

# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 146  
2008, č. 12, s. 597-648  
CLC EAL 147 (5)  
597-648 (2008)

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

ROČNÍK 147/2008, č. 12

## VEDOUcí REDAKTOR

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

## REDAKČNÍ RADA

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

*Prof. MUDr. Jaroslav Blabos, DrSc.*  
ČLS JEP  
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*MUDr. Pavel Jerie*  
Leymenstrasse 49  
4153 Reinach, BL 1  
Schweiz

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## KONZULTANTI

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

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

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

## OBSAH

<b>Přehledové články</b>	<b>Vybrané souhrny</b> .....	636
<i>Lukáš K., Žák A.</i> : Diferenciální diagnostika refrakterní refluxní choroby jícnu .....	<b>Dopisy redakci</b>	
599	<i>Štěpánek J.</i> : Mikroalbuminurie – prediktor kardiovaskulárního poškození .....	638
<i>Lochmanová J., Bartoš M.</i> : Interferující ribonukleové kyseliny a molekulární patofyziologie vybraných onemocnění .....	<i>Štěpánek J.</i> : Cholesterol v potravě a jeho vliv na plasmatický cholesterol – fakta a kontroverze .....	638
607		
<b>Původní práce</b>	<b>Osobní zprávy</b> .....	632, 640
<i>Banghová K., Al Taji E., Novotná D., Zapletalová J., Hníková O., Čáp J., Klabočková J., Kúseková M., Lebl J.</i> : Pendredův syndrom u pacientů s hypotyreózou: genetická diagnostika, fenotypová variabilita a výskyt fenokopíí .....	<b>Zprávy</b> .....	641
616	<b>Knihy</b> .....	626
<b>Kazuistika</b>	<b>Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých</b> .....	645
<i>Novotná E., Neuwirtová R., Jonášová A., Straub J., Špička I.</i> : Lenalidomid (Revlimid) v léčbě mnohočetného myelomu – první zkušenosti v České republice .....	<b>Laureáti Nobelovy ceny</b>	
623	<i>Shbat A.</i> : John Franklin Enders, Thomas Huckle Weller, Frederick Chapman Robbins .....	647
<b>Speciální sdělení</b>	<b>Rejstřík 2008</b>	
<i>Nešpor K.</i> : Zkušenosti s omezováním kouření tabáku ve světě .....		
627		
<i>Nešpor K., Scheansová A.</i> : Hostilita jako rizikový faktor řady onemocnění a možnosti jejího ovlivnění .....		633

## CONTENTS

(No. 12, 1<sup>st</sup> December) Journal of Czech Physicians

<b>Review Articles</b>	<b>Selected Abstracts</b> .....	636
<i>Lukáš K., Žák A.</i> : Differential Diagnosis of the Refractory Gastroesophageal Reflux Diseases .....	<b>Letters to the Editor</b>	
599	<i>Štěpánek J.</i> : Microalbuminuria – Predictor of a Cardiovascular Disorder .....	638
<i>Lochmanová J., Bartoš M.</i> : RNA Interference and Molecular Pathology of Selected Diseases .....	<i>Štěpánek J.</i> : Cholesterol in the Diet and its Effect on Plasma Cholesterol Level – Facts and Controversy .....	638
607		
<b>Original Articles</b>	<b>Personal News</b> .....	632, 640
<i>Banghová K., Al Taji E., Novotná D., Zapletalová J., Hníková O., Čáp J., Klabočková J., Kúseková M., Lebl J.</i> : Pendred Syndrome Among Patients with Hypothyroidism: Genetic Diagnosis, Phenotypic Variability and Occurrence of Phenocopies .....	<b>News</b> .....	641
616	<b>Books</b> .....	626
<b>Case report</b>	<b>Instruction to the Authors</b> .....	645
<i>Novotná E., Neuwirtová R., Jonášová A., Straub J., Špička I.</i> : Lenalidomid (Revlimid) in the Treatment of Multiple Myeloma – First Experience in the Czech Republic .....	<b>Nobel Prize Laureates</b>	
623	<i>Shbat A.</i> : John Franklin Enders, Thomas Huckle Weller, Frederick Chapman Robbins .....	647
<b>Special Article</b>	<b>Register 2008</b>	
<i>Nešpor K.</i> : Health and Economic Consequences of Smoke-free Legislative .....		
627		
<i>Nešpor K., Scheansová A.</i> : Hostility as the Risk Factor for Many Health Problems and Its Management .....		633

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2008

## ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Vydává Česká lékařská společnost J: Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.  
Vedoucí redaktor prof. MUDr. Jiří Horák, 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 Pressegrasso, 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 12× ročně. Předplatné na rok 1212 Kč (1668 Sk, 55,32 €), jednotlivé číslo 101 Kč (139 Sk, 4,61 €).  
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 Spalová, 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 prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: horak@fnkv.cz  
Rukopis předán do výroby dne 14. 12. 2008. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k jejich užití. Otiskované 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 fotokopíí, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

## Diferenciální diagnostika refrakterní refluxní choroby jícnu

Lukáš K., Žák A.

