualitu, například při léčbě chronické bolesti, je lépe používat pozitivně, např. hledat duchovní pomoc a vedení, spíše než se cítit Bohem opuštěný nebo trestaný. V této souvislosti je možné zmínit náboženské bludy u schizofrenie. Ty jsou mnohem častější v USA a v Evropě než v jiných zemích. Ale i u schizofrenie může spiritualita předcházet sebevraždám a pomáhat při zvládnání symptomů. Jak napsali Mohr a Huguelet (11): „...Spiritualita a náboženské otázky mohou být součástí problému i součástí údravy. Někteří lidé vnímají organizované náboženství jako zdroj bolesti, viny a potlačování, pro jiné je útočištěm a nástrojem léčení.“

SPIRITUALITA V LÉČBĚ NÁVYKOVÝCH NEMOCÍ

C. G. Jung uvedl, že bažení po alkoholu odpovídá na nižší úrovni duchovní touze lidské bytosti po plnosti. Doslova napsal: „Alkohol se řekne latinsky „spiritus“, vidíte, že stejné slovo označuje nejvyšší duchovní zkušenost a depravující jed. Užitečná formule je proto spiritus contra spiritum.“ (Volně přeloženo spiritualita proti nebo místo alkoholu). Nově se ukazuje, že spiritualita a religiozita má pozitivní efekt na postoje ke zdraví a chování dospívajících (12). U závislých na návykových látkách je vyšší religiozita a spiritualita spojená s optimističtější životní orientací, větším pocitem sociální podpory, vyšší odolností vůči stresu, nižší úzkostí (13). Spiritualita negativně koreluje s kouřením a pitím v tazích (14). Gillum (15) zjistil, že častější návštěva náboženských obřadů je spojena s nižší prevalencí kouření tabáku. Obdobný výsledek přinesl i výzkum prevalence kuřáctví v České republice. Výskyt denního kouření byl mezi věřícími o 11 % nižší než mezi nevěřícími (17,6 % proti 28,6 %) (16). Benda (17) považuje „spirituální probuzení“ spolu se sociální podporou a spokojeností v zaměstnání za tzv. „transformující zkušenosti“, které mírní následky zneužívání v dětství, následky válečných traumat a deprese u veteránů bezdomovců zneužívajících psychoaktivní látky. Poage et al. (18) dokonce uvádějí, že délka abstinence v jejich souboru více souvisela se spiritualitou než s pocitem spokojenosti nebo mírou stresu. Většina klientů terapeutické komunity pro závislé na drogách Daytop byla přesvědčena, že spiritualita by měla být v jejich léčbě více zastoupena (19). Kvalita následného doléčování po ústavní léčbě a religiozita byly spojeny s dobrými výsledky léčby osob zneužívajících drogy a léčených z rozhodnutí soudu (20). Svěpomocná organizace Anonymní alkoholici má jasné spirituální kořeny, i když je otevřená i ateistům, podobnější přehled zahrnující i studie týkající se efektivity Anonymních alkoholiků viz např. Nešpor (21).

KAZUISTIKA

Pan J. byl do Psychiatrické léčebny Bohnice poprvé přijat ve věku 32 let. Jeho otec byl předlistopadový policejní důstojník, matka v domácnosti, rodiče už nežili a intelektově retardovaný bratr zemřel v mládí. Hlavním problémem pana J. bylo nekontrolované pití alkoholu, např. 5 litrů piva 3–4x týdně a závislost na něm. To působilo problémy v zaměstnání (tehdy pracoval jako knihkupec), navíc mival v kocovině sebevražedné tendence. Kromě alkoholu zneužíval i tlumivé léky. Psychologické vyšetření zjistilo výraznou introverzi. Léčba nebyla úspěšná, pacient ji kvůli pití předčasně ukončil. Pak jsme pana J. znovu ústavně léčili po 7 letech. Pracoval jako pomocná síla v kuchyni. V mezidobí byl opakovaně léčen v jiných zařízeních. Prodělal také úraz hlavy (někdo ho udeřil lahví). Léčba byla opět neúspěšná, na propustce se napil alkoholu a odešel do ubytování Armády spásy. Znovu byl přijat ve 42 letech

jako bezdomovec. Pil i chemické roztoky alkoholu, při přijetí byl zavšivený a měl těžký odvykací stav. Tentokrát léčbu řádně dokončil a odešel do křesťanského charitativního zařízení. Od alkoholu abstinovat asi 8 měsíců, pak začal znovu pít. Z charitativního zařízení byl po čase propuštěn. Poslední léčba pana J. proběhla v jeho 44 letech. Léčbu dokončil a následně se i soustavně doléčoval. V současnosti pracuje v jedné s církví institucí související, bydlí v podnájmu a abstinuje déle než 3,5 roku.

Uvedené kazuistice je obtížné porozumět bez její duchovní stránky. Rodiče pana J. byli ateisté. Pan J. začal chodit do kostela poté, co se během základní vojenské služby seznámil s křesťanskou orientovaným vrstevníkem. To působilo komplikace. Jeho otec mu vážně navrhol, aby své duchovní potřeby uspokojoval na schůzích Socialistického svazu mládeže. Po 40. roce věku pana J. „z čirého zoufalství“ začala přitahovat také východní spiritualita, zejména buddhismus. Během léčby u nás praktikoval s ostatními pacienty jógu a oblíbil si ji. Seznámil se zde také s organizací Anonymní alkoholici a od skončení léčby s ní spolupracuje. Anonymní alkoholici mají, jak známo, kořeny v křesťanství, i když jsou efektivní i u ateistů. Zpočátku chodil na setkání Anonymních alkoholiků 3–4x týdně, v současnosti je navštěvuje asi 1x za 14 dní souběžně s profesionální léčbou. Dochází také do našeho zařízení vstět setkání Anonymních alkoholiků. Oblíbil si buddhistickou meditaci, s níž se prakticky seznámil až po propuštění od nás. Prvky duchovního života (např. bdělou pozornost) se snaží včleňovat do každodenního života. Meditační cvičení a jógu (pozdřav slunci) cvičí denně, po asi dvouleté abstinenci se zúčastnil i desetidenního buddhistického meditačního soustředění. Uvedená kazuistika ilustruje užitečnosti zevní religiozity (praktická podpora s církví souvisejících struktur v nejhroších obdobích pacientova života) i vnitřní religiozity či spirituality, k níž pacient postupně dospěl.

CO JE MÝM OPOJENÍM?

Následující cvičení navazuje na výše uvedený citát C. G. Junga. Cvičení jsem přizpůsobil podle Burke (22).

Postup cvičení

- Zavřete oči a vsedě nebo vleže se uvolněte.
- Dovolte své svoji pozornosti se obrátit dovnitř, tam, kde je místo plné klidu. Zeptejte se sami sebe: „Co mi působí opojení?“ Ptejte se podobně, jako když člověk sedí u jezera a hází do vody oblázky a pak jen pozoruje kruhy na vodě. Nehleďte odpověď, jen nechte ve svém vědomí vyvstávat obrazy, slova, myšlenky, pocity duševní i tělesné. Vaší opojnou látkou nemusí být chemická látka, ale může to být i činnost, proces, emoce, duševní stav atd. Dopřejte si trochu času a pozorujte, jaké odpovědi se na vaši otázku objeví.
- Nyní se o něco hlouběji nadechněte a položte si stejným způsobem další otázku: Jaký je příběh mého opojení? Opět si dopřejte si trochu času a pozorujte, jaké se objeví odpovědi.
- Opět se uvolněte. Pak se zase o něco hlouběji nadechněte a zeptejte se: Co duchovně i jinak skutečně potřebuji?
- Na konec se protáhněte, otevřete oči. Pak si případně své zkušenosti zapište.

SPIRITUALITA U LIDÍ S NÁVYKOVÝMI NEMOCEMI

Na otázku, zda žijí duchovním životem, odpoví u nás asi většina lidí, kteří mají problém s návykovou nemocí negativně. Když jsme ale s abstinujícími bývalými pacienty hovořili důkladněji a ve smyslu širšího pojetí spirituality, jak ji popsali výše citovaní

Martsof a Mickley (2), ukázalo se, že je tomu jinak. To je možné ilustrovat na následujících příkladech.

- Jeden z abstinujících popisoval zážitky hlubokého klidu v kostele, když doprovází starou matku do bohoslužeb, protože by tam sama nedošla.
- Jiný abstinující doslova řekl: Spiritualita je obsažena i v psychoterapii.
- Další abstinující se přihlásil do Univerzity třetího věku a zvolil si jako předměty studia antickou a orientální filozofii.
- Jiný popisuje duchovní zážitky a „čerpání síly“ v přírodě.
- Další použil citát, že „Je zakázáno cokoli brát do hrobu“, aby ukázal určitý nově získaný nadhled ve vztahu k majetku.
- Další řekl, že chce žít tak, aby se nemusel stydět.
- Jiný projevoval vděčnost za „úspěchy na rámeč svého úsilí“.

LITERATURA

1. Walker, R. L., Bishop, S.: Examining a model of the relation between religiosity and suicidal ideation in a sample of African American and White college students. *Suicide Life Threat. Behav.*, 2005, 35, s. 630-639.
2. Martsof, D. S., Mickley, J. R.: The concept of spirituality in nursing theories: differing world-views and extent of focus. *Journal of Advanced Nursing*, 1998, 27, s. 294-303.
3. Shaw, J. A.: A pathway to spirituality. *Psychiatry*, 2005, 68, s. 350-362.
4. Garrouette, E. M., Goldberg, J., Beals, J. et al.: AI-SUPERPFP Team. Spirituality and attempted suicide among American Indians. *Soc. Sci. Med.*, 2003, 56, s. 1571-1579.
5. Meraviglia, M.: Effects of spirituality in breast cancer survivors. *Oncol. Nurs. Forum*, 2006, 33, s. E1-E7.
6. Gillum, T. L., Sullivan, C. M., Bybee, D. I.: The importance of spirituality in the lives of domestic violence survivors. *Violence Against Women*, 2006, 12, s. 240-250.
7. Yi, M. S., Luckhaupt, S. E., Mrus, J. M. et al.: Religion, spirituality, and depressive symptoms in primary care house officers. *Ambul. Pediatr.*, 2006, 6, s. 84-90.
8. Holland, J. M., Neimeyer, R. A.: Reducing the risk of burnout in end-of-life care settings: the role of daily spiritual experiences and training. *Palliat Support Care*, 2005, 3, s. 173-181.
9. Puchalski, C. M.: The role of spirituality in health care. *Proc. (Bayl Univ. Med. Cent)*. 2001, 14, s. 352-357. www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=16369646
10. Strawbridge, W. J., Cohen, R. D., Shema, S. J., Kaplan, G. A.: Frequent attendance at religious services and mortality over 28 years. *Am. J. Public. Health.*, 1997, 87, s. 957-961.
11. Mohr, S., Huguélet, P.: The relationship between schizophrenia and religion and its implications for care. *Swiss Med. Wkly*, 2004, 134, s. 369-376.
12. Rew, L., Wong, I. J.: A systematic review of associations among religiosity/spirituality and adolescent health attitudes and behaviors. *Journal of Adolescent Health*, 2006, 38, s. 433-442.
13. Pardini, D. A., Planteb, T. G., Shermanc, A. et al.: Religious faith and spirituality in substance abuse recovery. Determining the mental health benefits. *Psychology of Addictive Behaviors*, 2003, 17, s. 159-162.
14. Leigh, J., Bowen, S., Marlatt, G. A.: Spirituality, mindfulness and substance abuse. *Addict Behav.*, 2005, 30, s. 1335-1341.
15. Gillum, R. F.: Frequency of attendance at religious services and cigarette smoking in American women and men: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Preventive Medicine*, 2005, 41, s. 607-613.
16. Sovinová, H., Sadílek, P., Csémy, L.: Vývoj prevalence kuřáctví v dospělé populaci ČR. Výzkumná zpráva. Praha, Státní zdravotní ústav, 2006. http://www.szu.cz/dokumenty_soubory/ZPR2A.pdf
17. Benda, B. B.: Life-course theory of readmission of substance abusers among homeless veterans. *Psychiatr. Serv.*, 2004, 55, s. 1308-1310.
18. Poage, E. D., Ketzenberger, K. E., Olson, J.: Spirituality, contentment, and stress in recovering alcoholics. *Addict. Behav.*, 2004, 29, s. 1857-1862.
19. Dermatis, H., Guschwan, M. T., Galanter, M., Bunt, G.: Orientation toward spirituality and self-help approaches in the therapeutic community. *J. Addict. Dis.*, 2004, 23, s. 39-54.
20. Brown, B. S., O'Grady, K., Battjes, R. J., Farrell, E. V.: Factors associated with treatment outcomes in an aftercare population. *Am. J. Addict.*, 2004, 13, s. 447-460.
21. Nešpor, K.: Organizace Anonymní alkoholici představuje efektivní pomoc závislým. *Praktické lékařství*, 2002, 12, s. 25-31 (www.plbohnice.cz/nepor). NetMonitor – SPIR – Mediaresearch & Gemius, October 2005 (According to www.zive.cz).
22. Burke, P. A.: Addiction: A Misplaced Search for God. www.patriciaburke.com/godsearch.html, 2006.

Tato práce vznikla v rámci Evropského akčního plánu o alkoholu a lze ji šířit bez omezení.

VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích *neopomýjeli citovat domácí autory*.
Uvádění citací českých autorů je nejen v zájmu publikujících, ale v zájmu celé naší lékařské veřejnosti.
Děkujeme za porozumění a spolupráci.

Redakční rada Časopisu lékařů českých

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Klinická pastorační péče a její poskytovatel

Opatrná M.

Onkologická klinika 1. LF a VFN a Ústav pro humanitní studia v lékařství 1. LF UK, Praha

SOUHRN

Příspěvek se zabývá otázkou uplatnění pastoračních pracovníků v rámci multidisciplinárních týmů.

Klíčová slova: multidisciplinární tým, pastorační péče, umírání.

SUMMARY

Opatrná M.: Clinical Pastoral Care and Its Providers

Paper is aimed at the role of pastoral workers within the activity of multidisciplinary teams.

Key words: multidisciplinary team, pastoral care, dying.

Po.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 746–747.

*Říkali jí: „Jak strašná nemoc a kolik jste vytrpěla!“ – „Ano!!!
Jaká milost mít víru! Kdybych neměla víru, byla bych si bez
nejmenšího zaváhání vzala život!“*

TEREZIE Z LISIEUX (1)

Od konce 19. století, kdy mladá karmelitka zemřela, došlo v medicíně k nebývalému rozvoji. Jsme svědky boomeru ve vývoji zobrazovacích metod, máme antibiotika, antituberkulotika, cytostatika; víceméně zvládneme léčbu bolesti. Navzdory tomuto posunu čelíme ale stále stejným otázkám, jako lidé předešlých století a tisíciletí. Co je smrt? Znamená konec osobní identity člověka? Jedná se o rozplynutí do naprostého nebytí, nebo je to jen konec bytí zde a nyní? Existuje nějaká naděje za hranicí smrti? Má smrt smysl? Má smysl život, je-li ukončen smrtí? Má smysl život ve stínu utrpení a smrti? Máme myšlenky na smrt odsouvat, popírat nebo se máme smrti postavit čelem? A pokud ano, tak jak? Může víra, resp. duchovní život ovlivnit ve 21. století naše rozhodování, náš pohled na nemoc, prožívání nemoci a s ní spojeného utrpení?

PÉČE O DUCHOVNÍ POTŘEBY
NEMOCNÉHO ČLOVĚKA

Člověk je jediná bytost na této planetě, která předjímá svou smrt a z vědomí smrti u něj vyrůstá otázka po smyslu existence lidského života i smyslu světa, který nás obklopuje. Uvádí se, že 90 % populace v současné době umírá na chronická – měsíce i roky trvající – onemocnění. A tak život ohrožující choroba neopouští výše uvedené otázky jen filozofům a teologům, ale staví je do centra tázání a prožívání nemocného člověka.

V roce 2004 vyšlo v českém překladu Doporučení Rady Evropy o organizaci paliativní péče (2). Doporučení s následnou přílohou celkem 24x zmiňuje duchovní potřeby (obtíže atp.), existenciální

otázky a nezbytnost péče o ně v rámci paliativní péče. (V této souvislosti je třeba připomenout, že paliativní péče není synonymem péče terminální, ale zahrnuje ji.) Obdobné požadavky na zajištění péče o duchovní dimenzi pacienta a osob mu blízkých lze nalézt i v Mezinárodních akreditačních standardech pro nemocnice (3).

V roce 2002 reagovala na potřeby a výzvy paliativní medicíny, a nejen jí, Evropská síť zdravotní kaplanské služby. Čtyřicet zástupců církví a organizací z jednadvaceti evropských zemí zveřejnilo dokument „Standards pro zdravotní kaplanskou službu v Evropě“ (4).

Zdravotní kaplanská služba – klinická pastorační péče poskytuje pastorační službu či poradenství ve zdravotnických zařízeních, a to „... s ohledem na existenciální, duchovní a náboženské potřeby těch, kdo trpí, a těch, kdo o ně pečují. Přivádí ke zdrojům osobním, ke zdrojům víry, ke zdrojům kulturním i zdrojům společenství“ (4).

Označení osoby, která vykonává klinickou pastorační péči, je, resp. bylo variabilní. Různí se podle víry, denominace, tradice, národa. Evropská síť kaplanů volila ve svém textu termíny „kaplan“ a „pastorační“ jako termíny nejčastěji používané. V současné době se prakticky jedná o úzus, který platí v západní Evropě i v USA. Jednotné označení je nezbytné vzhledem k mezinárodní spolupráci. (V květnu t.r. se konala 9. evropská konference nemocničních kaplanů. Česká republika byla zastoupena Mgr. P. Pokorným za Ekumenickou radu církví v České republice a MUDr. Mgr. Marií Opatrnou za 1. LF UK.)

Nemocničním kaplanem může být v Evropě, USA, Kanadě jak vysvěcená (ordinovaná) osoba, tak „laik“ – ve smyslu nevysvěcený, neordinovaný, jak muž, tak žena. Musí mít však vysokoškolské vzdělání (teologické) a ve většině zemí i následně postgraduální vzdělání, případně výcvik: CPE (Clinical Pastoral Education) nebo CPT (Clinical Pastoral Training). Dále musí mít pověření od své církve.

V naší zemi zatím přetrvávají problémy s označením osoby provádějící nemocniční pastorační péči. Nejčastěji se používají výrazy pastorační pracovník/asistent a kaplan. Protestantské církve nemají

s výrazem kaplan těžkosti. Těžkosti se objevují u katolických jáhnů a katolických žen. Kodex kanonického práva katolické církve uvádí, že označení kaplan může být použito pouze pro kněze, podle kán. 564 (5) nelze tedy, aby kaplanem byl jáhen či dokonce laik. Ve světě došlo k posunu v používání tohoto slova jak v armádě, tak ve vězeňství i zdravotnictví a termín kaplan se stal obecně užívaným. U nás k obdobnému posunu došlo v armádě i ve vězeňství, bohužel zatím ne v oblasti zdravotnictví.*

Klinická pastorační služba stojí na zásadách ekumenické spolupráce, v řadě zemí je v současné době nezbytný rovněž mezináboženský dialog. Například po mnoho let funguje spolupráce mezi křesťanstvím a judaismem v některých amerických nemocnicích, nicméně nově, zvláště v Evropě, přichází s požadavky pastorační péče i islám, ačkoli pastorační péče o nemocné nepatří k jeho tradici.

Ve Standardech Evropské sítě je uvedeno, že: „Kaplanské služba je poskytována v rámci multidisciplinárního týmu“. Mezi řadou vyjmenovaných aktivit v tomto dokumentu je pak znovu připomenuto, že kaplani mají sloužit jako členové multidisciplinárního zdravotnického týmu.

Dá se říci, že ve světě s „nepřerušenu“ křesťanskou tradicí stál nemocniční kaplan po celá desetiletí, resp. staletí tradičně na okraji v tom smyslu, že prováděl svou službu, aniž by o ní mluvil či ji referoval ostatním profesionálům. Důraz byl kladen na svátosti. Kaplani (kněží i pastoři) neměli potřebu komunikovat s personálem – ani s lékaři ani se sestrami, jejich služba byla vnímána jako soukromá záležitost mezi knězem/pastorem a pacientem. Tento fenomén se v průběhu 20. století začal měnit, a to nejdříve v protestantských církvích v USA. Další trend byl pak významně ovlivněn pracemi dr. Kübler-Rossových a dr. Saundersových (viz především koncept „total pain“ a multidisciplinární tým v hospici sv. Kryštofa). Koncem 20. století byly zveřejněny závěry některých studií, které poukazují na důležitost duchovní dimenze člověka v období nemoci a problematikou se začaly zabývat lékařské fakulty (6, 7).

Současné zařazování kaplana do týmu vychází z potřeb jak akutní medicíny, tak paliativní péče, která je mimo jiné definována jako „interdisciplinární a multiprofesní činnost, jež obvykle zahrnuje práci lékaře, zdravotní sestry a dalších zdravotnických pracovníků, kteří mají nezbytnou kvalifikaci k řešení fyzických, psychologických a duchovních potřeb pacienta a rodiny.“ (8). Kaplani jsou tedy ve světě jak členy týmů JIP, ARO atp., tak i členy týmů v rámci paliativní medicíny.

MOŽNÉ TĚŽKOSTI PŘI ZAŘAZENÍ KAPLANA DO TÝMU U NÁS

1. Je třeba vyjít ze zkušeností se zařazováním psychologů do týmu. Trvalo řadu let, než byli kliničtí psychologové akceptováni a v některých týmech doposud chybějí (nejen z finančních důvodů). Tato akceptace záleží na lidských i profesních kvalitách, na schopnosti komunikace mezi členy týmu a také na uznání nezbytnosti práce psychologa, resp. duchovního. „Paliativní péče obsahuje psychologické a duchovní aspekty péče o pacienta. Vysoká úroveň péče o fyzickou stránku je samozřejmě zásadní, avšak sama o sobě nestačí. Nesmíme redukovat lidskou bytost na pouhou biologickou jednotku.“ (9).

2. Bez předchozí edukace personál může jen obtížně akceptovat „cizí element“.

3. Duchovní život člověka je velmi intimní záležitostí. Kaplan nemůže (a v některých situacích ani nesmí – viz např. „zpovědní tajemství“ v rámci svátosti smíření i v rámci nesvátožnostního rozhovoru) komunikovat – sdělovat týmu vyslechnuté problémy. Životní příběhy pacientů jsou „posvátné“, nedotknutelné, diskrétní atp. To samo o sobě může vyvolávat mezi členy týmu určitou tenzi. Kaplan však může o spirituálních potřebách a existenciálních problémech jednotlivých pacientů mluvit na obecné rovině, případně tak, jak mu pacient dovolí.

VÝHODY ZAŘAZENÍ KAPLANA DO TÝMU

Je-li pacienty kaplan vnímán jako člen týmu, tedy v horizontu ostatních pomáhajících profesí, snadněji si získává důvěru nemocných, která je pro jeho práci nezbytná.

Je k dispozici všem pacientům a opakovaně (může navazovat na předchozí rozhovory a rozvíjet je, může zohledňovat momentální stav pacienta ...). Pacient má samozřejmě právo kaplana odmítnout.

Kaplan je nápomocen v komunikaci pacient/personál/rodina v nejrůznějších variacích vztahů.

Kaplan hraje důležitou roli v období po sdělení závažné diagnózy; v období krizi v průběhu léčby a rozvoje nemoci; v závěru života pacienta i v období smutku pozůstalých.

Účastní se rozhodovacích procesů – přerušení či ukončení léčby atp., bývá členem etických komisí.

Trvalá přítomnost na oddělení nevyvolává trauma, že kaplan přichází jen tehdy, blíží-li se konec života.

Přítomnost kaplana odkazuje na duchovní dimenzi člověka i na existenciální a duchovní rozměr utrpení, nemoci a smrti.

Na závěr mi dovolu citovat jednu naši „nevěřící“ pacientku: „Každý člověk, který se dostane do těžkostí, se přece modlí!“ A nemocniční kaplan je ten, který nabízí svou službu průvodce – v úzkosti, v hledání naděje i v modlitbě.

LITERATURA

1. **Gaucher, G.:** Jan a Terezie. Kostelní Vydří, Karmelitánské nakladatelství, 1999, s. 76.
2. Doporučení Rec. (2003) 24 Výboru ministrů rady Evropy členským státům – O organizaci paliativní péče. Praha, Cesta domů, 2004.
3. Mezinárodní akreditační standardy pro nemocnice. (Komentovaný oficiální překlad Joint Commission International Accreditation Standards for Hospitals, 2002.) Praha, Grada Publishing, 2004, např. s. 44 a další.
4. www.eurochaplains.org
5. Kodex kanonického práva. Praha, Zvon, 1994, s. 261.
6. **Křivohlavý, J.:** Víra a zdraví – Současný stav psychologických poznatků. In: Heller, D. (Ed.) Kořeny a vykořenění, psychologické dny 2002. Olomouc, Psychologický ústav AV ČR, Českomoravská psychologická společnost a Katedra psychologie FF UP, 2003.
7. **Puchalski, C. M. (ed.):** Walking Together- Physicians, Chaplains, and Clergy Caring for the Sick. The George Washington Institute for Spirituality and Health, 2004.
8. Doporučení Rec. (2003) 24 Výboru ministrů rady Evropy členským státům – O organizaci paliativní péče. Praha, Cesta domů, 2004, s. 14.
9. Doporučení Rec. (2003) 24 Výboru ministrů rady Evropy členským státům – O organizaci paliativní péče. Praha, Cesta domů, 2004, s. 23.

*Česká biskupská konference schválila 3. července 2006 dohodu s Ekumenickou radou církví v České republice o vysílání nemocničních kaplanů do zdravotnických zařízení. Podle této dohody je nemocničním kaplanem muž nebo žena, kteří poskytují duchovní péči pacientům, personálu a návštěvníkům a zajišťují kontakt s duchovními ostatních církví dle přání pacienta.

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Škála hodnocení kontroly tabáku v jednotlivých zemích

Králíková E.

Ústav hygieny a epidemiologie a Centrum léčby závislosti na tabáku III. interní kliniky I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Tabák je letos ve světě příčinou pěti milionů úmrtí, v roce 2050 bude mít na svém kontě přes půl miliardy obětí, v České republice zemře každoročně 18 000 osob na nemoci způsobené kouřením, a to v průměru o 15 let dříve, než kdyby nekouřili (1). Kontrola tabáku je proto nutná, a to jak v jednotlivých zemích, tak celosvětově. Navíc musí být systematická. Popisovaná škála umožňuje její porovnání v jednotlivých zemích.