IV. interní klinika I. LF UK a VFN, Praha

## SOUHRN

Jako refrakterní refluxní choroba jícnu (RRCHJ) je klasifikován stav, kdy i přes maximální léčbu, refluxní symptomy nebo komplikace přetrvávají nebo se mohou objevit nové a selhává hojení ezofagitidy. Za maximální léčbu je považováno podávání inhibitoru protonové pumpy (IPP) v plné dávce 2× denně. Někteří z těchto pacientů neužívají léky, nebo jde o genetickou poruchu, nebo příznaky nejsou způsobeny refluxem kyselým. Prvním vyšetřením u RRCHJ je nová endoskopie s vyloučením možnosti refrakterního peptického vředu, méně často karcinomu a jiné ezofagitidy, zejména non-erozivní (mikroskopické).

**Klíčová slova:** refrakterní refluxní choroba jícnu, erozivní ezofagitida, non-erozivní ezofagitida, inhibitor protonové pumpy.

## SUMMARY

*Lukáš K., Žák A.: Differential Diagnosis of the Refractory Gastroesophageal Reflux Diseases*

Refractory gastroesophageal reflux disease is a condition which develops when the reflux of stomach contents causes troublesome symptoms and/or complications. Despite bi-daily administration of proton pump inhibitors, reflux symptoms may persist, new symptoms may occur or become unmasked, and oesophagitis can fail to heal. Some of these patients do not take their medications, well-defined pharmacokinetic factors or genetic polymorphisms can contribute, nonacid reflux can be the culprit or their oesophagitis and/or symptoms may not be due to acid reflux. The first investigation to perform in the refractory gastroesophageal reflux disease is the upper endoscopy to exclude the possibility of refractory peptic ulcer disease or, less likely, cancer, and to identify „other“ oesophagitis (nonerosive alternative oesophagitis – microscopic oesophagitis).

**Key words:** refractory gastroesophageal reflux disease, erosive oesophagitis, non-erosive oesophagitis, proton pump inhibitor. *Lu.*

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 599–606.

## DEFINICE

**Refluxní choroba jícnu (RCHJ)** je onemocnění, kdy reflux žaludečního obsahu působí obtíže a/nebo komplikace.

Při nálezu makroskopicky zjizvitelného poškození sliznice (eroze, „breaks“) je nemoc klasifikována jako **erozivní RCHJ (ERCHJ)**. Pro stav s typickým refluxním syndromem **bez** makroskopicky prokazatelného slizničního poškození je užíván termín **non-erozivní RCHJ (NERCHJ)**. Podobně je dělena ezofagitida; termíny patří do klasifikace endoskopické a je sem řazena **ezofagitida erozivní (EE)** a **non-erozivní (NEE)**.

Jako **refrakterní RCHJ** je klasifikován stav, kdy i přes maximální léčbu refluxní symptomy přetrvávají nebo se mohou objevit nové a selhává hojení ezofagitidy. Za maximální léčbu je považováno podávání inhibitoru protonové pumpy (IPP) v plné dávce 2× denně (1–4). Perzistující RCHJ, navzdory léčbě IPP, je závažným medicínským pro-

blémem (5). Ale nelze vyloučit, že část pacientů s refrakterní RCHJ není dostatečně vyšetřena (6).

Jestliže ale není prokázána kauzalita s gastroezofageálním refluxem, neměl by být název refluxní choroba používán (7).

## VÝSKYT

Špatná odpověď na léčbu je častá, postihuje údajně až 40 % pacientů užívajících IPP jednou denně (8). Správně podávaná léčba IPP ráno nalačno selhává u 25–42 % pacientů, kteří jsou pak označováni jako „obtížně léčitelní“ (9).

## PATOFYZIOLOGIE

Patofyziologie zahrnuje dle současných znalostí reflux kyselý, i když nevelký (i při léčbě IPP) a duodenogastroezo-

fageální (žlučový). Dále viscerální hypersenzitivitu, opožděné žaludeční vyprazdňování, psychologické komorbidity a konkomitující funkční onemocnění trávicího traktu, rychlý metabolismus IPP, sníženou využitelnost IPP, rezistenci k IPP a infekci vyvolanou *Helicobacter pylori* (8).