Klíčová slova: kouření, kontrola tabáku.

SUMMARY

Králíková E.: Scale for Tobacco Evaluation in Different Countries

Tobacco causes worldwide over five millions of death, in 2050 it is expected to die over five hundred millions, in the Czech Republic eighteen thousand people die for diseases related to tobacco, in average 15 years earlier then no smokers. Systematic tobacco control is therefore necessary both in individual countries and worldwide. The described scale serves to its comparison in different countries.

Key words: smoking, tobacco control.

Po.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 748–750.

Časopis Tobacco Control (impakt faktor 3,2 <http://tc.bmj-journals.com>) představil ve svém třetím čísle roku 2006 škálu pro hodnocení kontroly tabáku (2). Pro kompletní referenci k níže uvedeným datům bych odkázala na uvedený článek, pro stručnost uvádím jen vybrané.

Zatím byla tato škála aplikována ve 30 evropských státech. Maximální počet získaných bodů je 100. Tento počet je součtem bodů ze šesti oblastí, které Světová banka uvedla jako nejdůležitější v systematické kontrole tabáku (3). Ze 30 hodnocených zemí dosáhly jen čtyři více než 70 bodů (Irsko, UK, Norsko a Island) a jen 13 více než 50 bodů. Česká republika je podle dat z roku 2005 s 38 body na 20. místě. Nejméně bodů, 26, má Lucembursko (tab. 1).

KOMONENTY ŠKÁLY PRO HODNOCENÍ KONTROLY TABÁKU

Škála vychází ze šesti hlavních komponent kontroly tabáku, které jsou navíc efektivní vzhledem k vynaloženým nákladům, jak je uvedla v roce 2003 Světová banka (3). Je prokázáno, že nejlepších výsledků se dosahuje, jsou-li všechny tyto zásady aplikovány společně:

- zvyšování cen zvyšováním daní z cigaret a dalších tabákových výrobků (maximálně 30 bodů)
- nekuřácké veřejné prostory a pracoviště (22 bodů)
- lepší informování zákazníků včetně informačních kampaní zaměřených na veřejnost, pozornost médií a publikování výsledků výzkumů (15 bodů)
- naprostý zákaz reklamy a propagace všech tabákových výrobků, log a názvů značek (13 bodů)

- velká, konkrétní zdravotní varování na krabičkách cigaret a dalších tabákových výrobků (10 bodů)
- dostupná léčba pro závislé kuřáky včetně farmakoterapie (10 bodů)

Zvyšování cen zvyšováním daní z cigaret a dalších tabákových výrobků

Takové zvyšování cen je neúčinnějším opatřením kontroly tabáku, zejména pro mladé lidi a pro lidi s nižšími příjmy, kteří na cenu reagují nejvíc. Vzestup ceny o 10 % může v rozvinutých zemích snížit prevalenci kouření přibližně o 4 % (4).

Nekuřácké veřejné prostory a pracoviště

V ideálním případě by mělo být kouření zakázáno na všech pracovištích, ve veřejné dopravě a dalších veřejných místech včetně restaurací a barů. To nejen ochraňuje nekuřáky, ale nekuřácké prostředí také umožňuje kuřákům snáze přestat nebo kouření alespoň omezit. Naprosto nekuřácká pracoviště vedla podle přehledu 26 studií ke 4% poklesu prevalence kouření (5). Nekuřácké veřejné prostory včetně barů a restaurací má v EU Irsko (od března 2004), Norsko (od června 2004), Itálie (od ledna 2005), Malta (od dubna 2005), Švédsko (od června 2005) a Skotsko (od března 2006). V Irsku během roku 2004 klesl prodej cigaret o 15 % a prevalence kouření tam klesla z 25,5 % v březnu 2004 na 23,6 % v srpnu 2005 (6). V Itálii se prodalo během prvního roku zákazu o 9 % méně cigaret (7).

Lepší informování zákazníků včetně informačních kampaní zaměřených na veřejnost, pozornost médií a publikování výsledků výzkumů

Opakovaně bylo prokázáno, zejména v USA a Austrálii, že

Tab. 1. Skóre škály kontroly tabáku ve 30 evropských zemích

Země	cena (30)	nekuřácké veřejné prostory (22)	výdaje na informování veřejnosti (15)	zákaz reklamy (13)	zdravotní varování (10)	léčba (10)	celkem (100)
Irsko*	23	21	3	12	6	9	74
UK*	30	1	15	11	6	10	73
Norsko	26	17	5	13	6	4	71
Island	25	11	13	13	6	2	70
Malta*	19	17	3	9	7	7	62
Švédsko*	19	15	2	13	6	5	60
Finsko*	18	12	1	13	7	7	58
Itálie*	16	17	2	10	6	6	57
Francie*	23	6	4	11	6	6	56
Nizozemí*	16	9	4	12	6	5	52
Kypr*	21	6	1	12	6	5	51
Polsko*	16	10	0	12	6	6	50
Belgie*	16	8	2	12	7	5	50
Slovensko*	18	8	0	11	6	6	49
Maďarsko*	17	6	1	10	6	7	47
Bulharsko	19	6	0	9	6	6	46
Estonsko*	14	9	2	11	1	8	45
Dánsko*	17	3	2	10	6	7	45
Portugalsko*	17	5	–	10	6	1	39
Řecko*	17	7	0	4	6	4	38
Česká republika*	12	6	0	9	6	5	38
Německo*	20	2	0	4	6	4	36
Slovinsko*	13	6	0	7	6	4	36
Švýcarsko	15	5	4	4	3	4	35
Litva*	11	6	1	9	6	1	34
Španělsko*	12	3	3	3	6	4	31
Rakousko*	14	4	0	4	6	3	31
Lotyšsko*	9	6	1	6	6	1	29
Rumunsko	13	6	0	0	3	5	27
Lucembursko*	7	4	0	5	7	3	26

*členské státy EU

Maximální počet bodů v jednotlivých kategoriích je uveden v závorce, maximální součet je 100 bodů.

rostou-li výdaje na kontrolu tabáku a na informační kampaně, klesá spotřeba tabáku. Obě uvedené země systematicky investovaly do mediálních informačních kampaní, léčby včetně telefonních linek pro odvykání kouření, školních vzdělávacích programů a omezení kouření na veřejnosti. Americká Centers for Disease Control and Prevention (CDC) doporučuje vydávat na tento účel ročně mezi 1 a 3 USD na obyvatele, a to nejméně po dobu tří let, má-li kampaň být efektivní (8).

Naprostý zákaz reklamy a propagace všech tabákových výrobků, log a názvů značek

Účinný je jen naprostý zákaz reklamy, týkající se všech forem a všech médií – pak může snížit kuřáctví, v rozvinutých zemích až o 6 %. Částečné nebo neúplné zákazy tento efekt nemají.

Velká, konkrétní zdravotní varování na krabičkách cigaret a dalších tabákových výrobků

Data z Kanady, Brazílie, Nizozemí a Austrálie ukazují, že velká a výrazná zdravotní varování zvyšují vědomí o rizicích kouření, podporují odvykání kouření a snižují počet kuřáků, kteří začínají kouřit.

Dostupná léčba pro závislé kuřáky včetně farmakoterapie

Většina kuřáků by ráda přestala, ale potřebují pomoc vzhledem ke své závislosti. Kolem 70 % kuřáků by raději nekouřilo, kolem třetiny kuřáků zkusí každý rok přestat, ale jen asi 2 % uspějí. Jed-

ním z hlavních důvodů je vysoká návykovost nikotinu. Existuje účinná léčba: psychobehaviorální intervence a farmakoterapie. Jsou však obecně málo dostupné. I když vliv této léčby na prevalenci je malý, je to důležitá pomoc pro silně závislé kuřáky, kteří také čerpají vzhledem ke své komorbiditě nejvíc zdravotní péče.

ZÁVĚR

Škála kontroly tabáku byla vytvořena s podporou European Network for Smoking Prevention (ENSP) a grantu Evropské komise. Panel expertů vytvořil dotazník a data dodávali a zpracovávali spolupracovníci v jednotlivých zemích, zástupci Světové banky a WHO s průměrnou dobou praxe v kontrole tabáku 20 let. Citovaný článek uvádí přesnou metodiku, způsoby výpočtů a hrubá data podrobně. V některých bodech bylo však přesné hodnocení obtížné (pokrytí médií, hodnocení dostupnosti léčby, výdaje na kampaně).

Autoři konstatují, že výzkum na podporu kontroly tabáku je v Evropě extrémně roztržštěný a podfinancovaný, ačkoli by výše uvedená opatření měla obrovský dopad na výdaje ve zdravotnictví snížením spotřeby tabáku.

V EU je velká potřeba financovat kontrolu tabáku a výzkum. V roce 2004 vydávala na obyvatele a rok víc než 2 euro na kontrolu tabáku jen Velká Británie. Přitom by tento výdaj měl být nejméně 1-3 euro/obyvatele/rok (9).

LITERATURA

1. **Peto, R., Lopez, A., Boreham, J., Thun, M.:** Mortality from smoking in developed countries 1950–2000, updated 2nd December 2005, <http://www.otsu.ox.ac.uk/~tobacco/>
2. **Joossens, L., Raw, M.:** The Tobacco Control Scale: a new scale to measure country activity. *Tobacco Control*, 2006, 15, s. 247–253.
3. World Bank. Tobacco control at a glance. Washington DC, 2003, www.worldbank.org/tobacco
4. **Jha, P., Chaloupka, F.:** Curbing the epidemic. Governments and the economics of tobacco control. Washington DC, The World Bank, 1999.
5. **Fichtenberg, C., Glantz, S.:** Effect of smoke-free workplaces on smoking behaviour: systematic review. *BMJ*, 2002, 325, s. 188–191.
6. Office of Tobacco Control. Current trends in cigarette smoking. Dublin, Office of Tobacco Control, October 2005, www.otc.ie
7. **Gallus, S., Zucarro, P., Colombo, P. et al.:** Effects of the new regulations in Italy. *Ann. Oncol.* advanced online access (25 November 2005).
8. Centers for Disease Control and Prevention. Best practices of comprehensive tobacco control programs. Atlanta, Georgia, CDC, 1999.
9. The ASPECT consortium. Tobacco or health in the European Union. Past, present and future. Luxembourg: European Commission, 2004.

KNIHY

Bartůněk, P. et al.:
LYMESKÁ BORELIÓZA

Praha, Grada Publishing, 2006, 123 s., vydání třetí, formát 165 x 240 mm, vázané, barevné, cena 195 Kč. ISBN 80-247-1543-0.

Skutečně není mnoho knih, které jsou vydávány opakovaně. Kniha doc. MUDr. Petra Bartůněka a kolektivu k nim ale patří. Poprvé byla vydána v roce 1996, podruhé v roce 2001, nyní vychází již její třetí vydání.

I když v roce 1996 byla skutečnou novinkou (a proto byla poměrně rychle rozebrána), nelze toto téma již považovat za neaktuální. Důvod je v zásadě jeden: I když byla lymeská borelióza popsána jako nozologická jednotka v USA, náleží v České republice k jednomu z nejčastějších členovci přenášených infekčních onemocnění. Je známo, že onemocnění lymeskou boreliózou není nové, ale teprve objev jeho původce v roce 1982 přinesl rozvoj diagnostiky, poznání rozmanitosti klinických projevů, epidemiologických charakteristik a mikrobiologických vlastností. Česká republika je pro svoji geografickou lokalizaci velmi vhodným biotypem pro výskyt nejčastějšího přenašeče – klíštěte. Při jeho rozšíře-

ní, zvláště v rekreačních oblastech, dochází velmi často k infikování člověka. Proto nepřekvapí, že hlášených případů onemocnění (kolik je však nehlášených a nepoznaných?) je kolem 4000 ročně. A i když je v podstatě onemocnění dobře léčitelné, přesto mají některé případy těžký průběh a zlé následky.

Hlavní autor a editor, doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc. se problematice lymeské boreliózy věnuje řadu let a náleží u nás jistě mezi největší znalce tohoto onemocnění. K napsání všech třech vydání knihy vyzval členy pracovní skupiny pro lymeskou boreliózu, která byla u nás ustavena při ministerstvu zdravotnictví již v roce 1988. Ve skupině jsou vyjma mikrobiologů, parazitologů a epidemiologů zastoupeni i kliničtí specialisté: dermatolog, revmatolog, neurolog, internista–kardiolog, oftalmolog, gynekolog–porodník a pediatr. Toto spektrum specializací odráží značnou polymorfnost onemocnění.

Vlastní odborný text je rozdělen do 14 kapitol: Historie, Mikrobiologie, Epidemiologie, Patogeneze, Laboratorní diagnostika, Prevence, Postižení kůže, Postižení kloubů, Postižení nervového systému, Postižení srdce, Postižení oka, Lymeská borelióza v těhotenství, Lymeská bore-

lióza u dětí. Jako poslední je přiřazena kapitola Lidská erlichioza – anaplazmóza. Text je ilustrován jak černobílými, tak barevnými obrázky, které jsou většinou dobré kvality, složitější vztahy zpřehledňují vhodné tabulky. Literatura je uváděna vždy za každou z kapitol. Rejstřík je přiměřeného rozsahu.

Oproti druhému vydání se kniha rozšířila z 90 na 123 stran, zvýšil se také počet obrázků i tabulek. Pro kliniky je významné, že se rozšířily (= zpřesnily) metody laboratorní diagnostiky, o něž se klinik tak často opírá. Doporučení terapie v jednotlivých fázích i u jednotlivých orgánových postižení je založeno na mnohaletých osobních zkušenostech autorů při léčbě několika tisíc nemocných.

Komu knihu doporučit? Především praktickým lékařům pro dospělé i děti, protože ti se nejčastěji s lymeskou boreliózou setkávají. Ze specialistů ji ocení zvláště neurologové (pro závažnost neuroboreliózy) a dermatologové (pro častost kožních projevů, s nimiž se nemocní obrací především na ně). V knize najdou ale poučení i ostatní specialisté.

*Jan Petrášek
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1*

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

Z dějin české gerontologie a geriatrie

Pacovský V.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Vývoj české gerontologie a geriatrie je spojen s gerontologií pražskou, především pak s 1. LF UK (dříve Fakultou všeobecného lékařství). Vznikla pražská gerontologická škola. V práci jsou popsány rozhodující události se vztahem k tomuto tématu. Práce se opírá o dosud publikované údaje z historie oboru a o osobní vzpomínky pamětníků v posledních 50 letech. Úvahy o tom, jak vzniká a prosazuje se nový medicínský obor.

Klíčová slova: dějiny české gerontologie a geriatrie, pražská gerontologická škola, gerontologická společnost, pregraduální a postgraduální výuka v geriatrii, Univerzita třetího věku na 1. LF UK.

SUMMARY

Pacovský V.: History of the Czech Gerontology and Geriatrics

Development of Czech gerontology and geriatrics can be associated with the Prague gerontology, namely with the First Faculty of Medicine (formally the Faculty of General Medicine). Prague school of gerontology was established. The decisive events related to the subject are described. Paper is based on the already published information on the history of the specialization and on the personal memorials of personal observers in the last fifty years. Reflections on the origin and establishment of a new medical specialization conclude the paper.

Key words: history of Czech gerontology and geriatrics, Prague school of gerontology, Gerontological Association, pregradual and postgradual courses in geriatrics, University of the Third Age at the First Faculty of Medicine, Charles University. Po.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 751–754.

PREHISTORIE

Jako každý obor má i česká gerontologie svou historii. Doložená skutečnost chci doplnit komentářem a osobními vzpomínkami. Léta běží tak rychle, že jsem již prakticky jediný, kdo byl v všech důležitých událostí, které ovlivnily českou gerontologii v posledních padesáti letech.

Vzpomínáme-li na historii moderní české gerontologie, nemohu opomenout její prehistorii.

Jedním z prvních, kdo se u nás vážně hodlal věnovat problematice nemocí ve stáří, byl pozdější profesor vnitřního lékařství na pražské lékařské fakultě **Josef Hamerník** (1810–1887). Hamerník předložil v roce 1843 žádost o povolení přednášek „o nemocech pokročilého věku s klinickými demonstracemi“. Klinické demonstrace navrhl konat buď v chorobinci na Karlově, nebo v městském chudobinci sv. Bartoloměje na Slupi (dnes zde stojí budova ministerstva stavebnictví). Je zachována dokumentace různých stanovisek k Hamerníkově návrhu. Zajímavou studii tomuto Hamerníkově zájmu věnovala doc. J. Hlaváčková (1). Jednoznačně jej podporoval vlivný **Ignác Florentin Nádherný** (1789–1867), který na lékařské fakultě inspiroval vznik také jiných nových oborů. Přesto se však Hamerníkův návrh nepodařilo realizovat, snad také proto, že sám

autor se svého návrhu mlčky zřekl, začal se věnovat jiné problematice a ke gerontologii se již nevrátil. Vývoji české a československé gerontologie jsou věnovány různé příležitostné publikace (2–4), o jiných se zmíním dále.

KLINICKÁ GERONTOLOGIE

Za zakladatele klinické gerontologie lze považovat profesora vnitřního lékařství **Rudolfa Richarda Eiselta** (1881–1950), který ohlašovat od letního semestru školního roku 1925/1926 přednášky o chorobách pokročilého věku na pražské lékařské fakultě. Rok předtím byl pověřen vybudovat interní oddělení (ústav) pro nemoci stáří, jehož se stal přednostou. Oddělení bylo v roce 1929 přeměněno na kliniku. Sídlo v chorobinci na Karlově, později v areálu tehdejších Masarykových domovů v Krči. Eiseltova geriatrická klinika byla jednou z prvních na světě. Za 2. světové války přestala fungovat, po roce 1945 nebyla obnovena a není mi známo, že by o to někdo vůbec usiloval. Eiselt se bohužel publikačně věnoval více fti-zeologii než gerontologii. Údajně však připravil rukopis knihy o chorobách stáří.¹ Prof. Eiselta jsem osobně neznal, dobře jsem však poznal Eiseltova asistenta a nejbližšího spolupracovníka **doc. Františka Tvaroha** (1906–1991). Ten se po 2. světové válce

¹Pia fraus. Když v roce 1950 umíral zakladatel čs. gerontologie prof. Rudolf Eiselt na IV. interní klinice, přišel k němu na vizitu Prusík a řekl: „Pane profesore, musím Vám oznámit radostnou zprávu, že Vaše kniha byla schválena a brzy bude vydána.“ V očích umírajícího se objevil radostný záblesk a asi dva dny poté skončil. Pravda byla smutnější a úplně jiná. Recenzenti si ji ponechali osm let ve svých zásuvkách a pak prohlásili, že je zastaralá. (Z publikace P. Bartůněk a V. Puchmayer: Bojovník proti bolesti. Praha, Avicenum, 1986). Frant. Tvaroh mi opakovaně tvrdil, že rukopis Eiseltovy knihy o chorobách ve stáří četl, ale že se skutečně někde ztratil.

sice orientoval hlavně na endokrinologii a pubertologii (několik let byl ředitelem Studentského zdravotního ústavu), zůstal však gerontologii věrný až do své smrti a aktivně se podílel na činnosti České gerontologické společnosti. Prosazoval evoluční pohled na stárnutí a stáří. Napsal monografii *Všichni stárneme* (Praha, Avicenum, 1984), v níž uvádí i zajímavosti o prof. Eiseltovi a o klinice chorob stáří. V Biografickém slovníku pražské lékařské fakulty (4) jsem prostudoval seznam všech asistentů a vědeckých sil Eiseltovy kliniky (je mezi nimi také pozdější profesor pediatrie Kamil Kubát), s výjimkou Frant. Tvaroha se zřejmě nikdo z nich po zániku kliniky gerontologii nevěnoval.

EXPERIMENTÁLNÍ A SOCIÁLNÍ GERONTOLOGIE

Zakladatelem české experimentální gerontologie byl profesor všeobecné biologie a experimentální morfologie **Vladislav Růžička** (1870–1934). Zabýval se biologickými základy eugeniky (monografie 1933), hlavně však dlouhá léta studoval „buněčné koloidy“. Vytvořil teorii o tzv. hystereze koloidů, jejichž změny v průběhu věku považoval za příčinu stárnutí. Jeho představy obsahují mnoho spekulativního, jako jeden z prvních však obrátil pozornost ke stárnutí bílkovinných struktur. Spoluautorem několika Růžičkových publikací je pozdější profesor mikrobiologie **František Patočka** (1904–1985).

Sociální gerontologii výrazně ovlivnil **Rudolf Bureš** (1906–1980). Na lékařské fakultě UK v Plzni založil vědeckou školu, vychoval několik významných odborníků, kteří tuto školu nadále rozvíjejí (např. V. Zaremba, H. Zavázalová a další). Bureš se i po příchodu do Prahy (působil tu na FVL UK a pak v ILF) zabýval teorií posudkového lékařství, funkčním potenciálem starých lidí, jejich soběstačnosti a závislosti.

ČESKÁ GERONTOLOGICKÁ SPOLEČNOST

Neopomenutelným mezníkem v historii české gerontologie je vznik vědecké společnosti. V roce 1958 založil internista **Bohumil Prusík** (1896–1964) gerontologickou komisi České internistické společnosti a byl jejím předsedou. V roce 1960 se komise stala samostatnou sekcí České lékařské společnosti JEP a v roce 1962 zvolila název Česká gerontologická společnost (ČGS). Prvním předsedou se stal profesor sociálního lékařství a organizace zdravotnictví **František Bláha** (1915–1979). Zabýval se následky války na lidské zdraví (byl jako lékař svědkem obžaloby nacistických zločinců v Norimberském procesu). Stál u kolébky Lékařské fakulty hygienické UK (dnes 3. LF UK), by také jejím děkanem. Fakulta hledala svůj profil a prof. Bláha velmi prosazoval, aby se celá fakulta orientovala na gerontologii, což se na této fakultě nesetkávalo se souhlasem a podporou.

Od začátku 50. let minulého století začíná být zřejmý celospolečenský zájem o problematiku stáří. Myslím, že byl tehdy větší, než opravdové přesvědčení odborných kruhů o důležitosti a perspektivách gerontologie, která byla stále považována za neatraktivní. Ve snaze tento názor změnit, uspořádala FVL UK (nyní 1. LF UK) v roce 1959 bohatě navštívenou fakultní vědeckou konferenci, na níž gerontologie byla hlavním tématem (6). Program připravoval prof. Prusík. Ten sám měl úvodní koncepční referát o problematice stárnutí a stáří. Získal také jako přednášeče své přátele Vladimíra Vondráčka (1895–1974) a Josefa Charváta (1897–1984). Prusík, Charvát a Vondráček jsou příkladem kliniků, kteří – ač nespecialisté – svým širokým rozhledem a odbornou autoritou gerontologii velmi prospěli. Na zmíněné konferenci navrhl Vondráček termín „gerontoiatrie“. Chápal jej jako souhrn všeho, o co se má v souvis-

losti se starými lidmi starat lékař. O gerontologickém názvosloví jsem později s prof. Vondráčkem několikrát diskutoval; velmi jej mrzelo, že se jeho terminologický návrh neujal. Sám myslím, že je docela výstižný, je však již obsazen pevně zakotveným pojmem geriatry. Není bez zajímavosti, že při přípravě fakultní vědecké konference pomáhali Prusíkovi jeho tehdejší asistenti O. Riedl a Evžen Eiselt (1916–1981), syn přednosta kliniky chorob stáří prof. Rudolfa Richarda Eiselta. Evžen Eiselt později ze IV. interní kliniky odešel na místo ředitele Výzkumného ústavu tělovýchovného. Zde se věnoval funkčnímu potenciálu osob vyššího věku a zdravotnímu stavu bývalých vrcholových sportovců.

VÝUKA

Nezbytnou podmínkou pro rozvoj každého medicínského oboru je pregraduální i postgraduální výuka. **Pregraduální výuka** gerontologie a geriatry se až do roku 1990 vyvíjela v podstatě živelně. Spolehlivé údaje o jejím obsahu, rozsahu a formách se dohledávají jen obtížně; informace závisejí na mých osobních poznátcích. Nevím, že by gerontologie byla v předrevolučním období na některé LF v České republice konstituována obligatorně či fakultativně jako samostatný povinný předmět. Záleželo spíše na osobní iniciativě jednotlivců a lekce o problematice stáří byly zařazovány v různém rozsahu (a v různé úrovni) do syllabů jednotlivých předmětů.

Více údajů zjistíme o **postgraduálním vzdělávání**. Důležitou roli sehrály například regionální Spolky lékařů a zvaní odborníků na jejich přednáškových akce. Gerontologii se věnoval také Spolek českých lékařů v Praze (7). Za rozhodující jsem však vždy považoval přípravu vhodných učebních pomůcek. První česká učebnice gerontologie (Pacovský V., Heřmanová H.) vyšla v Avicenu v roce 1981. Z našeho pracoviště pak byly publikovány další knižní učebnice a mnoho titulů skript.