Pokud je u RRCHJ nacházena EE, pak bývá reflux noční a častý je i závažný reflux duodenogastroezofageální. Smíšený reflux zhoršuje poškození sliznice jícnu. Čistý biliární reflux a reflux noční mohou být příčinou selhání IPP podávaného jenom ráno. Infekce *Helicobacter pylori* a kyselý reflux nejsou přímou příčinou refrakternosti. Opakovaně jsou diagnostikováni pacienti s RRCHJ, kteří nemají abnormální výsledky pH-metrie ani nebyl u nich nalezen při vyšetření biliární reflux (10).

Perzistující symptomy, které i při terapii potlačují tvorbu kyseliny, mohou být způsobeny jak kyselými, tak alkalickými (non-acidními) epizodami gastroezofageálního refluxu. A ani nemusí mít k refluxu vztah. V některých studiích byly pomocí kombinovaného vyšetření impedance-pH monitorování srovnávány fyzikální a chemické charakteristiky epizod gastroezofageálního refluxu se symptomy u pacientů při supresivní terapii kyseliny. Většina refluxních epizod při supresivní léčbě kyseliny byla symptomatických. Refluxní epizody se rozprostíraly do jícnu proximálně a byly „mixované“ (tekutina a plyn) a signifikantně byly spojeny se symptomy ať byly acidní ( $\text{pH} < 4$ ), či nonacidní ( $\text{pH} \geq 4$ ) (11).

Jak u pacientů s RRCHJ, tak u pacientů s ERCHJ jsou nacházeny dilatované intercelulární prostory. Specifická těchto dilatovaných prostorů není zcela jasná, protože bývají zjišťovány až ve 30 % u asymptomatických zdravých jedinců a stejně tak u pacientů s jinými nemocemi jícnu. Mohou být projevem vymizelé transepiteliální rezistence a zvýšené jícnové slizniční propustnosti. Tato poškození vznikají pravděpodobně působením kyseliny a pepsinu při gastroezofageálním refluxu, ale exaktní cesta poškození mezibuněčných juncí je nejasná a zřejmě je multifaktoriální (toto „zaklínadlo“ se ostatně v současnosti uvádí u všech nemocí, když není patofyziologie známa). K poškození přispívají i další noxy působící v refluxátu (žlučové kyseliny) a akutní psychologický stres. Dilatované intercelulární prostory jsou lépe patrné při vyšetření elektronovým mikroskopem, ale lze je prokázat i při světelné mikroskopii. Dilatované intercelulární prostory mizí při léčbě IPP, ale nikoliv u všech pacientů s ENRCHJ (12).

## DIAGNOSTICKÝ POSTUP

### 1. krok

Pokud selhává obvyklá léčba RCHJ, která je podávána po dobu minimálně osmi týdnů, je nutné přezkoumat, užívá-li pacient správně IPP. Lék by měl být podáván ráno nalačno, 30–60 minut před jídlem, protože v té době je většina protonových pump aktivních. Ale jedna dávka IPP nemusí inhibovat veškeré protonové pumpy naráz ve stejnou dobu, protože ne všechny jsou aktivní najednou. Proto je přidávána druhá dávka, opět nalačno, 30–60 minut před večerí. Tato opatření jsou úspěšná až u 25 % nemocných s RRCHJ.

Ale pacient, který užívá 2× denně dostatečnou dávku IPP, má málokdy kyselínou způsobenou ezofagitidu, obvykle se jedná o jiné onemocnění (3).

Studie z roku 2001 ukázala, že téměř 70 % praktických lékařů a 20 % gastroenterologů doporučuje podávání na noc a neupozorňuje, že užití nalačno je důležité (jak již bylo řečeno výše, 30–60 minut před jídlem) (13).

Rovněž je navrhováno vyzkoušení jiného IPP (např. esomeprazolu nebo okamžitě účinkující formy lansoprazolu, které ale u nás zatím nejsou k dispozici). Při neúspěchu léčby IPP a/nebo při příznacích, které ukazují na výraznější dysmotilitu (např. regurgitace, pocit nadmutí, pocit časné sytosti a postprandiální plnosti), nebo při mimojícnových projevech je vhodné přidávat prokinetikum (např. itoprid v dávce 3× 50 mg nebo 2× 100 mg).

Pokud jsou dodrženy výše uvedené zásady a pacient na léčbu nereaguje, pak je možno uvažovat o RRCHJ (14, 15).