KABINET GERONTOLOGIE A GERIATRIE

Klíčovou úlohu v postgraduálním vzdělávání v gerontologii a geriatry má ovšem založení Kabinetu gerontologie a geriatry ILF (dále jen KGG). Vznikl 1. října 1974. Konstituování KGG bylo svým způsobem dramatické a vylíčil jsem je v jiné publikaci (8). O historii KGG a geriatry píše také E. Topinková a J. Neuwirth při příležitosti 30 let jeho trvání (9) a J. Přehnal (10). Je paradoxní, že KGG vznikl vlastně „tlakem shora“. V roce 1972 vyšlo totiž usnesení vlády č. 252/1972, které mimo jiné ukládá ministrovi zdravotnictví vytvořit systém péče o staré a chronicky nemocné občany. Byl kladen důraz na vzdělávání zdravotníků v geriatry včetně jejího institucionálního zajištění. Ministerstvo zdravotnictví přeneslo tento úkol na Institut pro další vzdělávání lékařů a farmaceutů (ILF), který přímo řídilo. Uvažovalo se všelijak. Zúčastnil jsem se mnoha jednání na různých úrovních (za ILF je vedl náměstek ředitele prof. Jiří Rödling, přítomen býval také prof. R. Bureš). Žádná instituce však nebyla ochotna a schopna tento úkol přijmout, zvláště když si uvědomila, že nejde pouze o zajištění postgraduálního vzdělávání, ale i o dotvoření koncepce oboru, jeho metodické vedení a svým způsobem také o koordinování vědecko-výzkumné činnosti v oboru. Při jednáních se naráželo na mezirezortní hranice, v pohybu byly tehdy ne vždy ideální a měnící se vztahy fakult a ILF, zájmy výzkumných vědeckých ústavů MZD a jejich úsilí o podíl na výuce lékařů atd. Lze časově rekonstruovat, že diskuze kolem vzniku geriatrické výukové báze trvaly téměř dva roky. Nakonec bylo rozhodnuto, že ILF zřídí jako své zařízení Kabinet gerontologie a geriatry (KGG) na bázi III. interní kliniky FVL UK (nyní 1. LF UK). Stalo se tak k 1. říjnu 1974 a byl jsem jmenován jeho externím vedoucím. Toto rozhodnutí jsem přijal s rozpaky. Na

jedné straně jsem uznával, že návrh dává asi nejlepší šance úkol splnit (byl jsem například předsedou ČGS, na klinice působilo několik pracovníků v geriatrii dobře erudovaných, od začátku 70. let tu fungoval systém tzv. diferencované péče s první modelovou jednotkou pro doléčování nemocných, z kliniky vzešla řada publikací s gerontologickou problematikou, fungovalo tzv. oddělení péče o nemocné (dnes samostatný Ústav teorie a praxe ošetřovatelství) s vysokoškolsky vzdělanými sestrami a zájmem o geriatrické ošetřovatelství, např. Marta Staňková a Alena Melanová, na druhé straně jsem považoval za svůj hlavní úkol funkci přednosty III. interní kliniky, kterou mi předal můj učitel prof. J. Charvát, když musel podle tehdy platné novely vysokoškolského zákona (tzv. „Hrbkova novela“) v roce 1970 z vedoucí funkce odejít (11). Vytvořením KGG klinika získala vedle svého tradičního endokrinnologicko-metabolického zaměření navíc nový profil. Nikdy jsem toho nelitoval a pro úspěšnou symbiózu KGG s jinými složkami kliniky jsem se snažil vytvářet příznivé podmínky.

Za mimořádné štěstí považuji, že jsem mohl spolupracovat s lidmi, kteří na klinice a v KGG vyrostli ve špičkové odborníky v gerontologii a tomuto oboru zůstávají věrni a tvůrčím způsobem jej samostatně rozvíjejí.

Mým nejdávnějším spolupracovníkem je **Jiří Neuwirth**, docent vnitřního lékařství od roku 1983, postupně ode mne přejímal různé aktivity v péči o nemocné a geriatrii, angažoval se ve vysokoškolském vzdělávání sester a v Univerzitě 3. věku (U3V), v roce 1990 převzal vedení KGG (po roce 1991 subkatedry gerontologie a geriatrie IPZV), také lůžkového geriatrického oddělení VFN, ze kterého později vznikla geriatrická klinika I. LF UK a VFN. **Hana Heřmanová**, vzdělaná u prof. Bureše v sociální gerontologii, přešla do KGG, kde se zabývala funkčním testováním seniorů a skríninkem rizik. Byla úspěšnou vědeckou sekretářkou ČGS a růst její členské základny (ČGS měla např. v roce 1970 149 členů, roku 1980 již 615 a roku 1984 již 901; v roce 1992 došlo ke změně názvu na Českou gerontologickou a geriatrickou společnost ČLS JEP – ČGGS). V roce 1980 odešla dr. Heřmanová do regionální úřadovny WHO v Kodani, kde se až do důchodu věnovala problematice dysability, rehabilitace a geriatrie. Na III. interní klinice a v KGG vyrostla **Eva Topinková**. Přišla sem v roce 1982, v roce 1996 habilitovala v oboru vnitřního lékařství, v roce 2001 byla jmenována profesorkou sociálního lékařství. V roce 1997 se stala vedoucí subkatedry geriatrie IPVZ a od roku 2001 je přednostkou nově zřízené Geriatrické kliniky I. LF UK. Je autorkou či spoluautorkou 16 monografií s gerontologickou problematikou. V roce 1995 vydala spolu s J. Neuwirthem Geriatrii pro praktického lékaře (Grada) a v roce 2005 sama Geriatrii pro praxi (Galén).

Mimořádně významným pracovníkem KGG byla **Helena Haškovcová**. Do KGG jsem ji získal v roce 1982 a působila tu až do roku 1990, kdy odešla do vedoucích funkcí na jiná pracoviště. Stala se docentkou a pak první profesorkou lékařské etiky. Helena Haškovcová (nelékařka, RNDr. a PhDr.) vnesla na naše pracoviště nový prvek, totiž psychologické a etické aspekty stárnutí a stáří, hlavně umírání a smrti. Napsala několik gerontologicky orientovaných monografií a nejznámější je její dílo *Thanatologie* (Galén, 2000).

Celý svůj profesní lékařský život prožil na III. interní klinice **Zdeněk Kalvach** a působí tu dosud. Od začátku se zaměřuje na geriatrii. Je editorem několika knižních odborných publikací, skript a sborníků. Nejdůležitější je jeho rozsáhlá mezioborová Geriatrie a gerontologie (Grada, 2004). Kalvach se snaží zasadit stáří do širších společenských souvislostí, v geriatrii propaguje

tzv. akultní geriatrii a respektování klinických zvláštností péče o seniory.

Geriatrické zaměření si z kliniky odnesli i Jiří Šimek (nyní 3. LF UK), dobře kvalifikovaný a atestovaný internista a psychiatr. Jen krátce připomenou, že 3. interní klinika měla (zřejmě jako jediná) v kmenovém stavu pracovníků dva psychiatry a dokonce jednoho klinického sociologa (dr. J. Kapras). Externím spolupracovníkem byl gerontopsychiatr prim. dr. Quido Kumpel z Opavy, kde byla tehdy geronto-psychiatrická výuková báze KGG. I když se v tomto svém sdělení věnuji především „pražské geriatrické škole“, nelze v dějinách opomenout alespoň tři mimopražské předsedy ČGS: internisty prof. Jindřicha Groha z LF UK v Hradci Králové (předčasně zemřel v roce 1972), prim. Karla Dohnala z Prostějova (zemřel v roce 2003) a prim. Jaroslava Přehnal z Zlína (zemřel v roce 2006; vedl geriatrické pracoviště Baťovy nemocnice, kde je nyní také klinická základna KGG).²

ODBORNÁ ČINNOST, AKTIVITA JEDNOTLIVCŮ

Jak jsem již uvedl, společnost si skutečně uvědomovala blížící se důsledky stárnutí populace. V roce 1982 se konalo ve Vídni 1. světové shromáždění OSN o stárnutí. Byl jsem členem čs. vládní delegace a byl jsem tu zvolen do asi dvacetičlenného tzv. hlavního výboru, který připravil závěrečnou rezoluci. V různých zemích a také u nás vznikaly celospolečenské zdravotnické programy, ale jejich realizace narážela na mnoho nepřekonatelných problémů. Jedním z nich byla skutečnost, že na rozdíl od celospolečenské pozornosti se zájem lékařů a jiných odborníků o gerontologii jako obor probouzel jen pozvolna a měl nejednou charakter pouze proklamační. Proto by zájem těch pracovišť, které se gerontologii a geriatrii skutečně věnovaly, neměl být přehlížen. V této souvislosti je vhodné připomenout také odbornou činnost a aktivity jednotlivců. Za příklad jsem zvolil **Jiřího A. Trojana** (1909–1982). Nebyla to jednoduchá osobnost, ale pro naši geriatrii má dosud nedoceněný význam. Byl primářem interního oddělení Thomayerovy nemocnice v Praze – Krči. Aktivně se zúčastňoval všech odborných gerontologických akcí u nás, mnohokrát také v zahraničí. Měl chytré nápady, nedokázal je však realizovat. V jeho odborné pozůstalosti jsem našel spoustu nepublikovaných podkladů ze studia patofyziologie stáří. Prosazoval komplexní pohled péče o starou populaci bez ohledu na rezortní hranice. Koncipoval a realizoval (byť je na krátkou dobu) model péče o staré občany v Praze 4. Na své pracoviště přijal socioložku **Jiřinu Šiklovou**, když v roce 1970 musela opustit FF UK. Tak Jiřina Šiklová vstoupila do české gerontologie a vnesla do ní zcela nové pohledy. Své názory na problematiku stárnoucí a staré populace prezentuje nejen na gerontologických fórech, ale i ve veřejnosti a poutavě ji medializuje.

UNIVERZITA TŘETÍHO VĚKU

Pro vývoj české gerontologie a geriatrie je charakteristické „překračování klasických hranic gerontologie“ jako vědního oboru. Jak jsem se již zmínil, projevovalo se to různě. Uvnitř medicíny jsme získávali specialisty různých lékařských oborů pro „oborovou geriatrii“. Zájem a podpora se však obracely i do oblastí mimo medicínu. Příkladem jsou *Univerzity třetího věku* (vžil se náš návrh na zkratku U3V). První U3V u nás vznikla na FVL UK v roce 1987 díky mimořádným aktivitám propagátorky celoživotního vzdělávání

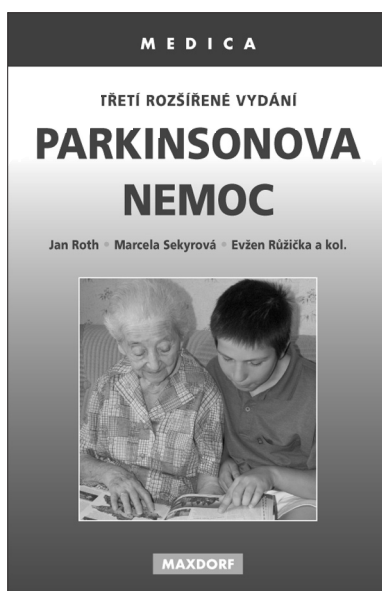
²Předsedové České gerontologické společnosti: F. Bláha (1962–1963), J. Groh (1963–1967), R. Bureš (1967–1973), V. Pacovský (1973–1981), K. Dohnal (1981–1994), J. Přehnal (1994–2006).

Pozn.: J. Přehnal nečekaně 30. ledna 2006 zemřel. Vedením ČGGS byla do voleb nového výboru pověřena Iva Holmerová, další významná reprezentantka pražské geriatrické školy. Koncipuje a organizuje v Praze progresivní formy geriatrické péče, zvláště o pacienty s Alzheimerovou chorobou.

a naší spolupracovnice ing. **Dany Steinové**. Z vlastní iniciativy zahájila náborovou akci v seniorské veřejnosti. Všichni jsme byli překvapeni, že se přihlásilo 367 (!) seniorů. Děkanát jen obtížně zvládal jejich zápis. Protože jsem byl v té době děkanem fakulty, rozhodl jsem na vlastní odpovědnost, že všichni budou zapsáni jako mimořádní posluchači, dostanou vysokoškolské indexy a budou imatrikulováni ve staroslavném Karolinu. Sdělovací prostředky věnovaly akci ohromnou pozornost, a protože nikdo nechápal, „o co vlastně jde“, byl jsem s tehdejšími ministrem školství Karlem Julišem pozván k vysokým ústavním činitelům k vysvětlení. Výuka nestála fakultu ani korunu, pro U3V se nadchli výborní a zkušení pedagogové, např. profesori R. Čihák, V. Schreiber, fyzioložka E. Trávníčková, doc. J. Neuwirth a další. Všichni zde vyučují dosud. Různé formy U3V se rychle rozšířily i na jiné vysoké školy a fakulty a Česká republika se stala v této oblasti uznávanou „mocností“. Dana Steinová je ve světě známým expertem.

LITERATURA

1. **Hlaváčková, J.:** Žádost o přednášky z gerontologie v r. 1843. Čas. Lék. čes., 1996, 135, 19, s. 637-638.
2. **Tvaroh, F.:** Vývoj čs. gerontologie a geriatrie. Čas. Lék. čes., 1972, 111, s. 667-671.
3. **Pacovský, V.:** Československá gerontologie v uplynulých 30 letech. Čas. Lék. čes., 1975, 114, s. 1477-1479.
4. **Pacovský, V., Viršík, K.:** Vývoj české a slovenské gerontologie. Prakt. Lék., 1986, 66, s. 233-235.
5. **Beránek, K., Hlaváčková, L., Nosáková, J. et al.:** Bibliografický slovník pražské lékařské fakulty 1348–1939, díl II. Praha, Univerzita Karlova, 1993.
6. Sborník Sessio quarta Facultatis medicae Pragensis scientifica. Acta Universitatis Carolinae, Medica, Suppl. 7, 1959.
7. **Pacovský, V.:** Spolek českých lékařů, lékařská fakulta a jedna klinika. Čas. Lék. čes., 2004, 143, s. 130-132.
8. **Pacovský, V.:** K historii postgraduálního vzdělávání v gerontologii a geriatrii. Geriatria, 2002, 8, s. 56-61.
9. **Topinková, E., Neuwirth, J.:** Třicet let postgraduálního vzdělávání v gerontologii a geriatrii v České republice. Česká geriatrická revue, 2004, 2, s. 6-12.
10. **Přehnal, J.:** Ke třicátému výročí založení Kabinetu gerontologie a geriatrie. IPVZ, Česká geriatrická revue, 2, 2004, s. 4-5.
11. **Svačina, S., Sucharda, P. (eds.):** To byl profesor Josef Charvát. Praha, Galén, 2003.



PARKINSONOVA NEMOC (3. vyd.)

Jan Roth, Marcela Sekyrová, Evžen Růžička a kol.