### 2. krok

Není-li diagnóza RRCHJ zcela přesvědčivá, je potřebné vyloučit jiná onemocnění a provést další vyšetření:

1. Nová **ezofagogastroduodenoskopie**: Při ní se přesvědčit, zda doopravdy není přítomna ezofagitida, achalázie, jícnový karcinom, peptický vřed či i jenom bulbitida. Richter uvádí, že až 90 % pacientů s RRCHJ má normální endoskopický nálezu (3)!

2. Při normálním endoskopickém nálezu je nutná **biopsie** jícnové sliznice, s následným histologickým vyšetřením a s otázkou, zda není přítomen zánět (mikroskopická ezofagitida)?

3. **pH-metrie** při léčbě IPP, která má zjistit, zda jsou léky vůbec účinné a dochází-li ke změně pH na stranu alkalickou.

Jen 7 % pacientů, kteří užívají IPP 2× denně, má klasickou pyrúzu a 1 % z těch, kteří mají atypické symptomy, má abnormální reflux (3, 16).

Při vyšetřování 24hodinového monitorování pH u pacientů odeslaných specialisty (internisty a chirurgy) bylo pH shledáno abnormálním u 30 % pacientů, kteří užívali IPP 1× denně, a u 25 % pacientů, kteří užívali IPP 2× denně (17).

Pacienti s RRCHJ mohou mít „mizící“ („opakující se“) kyselý reflux, který lze prokázat například při **48hodinovém monitorování pH**, kdy 25 % vyšetřených má jeden den kyselý reflux přítomen a další nikoliv. Může se jednat i jen o špatně umístěnou elektrodu, která je vysoko nad juncí gastroezofageální (3, 18).

4. **Manometrie** k vyloučení poruch motility a achalázie.

5. **Rtg jícnu** s baryovou kaší k eventuálnímu průkazu poruch motility (např. louskáčkového jícnu), achalázie, striktury, která vznikne jako následek zánětu, nebo je způsobena nádorem.

6. **Scintigrafie** s podáním potravy značené radioaktivním izotopem k průkazu refluxu.

7. V plně indikovaných případech je metodou volby **impedance-pH monitorování** (zjištění pH-refluxu). Impedance monitoruje objektivní epizody (nejen kyselého) refluxu a může objektivně zjistit efekt eskalované léčby (5).

8. Jícnové monitorování **přítomnosti bilirubinu** (přístroj Bilitec™ 2000 obsahuje vláknový spektrofotometrický systém zjišťující přítomnost bilirubinu v jícnu) (19, 20).

9. Měření **pH v průběhu 2–4 dní** (tzv. Bravo® pH Monitoring System) (21); zatím není v České republice k dispozici.

10. **Monitorování pH v žaludku** by mělo být provedeno u pacientů s podezřením na rezistenci k IPP (22).



## DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA

### Diferenciální diagnóza RRCHJ s ezofagitidou erozivní

Musí být vyloučena následující onemocnění:

1. ezofagitida poléková,
2. ezofagitida infekční,
3. kožní onemocnění,
4. hypersekrece (Zollingerův-Ellisonův syndrom),
5. genotypový rozdíl,
6. eozinofilní ezofagitida.

#### Polékové poškození jícnu (tzv. „pill“ ezofagitida)

Polékové poškození v jícnu může být:

- a) přechodné, dobře se spontánně hojící nebo
- b) dlouho přetrvávající s následnými strikturami (obvykle po podávání nesteroidních antirevmatik a kalium chloratum) (23, 24).

Polékové poškození je možné v kterémkoliv věku.

U mladých pacientů se projeví obvykle odynofagií, bolestí na hrudi, dysfagií, pyrózou. U pacientů ve vyšších věkových skupinách může poškození komplikovat již probíhající onemocnění motility nebo do té doby nedignostikovanou strikturu, která bývá nejčastěji při téměř latentně probíhající RCHJ. Nepříliš často bývá hemateméza nebo meléna z jícnové léze. Při endoskopii jsou nalézány nejčastěji klasické polékové změny – jeden nebo dva nevelké vředy v normálně vyhlížející sliznici. Může být i difúzní zánět, bělavý exsudát, pseudotumor, fibrózní striktura, tzv. kissing ulcers, skupiny ulcerací s krvácením a jsou zaznamenány i perforace (25). Nejčastější lokalizací lézí je horní a střední třetina jícnu, kde probíhá relativně nízká peristaltická vlna a navíc je zde jícen komprimován obloukem aorty. Ale může být postižen i distální jícen, obvykle je ušetřena skvamokolumnární junkce (což umožní odlišení od ezofagitidy refluxní). Nejčastěji je poškození popsáno po doxycyklinu a tetracyklinu (obvykle u mladých pacientů), alendronátu, naproxenu, kalium chloratum, kyselině askorbové, chinidinu a ferum sulfátu. Až třetina případů je zaznamenána po kyselině acetylsalicylové a nesteroidních antirevmaticích. Polékové poškození jícnu nemusí být včas diagnostikováno, pokud není provedena endoskopie (26).