Třetí rozšířené vydání knížky věnované pacientům s Parkinsonovou nemocí a jejich rodinným příslušníkům. První vydání vyšlo v roce 1994 a druhé v roce 1999, obě byla brzy rozebrána. Příručka je doplněna podrobným návodem k rehabilitačním cvičením s více než stem obrázků.

Vydal Maxdorf v roce 2005, formát 130 x 200 mm, brož., ISBN 80-7345-044-5, 192 str., 245 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

Akademik Jan Bedrna – zakladatel hradecké chirurgické školy

Dominik J.

Kardiochirurgická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Letos v září uplyne již 50 let od úmrtí akademika Jana Bedrny, zakladatele hradecké chirurgické školy a zcela mimořádné osobnosti československé chirurgie.

Jan Bedrna se narodil 16. září 1897 v Českém Brodě, kde vyrůstal v prostředí učitelské rodiny. Středoškolská studia ukončil maturitou v roce 1916 na reálném gymnáziu v Kolíně. Zahájit vysokoškolská studia mu zabránila probíhající I. světová válka. Musel narukovat a po absolvování vojenské školy pro záložní důstojníky byl odvelen na italskou frontu. Z armády byl však na jaře 1918 pro nemoc propuštěn. Po ukončení války a vzniku Československé republiky byl přijat na Lékařskou fakultu Univerzity Karlovy v Praze a na této fakultě byl již 3. února 1923 promován doktorem veškerého lékařství.



Obr. 1. Akademik Jan Bedrna – rok 1954

Jan Bedrna po promoci působil krátce v nemocnici v Českém Brodě a absolvoval stáž na pražské chirurgické klinice profesora Otakara Kukuly. Ale již v červnu 1923 byl přijat na chirurgickou kliniku Masarykovy Univerzity v Brně, kterou vedl věhlasný profesor Julius Petřivalský. Jan Bedrna již zde prokázal obrovské nadání pro chirurgii a díky tomu získal rychle rozsáhlou chirurgickou a urologickou erudici. A tak již 8 let po promoci, v prosinci 1931, se na Masarykově Univerzitě habilitoval, stal se docentem patologie a terapie chirurgických chorob. Během svého působení na brněnské chirurgické klinice v letech 1923–1933 uskutečnil mnoho studijních, ale i přednáškových pobytů na významných evropských chirurgických pracovištích (Berlín, Štrasburg, Montpellier, Varšava, Brusel, Paříž, Lipsko, Vídeň, Basilej, Bern, Curych, Mnichov). Nejčastěji však přednášel ve Vídeňské urologické společnosti (1, 2).

K 1. květnu 1933 přešel Jan Bedrna do Ostravy, kde se stal prvním českým primářem chirurgického oddělení městské nemocnice. Zde však nebyl příliš spokojen a proto se ucházel o uvolněné místo primáře chirurgického oddělení Okresní všeobecné nemocnice v Hradci Králové. O toto místo se zajímal i Jan Knobloch, tehdy asistent pražské chirurgické kliniky profesora Arnolda Jiráskaa, který se později také stal významným pražským profesorem chirurgie. V konkurzu však zvítězil Jan Bedrna, a tak 1. dubna 1934 nastoupil na místo primáře chirurgického oddělení v Hradci Králové. Za svého působení v Hradci Králové Jan Bedrna prokázal, že je neobyčejně všestranný chirurg s obdivuhodným rozsahem vědomostí a praktických dovedností v chirurgii břišní, urologii, neurochirurgii, traumatologii a posléze i kardiochirurgii. A tak díky chirurgickému umu, medicínským znalostem i organizačním schopnostem dosáhla hradecká chirurgie pod Bedrnovým vedením velmi brzy oprávněného věhlasu.

Po II. světové válce se Jan Bedrna také významně zasloužil o založení Lékařské fakulty v Hradci Králové, která byla zřízena dekretem prezidenta republiky dr. Edvarda Beneše dne 13. října 1945 a slavnostně otevřena již 25. listopadu téhož roku (3). Po vzniku Lékařské fakulty se chirurgické oddělení stalo univerzitní klinikou a v poválečném období pak pokračoval její velmi úspěšný rozvoj právě díky Bedrnovým všestranným aktivitám chirurgickým, vědeckým, pedagogickým i organizačním. V roce 1947 byl docent Bedrna po zásluze jmenován profesorem chirurgie Karlovy Univerzity a v roce 1954 se stal i řádným členem Československé akademie věd a také mu byl udělen diplom doktora lékařských věd (obr. 1).

Z široké palety chirurgické činnosti Jana Bedrny nutno vyzvednout například to, že již v roce 1935 začal provádět bederní sympatektomie při ischemické chorobě dolních končetin, od roku 1937 operoval výhřezy meziobratlových plotének, anginu pectoris léčil resekci hvězdicové uzliny, ve 30. i 40. letech minulého století zajížděl do plicní léčebny v Žamberku, kde se věnoval kolapsové léčbě plicní tuberkulózy (torakoplastiky, pneumolýzy, torakokaustiky) (1, 2). Byl i výborným urologem, hodně se zabýval vrozenými vadami urogenitálního ústrojí, vydal i učebnici *Dětská urologie* (4). V roce 1954 uskutečnil úspěšnou operaci feochromocytomu. Zabýval se i traumatologií a sepsal výbornou prakticky zaměřenou monografii *Úrazy kostí a kloubů* (5).

Jan Bedrna pěstoval chirurgii v celém rozsahu, byl neobyčejně progresivní, a tak včas zachytil i proces vzniku a rozvoje srdeční chirurgie ve světě. Již ve 40. letech minulého století prováděl perikardektomie pro v tu dobu časté konstriktivní perikarditidy, pudráž perikardu pro lepší prokrvení ischemického myokardu, zabýval se tehdy prováděnými paliativními výkony pro ischemickou chorobu srdeční i pro kardiální dekompenzaci (1, 2, 6, 7). Jako první v tehdejší Československu uskutečnil úspěšný podvaz otevřené tepen-



Obr. 2. První operace mitrální stenózy v Bratislavě – rok 1953 (sedící zleva: M. Kučera, V. Haviar, J. Bedrna, K. Šiška, J. Procházka, J. Vokoun)

né dučeje (30. října 1947). V roce 1951 prosadil ustanovení kardiologického střediska dlouho prvního v ČSR. S Bedrnovým jménem jsou však v dějinách naší kardiologie spojeny především první nitrosrdeční operace v našem státě. Operaci vrožené stenózy plicnice valvulotomií uskutečnil 7. března 1951. V téže roce profesor Jan Bedrna zahájil na hradecké chirurgické klinice éru operací mitrálních stenóz na zavřeném srdci (bez použití mimotělního oběhu). První dvě operace v dubnu a září sice skončily nezdarem, ale třetí operace uskutečněná 24. listopadu 1951 již byla úspěšná a po ní následovala série operací úspěšných, které vzbudily obrovský zájem kardiologů a předních chirurgů, poněvadž špatná prognóza nemocných s progresující mitrální stenózou byla do té doby neovlivnitelná (7–9). Do Hradce pak jezdili významní profesori chirurgie Emerich Polák, Karol Šiška, Jan Navrátil, Jaroslav Lichtenberg, aby se s těmito operacemi seznámili a posléze je začali uskutečňovat na svých chirurgických klinikách. V roce 1953 hradecká kardiologická skupina pod Bedrnovým vedením operovala na pozvání akademika Šišky prvních pět nemocných s mitrální stenózou na Slovensku v Bratislavě (obr. 2). Když pak v roce 1954 na konferenci o srdeční chirurgii byla podána zpráva o počtech operací mitrálních stenóz provedených v Československu, tak těchto operací bylo uskutečněno nejvíce v Hradci Králové na Bedrnově klinice – 162, dále pak na Navrátilově klinice v Brně 101, na oddělení Pavla Steinera v Martině 60, na klinice Karola Šišky v Bratislavě 32, na oddělení Čestmíra Vohnouta v Ostravě 19, na klinice Emericha Poláka v Praze 13 a v ústavu Bohumila Špačka v Praze 9. Za dalších šest let v roce 1960 již celkový počet operací mitrálních stenóz v našem státě dosáhl úctyhodného čísla 2908 (10). Jan Bedrna tak svými prioritními operacemi spustil lavinu těchto operací, které jediné dovedly zvrátit jinak nepříznivou prognózu nemocných s pokročilou mitrální stenózou. Byly to vůbec nejčastější srdeční operace v 50. a 60. letech minulého století. Proto je Jan Bedrna právem označován za zakladatele československé

kardiologie. Potvrzuje to i první věta v učebnici kardiologie Jana Navrátila, která zní: „Od doby, kdy jsem měl příležitost zhlédnout poprvé operaci mitrální stenózy u zakladatele československé kardiologie akademika Bedrny, uplynulo 17 let“... (11).

Velikost Bedrnova netkvěla jen v obrovském rozsahu jeho chirurgické činnosti, ale i v tom, že své žáky nikdy po odborné stránce netlumil, naopak je vedl k samostatnosti a odpovědnosti a také ke specializaci. Již v polovině minulého století byl přesvědčen, že tzv. velká všezaujmající chirurgie se může úspěšně rozvíjet, pouze pokud se její obory stanou samostatnými, a tuto myšlenku v Hradci Králové v praxi prosazoval a zaváděl. Dnes již víme, že chirurgie ve 20. století udělala největší pokrok tím, že se rozštěpila ve více dnes již základních oborů. A tak již koncem 40. let pověřil Bedrna svého žáka Jaroslava Procházku starostí o další rozvoj plicní chirurgie. Procházka se tohoto úkolu zdárně chopil a již v roce 1948 začal v Hradci Králové provádět plicní resekce a po smrti akademika Bedrny se stal jeho důstojným a úspěšným nástupcem a také pokračovatelem v rozvíjení škály srdečních operací. V roce 1950 dal Bedrna také podnět k vyčlenění neurochirurgie, a to nejprve v podobě neurochirurgického oddělení v rámci chirurgické kliniky a o dva roky později jeho zásluhou vznikla v Hradci Králové první samostatná neurochirurgická klinika v našem státě. Přednostou této kliniky byl jmenován druhý slavný Bedrnův žák Rudolf Petr, jeden z našich nejvýznamnějších neurochirurgů druhé poloviny 20. století, který se později stal také akademikem (obr. 3). Podobně se Bedrna zasadil i o osamostatnění urologie, a to nejen v Hradci Králové, ale i v tehdejší ČSR. Navzdory mínění většiny chirurgů se po dlouhých diskuzích podařilo v roce 1953 zřídit nejprve urologickou komisi v rámci chirurgické společnosti a v roce 1955 již samostatnou urologickou sekci, jejímž prvním předsedou se stal profesor Karel Neuwirth a prvním místopředsedou byl zvolen akademik Bedrna.



Obr. 3. Rok 1952 – zleva: J. Lichtenberg, R. Petr, J. Bedrna, J. Procházka, A. Mládek

Bedrna byl také výborný učitel, rád a poutavě přednášel. Již v letech 1937–1945 se ujal výuky chirurgie na ošetřovatelské škole a po zřízení Lékařské fakulty v Hradci Králové přednášel jak studentům medicíny, tak i v odborných společnostech. Při diskuzích byl velmi pohotový debatér, nikdy se nerozpakoval na vědeckých shromážděních obhajovat své názory, i když se lišily od názorů tehdejších nejuznávanějších chirurgických špiček. Znamé jsou jeho slovní duely na odborných vědeckých zasedáních s profesorem Vladimírem Rapantem, přednostou olomoucké chirurgické kliniky. Byli sice velcí rivalové, ale i dobří přátelé, oba totiž vyšli ze slavné brněnské chirurgické školy Petřivalského, kde shodně působili 10 let a získali zde chirurgickou erudici i habilitaci z chirurgie.

Tak, jak to u velkých lidí bývá, měl i Bedrna mnoho jiných kulturních zájmů. Zajímal se o umění, sám byl nadaný a zručný kreslíř a vše důležité z chirurgického oboru dovedl názorně nakreslit. Také hrál velmi dobře na klavír a za zmínku stojí i to, že patřil k výborným šachistům.

Nutno zdůraznit i to, že Bedrna byl velmi pečlivý a odpovědný ve své péči o svěřené nemocné a operované. Do nemocnice přichá-

zel denně včetně nedělí a svátků, aby navštívil všechny problematické a závažně operované.

Akademik Jan Bedrna zemřel předčasně v 59 letech v Poděbradech dne 25. září 1956.

Není možno zapomenout na tak význačného chirurga, který zanechal nesmazatelnou stopu v dějinách české chirurgie i tím, že vychoval mnoho vynikajících chirurgů, kteří pokračovali v jím započatém díle. Z přímých žáků akademika Bedrny nutno jmenovat především neurochirurgy akademika Rudolfa Petra a profesora Rudolfa Malce, urology profesory Jozefa Švába, Pavla Navrátila a akademika Vladimíra Zvaru, plicní chirurgy a kardiochirurgy profesory Jaroslava Procházku, Vladimíra Brzka a Jaroslava Lichtenberga, dětského chirurga a urologa profesora Hvězdoslava Stefana, chirurgy profesory Antonína Beneše a Bohumila Konečného a docenty Jiřího Novotného, Vojmíra Ševčíka, Bohumila Kauckého, Jiřího Kováře a mnoho dalších nejmenovaných primářů chirurgie a urologie, kteří proslavili hradeckou chirurgickou školu založenou Janem Bedrnou.