Prevencí polékového poškození jícnové sliznice je dostatečné zapíjení požitých léků, zejména léků v želatinových kapslích a velkoobjemových. Doporučováno je nejméně 250 ml vody a léky je potřebné užívat nejméně jednu hodinu před ulehnutím (3).

U většiny nemocných dojde ke zlepšení po vysazení agens, které poškození způsobilo, a po podávání IPP nebo sukralfátu. Při striktuře přichází v úvahu dilatace (3).

Terapeutický zákrok při endoskopii nebo dokonce chirurgická intervence jsou u této ezofagitidy potřebné výjimečně.

#### Infekční ezofagitidy

Jícnové infekce nejsou časté, objevují se u osob oslabených, často při infekci HIV. Jejich etiologie může být bakteriální, virová, mykotická nebo parazitární. U oslabených pacientů se může na zánětu podílet současně i několik organizmů. Onemocnění může být asymptomatické, ale projevuje se obvykle obecnými příznaky, jako jsou dysfagie, odyno-

fagie, bolest na hrudi, dyskomfort. Potíže mohou vyústit v omezení přijímání potravy a následně až v úbytek na váze.

Bakteriální ezofagitida je neobvyklá, může být způsobena  $\beta$ -hemolytickým streptokokem a původcem může být i *Lactobacillus*.

U nemocných s AIDS infekci způsobí *Cryptosporidium* nebo *Pneumocystis carini* nebo *Mycobacterium tuberculosis*.

Ještě méně často způsobí ezofagitidu *Mycobacterium avium*, *Leishmania donovani* a *Nocardia*. *Candida* je běžný komensál v krku a při některých predisponujících stavech (např. imunodeficience, diabetes mellitus a léčba antibiotiky) jícnový zánět způsobí. Nemocní mohou být asymptomatictí, ale mohou si stěžovat na dysfagii, odynofagii a bolest na hrudi, kterou lze někdy anamnesticky obtížně odlišit od pyrózy. Může, ale nemusí, být současný nález mykózy v ústech. Výjimečně může být mykotická ezofagitida komplikována krvácením, perforací a tvorbou striktur. Endoskopie zjistí bělavé plaky obklopené erytémem. Plaky mohou souvisle pokrývat celý jícen. Histologický nález může být negativní, ale kultivačně lze agens prokázat a definovat. U suspektních případů lze podat empiricky flukonazol po dobu 7 dní (26).

Virová infekce virem *Herpes simplex* u zdravých osob s normálním imunitním systémem je neobvyklá. Ale tato infekce jako ezofagitida může perzistovat u osob imunosuprimovaných nebo imunodeficientních. Při herpetické ezofagitidě udávají někteří nemocní nesnesitelnou bolest při polykání. Bývá horečka, může být třesavka. Endoskopie s biopsií a histologickým vyšetřením je nezbytná pro diagnózu. Cytologicky průkazným patognomonickým znakem jsou eozinofilní intranukleární inkluze Cowdryho typu A.

Do 2–3 týdnů po primární expozici infekci HIV se může u 30–40 % pacientů objevit „self-limited infekční mononukleóze podobné“ onemocnění s únavou, teplotou, myalgii, faryngitidou a rashem. A tento akutní syndrom může být komplikován ulceracemi v jícnu, které jsou příčinou odynofagie. Při endoskopii jsou typické mnohočetné kulaté vředy velikosti 3–15 mm, dobře ohraničené a v okolí je normálně vyhlížející sliznice. Nebývá zjištěn patogenní mikroorganismus ať již kultivačně, tak ani histologicky a imunohistochemicky. Vředy se obvykle zhojí do 2 týdnů (26).

#### Onemocnění kůže

Některá onemocnění postihující primárně kůži mohou mít projevy i na sliznici jícnu.

**Pemphigus vulgaris** je získané chronické autoimunitní onemocnění charakterizované tvorbou autoprotilátek proti desmosomům epidermálních keratinocytů a vznikem akantolytických puchýřů různé velikosti na normální kůži a sliznicích, které se po čase odlučují, s následným hojením krustou, bez větších jizev (27). V jícnu mohou být extenzivní nekrózy celého orgánu (23).