LITERATURA

1. **Procházka, J.:** Jan Bedrna. Rozhl. Chir., 1997, 76, s. 589-593.
2. **Procházka, J.:** Vzpomínky hradeckého chirurga. Hradec Králové, Garamon, 2002, 174 s.
3. Kolektiv autorů: Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové (1945–1995). ATD Hradec Králové, 1995, 161 s.
4. **Bedrna, J.:** Dětská urologie. Praha, SZN, 1951, 478 s.
5. **Bedrna, J.:** Úrazy kostí a kloubů. Praha, Naše vojsko, 1955, 182 s.
6. Kolektiv autorů: Akademik Jan Bedrna (1897–1956). Lékař, učitel, vědec. Sjezdový materiál 1. Bednova dne, Hradec Králové, 1986, 47 s.
7. Kolektiv autorů: Chirurgické léčení chlopenních vad srdečních. Praha, Naše vojsko, 1953, 156 s.
8. **Bedrna, J., Kučera, M., Procházka, J.:** Radikální chirurgická léčba zúženého levého žilního ústí. Rozhl. Chir., 1953, 32, s. 120-126.
9. **Dominik, J.:** Padesát let od první intrakardiální operace v České republice. Cor Vasa, 2001, 43, s. 479-481.
10. **Mládek, A.:** Vznik a vývoj kardiochirurgie u nás. Rozhl. Chir., 1963, 42, s. 739-743.
11. **Navrátil, J.:** Kardiochirurgie. Praha, Avicenum, 1971, 408 s.



SRDEČNÍ ARYTMIE V KAZUISTIKÁCH

Postupy podle léčebných standardů

Jan Lukl

Tato publikace je první svého druhu na českém trhu. Vychází z rozboru jednotlivých případů nemocných se srdečními arytmiemi, na kterých by se měl čtenář poučit jaké jsou nejvhodnější, ale také nejméně vhodné postupy a kroky v rozhodovacím algoritmu. Hlavní důraz je kladen na první kapitulu o maligních srdečních arytmiích, kde se nejčastěji setkáváme s chybnými postupy, které mohou vážně ohrozit prognózu nemocného. Kniha je určena hlavně praktickým lékařům, internistům a praktickým kardiologům. Všichni tito lékaři mohou participovat na diagnostice. Čtenáři by po přečtení publikace mohli korigovat některé chybné postupy, které jsou vždy uváděny v komentářích pod čarou. Dílo lze zařadit mezi vysoce odborné publikace.

Vydala Grada Publishing v roce 2005, ISBN 89-0-247-1544-9, kat. číslo 1190, formát 15x21, pevná vazba, 116 stran, cena 149 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

OSOBNÍ ZPRÁVY

**PROF. PhDr. ZDENĚK
MATĚJČEK, CSc.**

Prof. PhDr. Zdeněk Matějček, CSc., veliký člověk, nás v 82 letech po dlouhé a úporné nemoci 26. října 2004 opustil. Ještě den před jeho smrtí jsme si volali: „Viš, Jiří, hlava je dobrá, ale to tělo, to je slabé, to odchází.“ A bylo tomu tak. Zdeněk Matějček naplnil vrchovatě svůj obdivuhodný život, jenž zasvětil především dětem, jakkoli postiženým. Služba a pomoc těm nejpotřebnějším se stávala stále více středem veškerého jeho snažení. To se opíralo o objevování, poznávání a prosazování co největšího dobra pro každé dítě a jeho rodiče. Činil tak na co možná nejvyšší vědecké úrovni a klinické práci. Postiženým dětem dával své srdce a pomáhal jim bojovat s jejich trápením. Jistě také proto, že je důvěrně znal ze svého vlastního života a opakovaně je zakoušel.

Od jeho smrti uplynulo již mnoho dní, avšak teprve nyní se dostáváme k tomu, abychom se s ním důstojně rozloučili. A jelikož Zdeněk Matějček nepatří jen nám, ale patří i řadě dalších zemí, uspořádali jsme na jeho počest mezinárodní konferenci. Učinili jsme tak za velké podpory a zaujetí jeho a našeho přítele – prof. MD Theodora Hellbrügge (H.C. Dr.) z Mnichova a vedení Univerzity Karlovy v Praze.

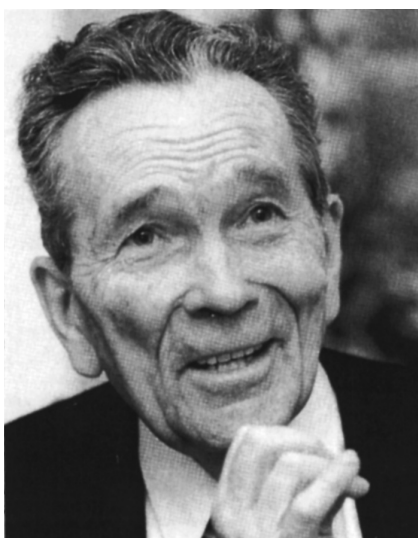
Profesor Matějček se narodil osviceným rodičům ve východních Čechách. Otec byl ředitel Státního hřebčína v Kladruzech, maminka kultivovaná žena. Oba pocházeli z českobratrských kořenů. Měl mladšího bratra, s nímž prý se „bili jako koně“, ale prožili celý život jako nejlepší přátelé. Krásně o tom Zdeněk vypráví ve svých hovorách, které mi první částí připomínají život na Starém Bělidle. Pro čtenáře je jistě zajímavé, že příčina jeho nezbytné hole byla zjištěna až panem farářem při hodině náboženství. Že ani čtyři ortopedické operace mu příliš nepomohly.

Ale on se však nikdy nevzdával a svým optimistickým voláním lákal kteréhokoli postiženého k rehabilitaci, ke cvičení, k síle a odvaze dokázat „něco neobyčejného“. Sám uměl řadu mimořádných cviků jako rovnováhu těla na vzepřené ruce, dlouhé série kliků. Ty ochotně vždy na požádání předvedl. Z mládí si také přinesl oblibu ve střelbě a honitbě. To někdy přinášelo dlouhé a ostré diskuze, jak je možné, že se tak mírný člověk věnuje takovému sportu. Mnohdy tato dohadování končivala až u samotného Freuda.

Dospívání přineslo Zdeněkovi Matějčkovi zhoršení zdravotního stavu. Na druhé straně jej však vymanilo z pracovního nasazení na konci války.

Po excelentní maturitě na Reálném gymnáziu v Pardubicích začal pracovat v Batových závodech ve Zlíně. Ty mu „otevřely svět“, možnosti dalšího studia, především jazyků, poznávání lidí a sdílení přátelských společenství.

Skončila válka a Zdeněk nastoupil na Filozofickou fakultu Univerzity Karlovy v Praze. Ale přišla nová nemoc, musel na řadu měsíců do Tater na léčení, pak na další ortopedickou operaci, a opět dlouhý pobyt v léčebnách. Zdravotní



stav se naštěstí zlepšoval. I tentokrát mu jeho postižení přineslo jistou výhodu. Na přelomu čtyřicátých a padesátých let 20. století měl ukončit vysokoškolské studium z češtiny a stát se gymnaziálním profesorem. To představovalo tvrdou prověrku a pro něj reálnou možnost neumístit se na střední školu. Rozhodl se proto pro psychologii, kterou již studoval a praktikoval v Sociodiagnostickém ústavu v Praze. To byl tehdy – vzhledem k nastupující době – mimořádný ústav. Tvořili jej čtyři psychologové, dva sociální lékaři, čtyři sociální pracovníci, jedna dětská sestra a dvě tajemnice. Ústav byl zaměřen především na péči o dítě, diagnostiku a terapii nejzávažnějších poruch a vad. Poté pak i na výzkumnou a výukovou činnost. Práce zde byla vysloveně mezioborová a interdisciplinární. Přechkala několik změn názvů tohoto zařízení, aby co nejméně dráždila ideologickou vrchnost. Ústav sám vznikl ve třicátých letech jako Pedologický ústav, přinášející tehdy nové postupy a metody v komplexní péči o dítě. Avšak ani tato změna názvu nebyla dostačující a musel se přejmenovat na Krajské pedopsychiatrické oddělení Středočeského kraje. I když si dále zachovávalo své základní pojetí a práci, změnilo se ve některých směrech. Stalo se jednak zdravotnickým zařízením, čímž se významně rozšířil jeho pracovní záběr a jednotu léčebně preventivní péče dotvořila lůžková část. Na druhé straně však přineslo nebezpečí medikalizace biologických, sociálních aspektů v péči o dítě.

Oddělení Středočeského kraje si naštěstí opět zachovalo svůj původní rozsah, obsah a pojetí práce. I titíž lidé zde zůstali. Novým pracovníkem se stal čerstvý absolvent Filozofické fakulty UK v Praze, doktor Zdeněk Matějček, dosavadní dobrovolný praktikant v tomto ústavu.

Sociodiagnostický ústav se především věnoval klinické práci psychologické za pomoci diagnostické a terapeutické péče. Byly sem posílány děti z celé republiky s různými závažnými poruchami. Byly diagnostikovány, pro potřebné děti byla navržena a prováděna rehabilitace a terapie, popřípadě poskytována další specializovaná péče. Je třeba si uvědomit, že v té době se likvidoval pojem sociální, psychologický

a sociálně právní. Tak byly zrušeny všechny formy a zařízení této péče. Naštěstí se však většina této problematiky začala zajišťovat v rámci zdravotnické pediatrické péče. Zařízení do tří let věku dětí (jesle, kojenecké ústavy a dětské domovy do tří let) spadaly do přímé kompetence ministerstva zdravotnictví. Tak se toto klinické pracoviště začalo intenzivně věnovat péči o tyto děti, hlavně pak nedostatkům kolektivní, neosobní výchovy v nich. Své poznatky a zkušenosti předávali dalším zařízením kolektivní péče o děti do tří let. S nimi spolupracovali též doc. J. Koch a prof. H. Papoušek s ÚPMD. V Sociodiagnostickém ústavu se na základě svých pravidelných komplexních prohlídek zaměřovali též na objektivizování nedostatků a problémů vyplývajících z k pobytu dětí v těchto zařízeních.

J. Langmeier s Matějčkem se tak zaměřili na definování psychických potřeb dětí a problematiku jejich neuspokojování. Definovali, plně v souladu s výzkumy ve světě, nový psychologický pojem, který nazvali psychickou deprivací. Velice přesně jej popsali a výsledky své práce publikovali v knize *Psychická deprivace v dětském věku*, která ihned vzbudila velkou pozornost u nás (čtyři vydání) i v zahraničí. Kniha byla přeložena do angličtiny, němčiny a ruštiny.

S docentem Kochem také spolupracovali i na novém návrhu péče o děti mimo rodinu. Ten se stal důrazným argumentem pro uspořádání této péče na rodinných principech. Ačkoliv od té doby uplynulo mnoho let, dosud nebylo vykonáno vše, co by bylo potřeba. Nicméně návrh přinesl nové pojetí a rozvoj osvojení, individuální a skupinové pěstounské péče (SOS dětské vesničky) a byla nově otevřena problematika péče o postižené děti a další.

Byla to doba vypjatá i v tom směru, že zvláště v zemích Východního bloku se ostře přikláněli ke kolektivní výchově těchto dětí. V naší zemi jsme s tímto směrem nesouhlasili a měli jsme s tím často veliké problémy.

Tehdy režisér K. Goldberger s prim. M. Damborskou a Zdeněkem Matějčkem natočili film *Děti bez lásky*, který rozvířil obecné vědomí o rodinné výchově o neúspěších a nebezpečích její kolektivní podoby. Zasáhl silně nejcitlivější místa nejen u nás, ale i v cizině. Poprvé jej uváděla prim. Damborská a Zdeněk Matějček na pozvání prof. T. Hellbrügge v Mnichově. Zde také začala úzká spolupráce v celé řadě směrů sociální pediatrie a začalo se rozvíjet velké přátelství, která trvá dodnes.

Na konci mých studií, i když jsem dosud osobně neznal prof. Langmeiera a prof. Matějčka, se mi přihodila zvláštní situace. Moje maminka byla správkyní dětského domova, kam dojížděl Zdeněk Matějček se svými spolupracovnicemi ze Sociodiagnostického ústavu. Podávajíc mi jejich první společnou knihu *Člověk známý, neznámý* mi doporučila: „Těch si važ, to jsou výteční lidé.“ Poslechl jsem ji a nikdy jsem nelitoval.

Mluvím-li o životě a díle prof. Matějčka, nemohu pominout tuto velice významnou oblast v péči o dítě, dotýkající se zvláště teorie a praxe v péči o děti žijící mimo rodinu, a výzkumné

dopady tohoto poznání na celou společnost, porozumění pro děti, ochranu jejich dobrého vývoje a uspokojování jejich práv.

V této době byl již Zdeněk Matějček šťastným manželem a otcem tří dětí. Rozvíjel dále klinickou psychologii se svou základní orientací k problematice dětí nějak ohrožených a postižených. Postupně se stával významnou psychologickou kapacitou, schopný náležitěho pozorování a zobecňování svých poznatků a zkušeností.

Začal publikovat, přednášet u nás i v zahraničí, na vědeckých a odborných fórech. S citem a odpovědností se stále obracel k nejširší veřejnosti, využívaje všechny typy sdělovacích prostředků k poučení dětí, matek i otců, prarodičů i dalších.

V té době se také věnoval dyslexii. Za zásluhy v této oblasti se stal členem poradního sboru Mezinárodní Orthonovy společnosti v USA a členem předsednictva Mezinárodní akademie pro poruchy řeči. Téměř nikdo o tom u nás nevěděl.

To již také řadu let přednášel na katedře psychologie FF UK v Praze klinickou psychologii a psychologické poradenství. Byla to zvláštní výuka – spíše spolupráce a vedení studentů k samostatnému poznávání a řešení problémů. Důležitým momentem byla skutečnost, že tak činil zvenčí. Vedl mnoho diplomových prací studentů a byl také jejich oponentem. Prokázal význam této činnosti, když v devadesátých letech založil fond nazvaný Nadace profesora Matějčka na odměnu nejlepších diplomových prací z oblasti vývojové psychologie.

V roce 1969 ukončil prof. Matějček svou práci na Pedopsychiatrickém oddělení Středočeského kraje a přijal pozvání prof. Josefa Švejcara učit na katedře pediatrie ILF. Prof. Langmeier přešel na svůj kabinet ILF, a tak oba pracovali vedle sebe, i když již s jiným zaměřením. Společně však dokončili svou výzkumnou pedagogickou a klinickou práci na vybudování tzv. Pražské školy klinické psychologie.

Prof. Matějček zde započal druhou etapu své životní práce – věnované lékařům, zvláště pak pediatrům. Komplexní pohled na dítě, rodinu, na problematiku zdravého, ohroženého, nemocného a postiženého dítěte, a to z hlediska psychologického. Významně přitom ovlivnil myšlení, postoje a práci dětského lékaře zdůrazněním psychických a sociálních aspektů života a vývoje dítěte ve zdraví a v nemoci.

V té době jsem přišel pracovat na dětskou kliniku ILF s úkolem založit a rozvíjet sociální pediatrii. Zdeněk velmi mnoho přispěl tomuto úkolu. V té době jsme také věnovali velkou pozornost budování systému náhradní péče

o děti žijící mimo rodinu. Požádal jsem Zdeňka Matějčka o odbornou účast na budování SOS dětských vesniček u nás. Ujal se tohoto úkolu a plnil ho s ohromným entuziasmem a překvapivými výsledky.

Nemysleli jsme však jen péči o děti ve vesničkách, ale mířili jsme obecně na celou problematiku dětí bez rodin. Zdeněk Matějček dále pokračoval i ve své vědecké práci, převážně s doc. Z. Dytrychem. Zaměřil se přitom na dlouhodobý výzkum nechtěných dětí. Byl publikován knižně i v dílčích studiích u nás i v zahraničí a dosáhl světového ohlasu.

Vedle pedagogické práce v ILF i mimo něj neustával prof. Matějček ve své vědecko-populární činnosti, již se stával stále váženějším a stále více dotazovaným odborníkem. Vždy ochotně naslouchal, poradil, pomohl, a tak vlastně také získával další zájemce o jeho podporu, radu a řešení různých problémů.

Prof. Matějček byl též veselý chlapec, šprýmař, básník. Mohl bych zde citovat řadu jeho radostných a veselých projevů a nádherných zážitků s ním.

Jednoho dne mi napsal, že se čas nachýlil a že odchází do penze. Všichni jsme byli nemile překvapeni. Reagoval jsem, že v penzi bude mít více práce než dosud. Nemýlil jsem se! Zdeněk nastoupil do laboratoře rodiny, vedené doc. Dytrychem. Zde zahájili několik longitudinálních studií – děti z rozvedených rodin, děti narozených mimo manželství, děti bez rodin, nechtěných dětí a dalších. U doktora J. Šturmy v jeho Paprsku si ponechal jeden den na klinickou a poradenskou práci, v Tuháni pak jeden den pro své včely, rybník a občas a na nějaký ten lov.

A tak Zdeněk Matějček v roce 1991 zdánlivě ukončil třetí etapu svého života, která vyústila ohlášeným, avšak nerealizovaným odchodem do penze. Byl to sice vtip, ale zároveň další životní etapa tohoto neúnavného člověka. Dokončoval řadu svých knih, nebo těch, jež psal se svými spolupracovníky. Zaměřoval se přitom na různé aspekty a přístupy k nejrůznější problematice dětí a jejího řešení. Populárně-vědecká činnost neutuchala, právě naopak, a to i tehdy, když jeho potíže a bolesti přibývaly.

Významně čerpal poznání a další zkušenosti ve své klinické práci jak v ústavech, tak mimo ně. Přitom se soustředil na tvorbu nových diagnostických nástrojů, na adaptaci vyšetřovacích metod (práce s kresbou rodiny) a překlad Gesellovy metody pro děti a další diagnostické metody.

Důkladné vyšetření příslušnými psychologickými testy považoval vždy za jedno z východi-

sek řádného psychologického vyšetření. Nepřikládal mu sice absolutní nadřazení jiným metodám a přístupům k dítěti, ale nutnou základnu pro seriózní řešení celého případu. Spolu s prof. Langmeirem napsali v roce 1991 *Praxi dětského psychologického poradenství*, v níž uložili k obecnému užítí svou mnohaletou společnou práci.

Langmeier s Matějčkem se také soustředili na poznávání rané péče o děti. Vycházejíce z poznání anglických autorů o imprintingu a attachmentu, senzitivních stadií atd. Konfrontovali své poznatky s poznatky jiných. Společně pak vydali knihu *Počátky našeho duševního života*. Opírali se přitom o svou více úrovněovou deprivaci v dětském věku. Tím dosáhli dalšího mezinárodního uznání a poukázali na mimořádný význam perinatálního období dítěte a náležitou péči o ně.

Zdeněk Matějček byl velmi vzdělaný a zvláště schopným pedagogem, vědcem, odborníkem v oblasti dětské psychologie, jemuž spolu s několika dalšími psychology patří poděkování za zachování psychologie jako reálné vědy a překonání nebezpečných destruktivních akcí proti její existenci. Měli by mu též být vděční, že s několika málo dalšími uměl psychologii obohatit o zdravotní a biologické aspekty. Lékaři pak za to, že je učil biopsychické jednotě života a vývoje dítěte.

Velmi se zasloužil o obnovu sociální péče, sociálních aktivit, zařízení a vlastně renesanci celé této oblasti. Zde se také projevil jako velký průkopník charity u nás. Profesor Zdeněk Matějček obdržel mnoho ocenění, čestná členství v různých institucích, byl vyznamenán prezidentem republiky Medailí za zásluhy.

Professor Matějček učinil ještě jeden veliký žert: Když na závěr svého života vydal své hovořky a nádherný soubor *Psychologických esejů*, pokládal jsem to za definitivní uzavření jeho díla. Ale překvapil mne a jistě i ostatní přátele, když ve stejném roce vydal komentovaný soubor jeho hlavních prací. Jako dobrý hospodář uklidil a předal své dílo.

Děkujeme za ně, děkujeme jeho rodině, zvláště paní Jarmile, jež mu vytvořila optimální tvůrčí prostředí. Děkujeme za opravdovost, plnost lásky k druhým, služby a pomoci potřebným, ohromnou pracovitost, velikou skromnost, náročnost k sobě i ostatním, pravdivost v životě i ve vědě, vzdělávání a klinické práci.

Velmi nám schází ...

prof. MUDr. Jiří Dunovský, DrSc
170 00 Praha 7, Schnirchova 32

NEJVÝZNAMNĚJŠÍ OSOBNOSTI PRAŽSKÉ LÉKAŘSKÉ FAKULTY

JAN BĚLEHRÁDEK

(18. 12. 1896 – 8. 5. 1980)

Lékař a biolog Jan Bělehrádek nepocházel z rodu, v němž umění Aeskulapovo plynule přechází z generace na generaci. Jeho otec František působil v menšinovém školství, po první světové válce se stal ředitelem Ústřední matice školské. Pedagogický talent zdědil po něm i syn, nejdříve se ale úspěšně zhostil role žáka a studenta. Po maturitě na českém reálném gymnáziu na rodném Smíchově se na podzim 1916 zapsal na lékařskou fakultu české univerzity v Praze, a jelikož ho vedle medicíny silně přitahovala biologie, studoval dva roky na nově ustavené přírodovědecké fakultě. V roce 1922, kdy byl prohlášen doktorem všeobecného lékařství, publikoval knížku *Člověk a slunce*, v níž dal výraz své vizi, „že lékařství budoucnosti bude více praktickou biologií člověka, než jeho patologií, a že tu případně hlavní slovo hygieně“.

Biologii se mohl věnovat i na půdě lékařské fakulty: jako demonstrátor a posléze asistent jejího fyziologického ústavu, v jehož čele stál profesor František Mareš. Jeho budoucí vědeckou dráhu však podstatně ovlivnil jiný profesor, tehdy pouze titulární – Edward Babák. Ten po válce odešel do Brna, aby tu na Masarykově univerzitě vybudoval obor fyziologie. Do metropole země Moravskoslezské „přetáhl“ v listopadu 1923 i Jana Bělehrádku, obohaceného zkušenostmi z půlročního pobytu v Lovani. Mladý vědec nastoupil v biologickém ústavu a za pouhé tři roky byl jmenován jeho ředitelem. Mezitím získal veniam legendi pro všeobecnou biologii (18. června 1925) na základě habilitační práce *Experimentální vliv teploty na biologické děje*, následovala mimořádná (20. prosince 1927) a řádná profesura (30. června 1931). Cítil se ve svém živlu, netoužil totiž po kariéře bada-

tele uzavřeného v laboratoři. V pedagogické práci spatřoval jedinečnou šanci k prolomení úzké specializace, do níž moderní vědec často zabředá. „Tak jako za stara, plní i dnes university a ostatní vysoká učení trojí základní úkol: učitelský, badatelský a obecně kulturní,“ napsal později k 600. výročí založení Univerzity Karlovy v článku *O universitách*.

Obecná biologie, která se ještě koncem 19. století na univerzitách těžko prosazovala, měla nyní ve výuce pevné místo, přetrvávaly však rozdíly v její koncepci. Odlišné přístupy se odrážely i v přívlastcích „všeobecná“ a „obecná“, kde nešlo o pouhou hru se slovíčky. Jan Bělehrádek prosazoval název „obecná biologie“ (biologia generalis), která na rozdíl od „všeobecné biologie“ (biologia universalis) neměla být pouhým souhrnem poznatků botaniky, zoologie a biologie člověka, nýbrž všestrannou naukou o živých organizmech a jejich projevech. Polemizoval s držitelem pražské stolice všeobecné biologie a experimentální morfologie Vladislavem Růžičkou, jemuž vytýkal mechanistické pojetí oboru. Oba badatele přesto pojil vztah vzájemné úcty, neboť se roku 1933 ještě s kolegou Vladimírem Bergauerem dohodli na společném projektu učebnice *Obecná biologie*. Profesor Růžička v březnu 1934 zemřel, takže první díl *Obecné biologie* napsal Bělehrádek (1934), druhý díl Bergauer (1936).

Po jedenácti šťastných letech strávených v Brně se Jan Bělehrádek stěhoval do Prahy. Jeho alma mater mu v listopadu 1934 postoupila stolicí všeobecné biologie a také vedení biologického ústavu po zesnulém profesoru Růžičkově. V akademickém roce 1937/1938 stanul v čele lékařské fakulty jako její děkan. Uzavření českých vysokých škol za okupace ho sice vzdálilo z univerzity, nikoli však od milované vědy. Člověk důsledně zastávající demokratické postoje neušel pozornosti nacis-

tů, a proto musel konec války strávit v koncentračním táboře Terezín.

Po návratu z vězení ho čekala pocta, která však pro budoucnost znamenala cosi znepokojivějšího: Na základě dekretu ministra školství a osvěty byl jmenován rektorem UK v mimořádném letním semestru 1945. Znepokojení vyvolával postup ministerstva, které zcela obošlo pravomocí akademického senátu. Jan Bělehrádek nakonec prosadil konání řádných akademických voleb, v nichž byl zvolen rektorem na rok 1945/1946.

Při obnově normální činnosti UK musel řešit mimořádné problémy, mimo jiné čelit megalomanským plánům na sloučení univerzity s technikou. Významně se zasloužil o ustavení poboček lékařské fakulty v Plzni a Hradci Králové, nesouhlasil naopak se zřízováním farmaceutických fakult z obavy, že tento krok povede „k nebezpečí fušování v lékařství“. Navrhl také zrušení talárů, ale v tomto bodě byl přehlasován děkany všech fakult.

Ve funkci poslance parlamentu vystupoval Jan Bělehrádek důsledně proti snahám komunistů uchopit moc ve státě. Krátce po únoru 1948 odešel do exilu, nejprve do Francie, roku 1956 se usadil trvale v Anglii. Tamější prostředí znal z dřívějších studijních pobytů, ke svým přátelům mohl počítat i významného biologa Juliana Huxleye.

Zemřel ve věku třiaosmdesáti let v Londýně a trvalý odkaz zanechal nejen v biologii, vzorem zůstává i dnešním lékařům. V pacientovi totiž neviděl „případ“, nýbrž trpícího bližního, kterého je třeba nejen léčit, ale také duchovně posilovat.

PhDr. Marie Štemberková
Ústav dějin UK – Archiv UK
116 36 Praha 1, Ovocný trh 5
e-mail: marie.stemberkova@ruk.cuni.cz



Ke všemu, co je velké,
je prvním krokem odvaha.

JOHANN WOLFGANG VON GOETHE