**Epidermolysis bullosa acquisita** je získaná dermatóza, která má dvě varianty: 1. klasickou nezánettlivou formu s traumaticky způsobenými puchýři na rukou a nohou, hojící se jizvami; 2. zánettlivou formu s erytematózními až urtikariálními ložisky s puchýři na povrchu (27).

Pacientky s postižením jícnu jsou obvykle ženy středního věku, které mají dysfagii způsobenou proximální jícnovou strikturou. Změny jsou i v ústech a v dlaždicovém epitelu v horním jícnu. Zjišťován je difúzní zánět sliznice, s eryté-

mem, s bělavými uzlíky nebo plaky, s ulceracemi a pseudo-membránami, který může vyústit až ve strikturu (23). Může být současně i nález v oblasti anogenitální.

**Stevensův-Johnsonův syndrom** je výsev atypických terčovitých nepřesně ohraničených makul s centrálním puhýřem nebo erozí lokalizovaných primárně na trupu. Všichni nemocní mají postižení sliznic.

**Toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom)** je nejtěžší, velmi vzácnou formou lékového exantému s plošným cárovitým odlučováním epidermis a postižením sliznice končícím ve 40 % případů letálně (27).

**Benigní jizvící pemfigoid (pemphigoid cicatricans)** je chronické zpuchřující onemocnění s predilekcí na sliznicích, méně často na kůži, které má tendenci k jizvení. Někdy je onemocnění nazýváno **okulární pemfigoid**, protože postihuje spojivku. Vyskytuje se ve středním a vyšším věku, i jako paraneoplazie. V jícnu a v oblasti anogenitální vytváří striktury (27).

**Lichen planus** je zánětlivá dermatóza charakterizovaná svědivými plochými červenohnědými papulami. Onemocnění postihuje i sliznice, vlasy a nehty (27, 28).

**Hypersekrece kyseliny (Zollingerův-Ellisonův syndrom)** U 30–45 % pacientů s Zollingerovým-Ellisonovým syndromem je endoskopicky prokazatelná RE; část pacientů mívá obtížně léčitelné striktury. Prediktory ezofagitidy u Zollingerova-Ellisonova syndromu je zvracení, nízký tlak v oblasti dolního jícnového svěrače a obezita. U 2/3 těchto pacientů při léčbě vysokými dávkami IPP klesá žaludeční pH, mizí symptomy a dochází ke zhojení ezofagitidy. Pacienti s odolnými strikturami vyžadují častější dilatace (3, 29).

#### Genotypové variace

IPP jsou metabolizovány jaterním cytochromem P 450 2C, ale je známo, že existují genetické variace v kapacitě enzymu. Pak acid inhibiční účinek IPP (omeprazolu a lansoprazolu) závisí na genotypu CYP2C19 (30). Esomeprazol je metabolizován přes CYP3A4 (31, 32). U osob s rychlou metabolizací IPP je zjišťován nižší účinek na žaludeční aciditu a horší hojení ezofagitidy, zatímco u osob se střední a pomalou metabolizací IPP je zjišťován větší účinek na žaludeční aciditu (30, 33).

Prokázány jsou etnické rozdíly v rychlosti metabolizace, např. v populaci v Asii je 12–20 % osob s rychlou metabolizací IPP, zatímco kavkazská populace má jenom 3–6 % osob s rychlou metabolizací IPP (31).

Z výše uvedených údajů vyplývá účinnost léku a jeho dávkování (34).

Studie genotypických variací pro metabolizmus IPP byly prováděny pro jednodenní dávkování a zatím není zcela jasné, zda aplikace léku 2× denně problém s rychlou metabolizací řeší.

#### Eozinofilní ezofagitida

Eozinofilní ezofagitida (EoE) je chronické onemocnění jícnu se zánětem s výraznou eozinofilní infiltrací v povrchu epitelu, s kolísajícím průběhem, projevující se zejména dysfagií. Onemocnění se v literatuře a v endoskopických nálezech zřejmě skrývá pod dalšími názvy (alergická ezofagitida, jícnová kongenitální stenóza, jícn s malou světlostí, non-obstruktivní dysfagie, kočičí jícn nebo jen uváznutí sousta).

#### Klasifikace EoE

1. „**Primární**“ EoE je obvykle dělena na: 1. alergickou a 2. idiopatickou. Etiologicky jde pravděpodobně o jícnovou intraluminální acidifikaci a „alergickou reakci“, které vyvolávají degranulaci mastocytů, jež uvolňují mediátory zvyšující krevní průtok, při čemž dochází k přitahování a aktivaci eozinofilů.

2. „**Sekundární**“ EoE má příčiny extraezofageální (parazitární infekci, vaskulitidu, hypereozinofilní syndrom).

#### Výskyt

Diagnóza EoE se objevuje stále častěji u nemocných s RRCHJ. Mnoho z nich je již déle sledováno pro RCHJ. Nemocní jsou převážně ve věku mezi 21 a 39 roky (35). Průměrné trvání příznaků do stanovení konečné diagnózy je 4,2 roku (v rozepětí 0–44 roku) (36).

#### Klinika

Pacienti s EoE jsou obvykle mladí muži s anamnézou intermitentní dysfagie při polykání tuhých soust (81 %) nebo s uvíznutím potravy v jícnu (55 %), které vyžadovalo urgentní endoskopický zákrok s odstraněním uvíznutého sousta (35, 37).

Nejčastěji se z příznaků vyskytuje dysfagie (70,1 %), dále pyróza (47 %), bolest na hrudi (29 %) a kombinace dysfagie a pyrózy (29 %) (36). Téměř polovina z těchto pacientů má astma nebo potravinovou alergii zejména na mléko, vejce, soju, burské oříšky nebo i melouny.

Čtvrtina pacientů má makroskopicky normální nález. Při endoskopii je nejčastěji nalézán tečkovitý exsudát, lineární fisury, zarudnutí, prstence, striktury (36). Diagnóza je velmi suspektní i při nálezu okrouhlých vyražených defektů s bělavým exsudátem. Musí být odebrány biopsie jak z proximálního, tak z distálního jícnu (ale ještě výtěžnější jsou odběry z dolního, středního a horního jícnu), kde histologie ukáže > 15–20 eozinofilů na zorné pole.

Názory na periferní eozinofilii jsou nejednotné. Dříve se uvádělo, že není častá, ale podle posledních prací s touto tematikou, je nalézána u více než poloviny nemocných (35).

Patogenéza onemocnění je nejasná, způsobovat je mohou potraviny nebo autoalergeny, které stimulují cytokinovou odpověď T-helper buněk (38), ale další data hovoří o tom, že může jít jen o atypickou variantu RCHJ (39, 40). Dlouhodobý průběh onemocnění je zatím ještě neznámý, ale ukazuje se, že stav nebývá spojen s jícnovým karcinomem (41).

#### Léčba

V léčbě jsou užívány:

1. Inhalační steroidy (fluticason propionát – 440 µg) 2× denně – před snídaní a před večeří, ale lék se nevdechuje, ale polyká (42)! Po aplikaci nesmí pacient 2–3 hodiny jíst a pít. Jsou-li steroidy podávány déle než 3 měsíce dochází k mírné eozinofilii a k úlevě (43).

2. Antagonista leukotrienu D4 (montelukast) 10–40 mg na den.

3. P.o. podávaný kortikosteroid (prednison 30 mg/den po dobu 2 týdnů s vysazováním po dobu 6 týdnů) (42).

4. EoE je často refrakterní na léčbu IPP (26). Ale někteří pacienti naopak na IPP dobře zareagují.

5. Pokud se objeví striktury, je nutná jejich dilatace, která vede k rychlé úlevě (39).

## Diferenciální diagnóza RRCHJ bez ezofagitidy erozivní

Nejčastějším nálezem u symptomatického pacienta při RRCHJ je normální endoskopický nálezu v jícnu, bez nálezu hiátové hernie.

U pacienta s typickými symptomy, který neodpovídá na 2× denně podávanou dostatečnou dávku IPP s normálním makroskopickým nálezem v jícnu, je nutné vyloučit následující příčiny:

1. špatná interpretace symptomu pacientem,
2. špatná interpretace symptomu lékařem,
3. nesprávná interpretace endoskopického nálezu,
4. achalázie,
5. pseudoachalázie,
6. vigorózní achalázie,
7. porucha evakuace žaludku (gastroparéza),
8. noční vzestup acidity,
9. tzv. „funkční“ pyróza,
10. non-acidní reflux,
11. opominutá diagnóza (neprokázaný GER).

### Špatná interpretace

Potíže nejsou dostatečně objasněny a klasifikovány (např. se může jednat o netypické bolesti při ischemické chorobě srdeční) nebo jde o nepochopení nebo nedokonalé zhodnocení anamnestických údajů lékařem.

### Nesprávná interpretace endoskopického nálezu vyšetřujícím lékařem

Bez komentáře.

### Achalázie

Achalázie je motorické onemocnění jícnu charakterizované úbytkem jícnové peristaltiky a selháním relaxace dolního jícnového svěrače (44). Při endoskopickém vyšetření je jícen obvykle dilatován a na sliznici mohou být zánělivé změny, které vznikají při stagnaci obsahu.

Dle histologického nálezu je achalázie dělena na skupinu A (58 %), kdy v myenterickém plexu je zánětlivý infiltrát, sestávající zejména z T-lymfocytů. Skupina B (42 %) nemá infiltrát, ale má nápadnější úbytek nervových vláken než skupina A, a je považována za agresivnější, protože vývoj trvá kratší dobu (45). Hlavním obdobím výskytu je věkové rozmezí 30–60 let.

V diagnóze hraje roli rtg baryový ezofagogram, manometrie (s použitím četného rychlého polykání) (45), endoskopie posoudí stagnační ezofagitidu a v poslední době se prosazuje i histologie (viz výše) (44).

Achalázie s mírně dilatovaným jícnem může mít stejné příznaky jako RCHJ (dysfagie, regurgitace, pyróza, bolest na hrudi, zvracení, kašel, aspirace). Pýróza u nemocných s nižším bazálním tlakem DJS může být u neléčené achalázie; neustoupí po antacidech, nevyskytuje se postprandiálně, pH-metrie neprokazuje gastroezofageální reflux a je difuzní v rozsahu celého jícnu (44).

### Pseudoachalázie (sekundární, nepravá achalázie)

Jedná se o raritní jednotku, jejíž klinické, rentgenové a manometrické známky jsou nerozlišitelné od achalázie. Jejimi projevy jsou dysfagie, bolesti na hrudi, regurgitace (nenatravené) potravy, sialorea (která se špatně odlišuje od

záchvatovitěho slinění při RCHJ). V diferenciální diagnostice od primární achalázie napomáhá k této diagnóze vysoký věk, krátká anamnéza a výrazný úbytek na váze. Při endoskopii je jícen dilatován s normální kardií. Při manometrii na rozdíl od achalázie mohou být přítomny peristaltické vlny při některých polknutích. A další vyšetření (počítačová tomografie, endosonografie) může prokázat tumor (46).

V etiologii pseudoachalázie je (nejčastěji) nacházen malý primární adenokarcinom žaludku v oblasti gastroezofageální junkce, nebo tumor distálního jícnu nebo bronchogenní karcinom, lymfom, karcinom slinivky břišní, cervixu, prostaty nebo karcinom hepatocelulární nebo cholangiokarcinom, může se jednat i o metastázy z neznámého zdroje, o Chagasovu nemoc (infekci *Trypanosoma cruzi*), infiltrující onemocnění (např. amyloidózou) a konečně chirurgický výkon, který poškodí bloudivý nerv (46).

### Vigorózní achalázie

Vigorózní achalázie je popisována jako kombinace příznaků a nálezů achalázie a difuzního spazmu jícnu. Jednotka není obecně jednoznačně přijímána a nejsou objektivní, manometrické ani radiologické důkazy pro rozlišení achalázie vigorózní od primární. V klinice se má projevovat dysfagií, která může být i paradoxní, odynofagií, bolestí na hrudi. Regurgitace se vyskytuje méně často. Při manometrii jícnu je funkce dolního jícnového svěrače zachována, na nativním snímku je dilatace jícnu a spazmy a bývá patrná žaludeční bublina, při vyšetření endoskopickým není odpor při průchodu kardií a mohou být spazmy (47, 48).

### Opožděné žaludeční vyprazdňování (porucha evakuace žaludku – „gastroparéza“)

Při poruše žaludečního vyprazdňování může mít pacient bolest v epigastriu, pocit časně sytosti, postprandiální nadmutí, nauzeu, zvracení, regurgitaci i pyrózu při gastroezofageálním refluxu. Ale porucha evakuace žaludku je nacházena častěji u pacientů, kteří mají jako stěžejní problém regurgitaci, spíše než u pacientů, kteří mají jako hlavní příznak pyrózu (3). U nemocných s těmito potížemi je nutné v první řadě vyloučit diabetes mellitus. Klinická zkušenost ukazuje, že v léčbě pomáhá léčba s omezením vlákniny a prokinetika.

### Noční vzestup acidity (nocturnal acid breakthrough)

Trvalá acidita ochraňuje trávicí trakt před bakteriální kontaminací a účinkem nitrosaminů (49, 50). Při nočním vzestupu žaludeční acidity je jícnová sliznice nejméně chráněna; přispívá k tomu i horizontální poloha, a tím ztráta gravitace při odstraňování refluxátu z jícnu.

Trvalá žaludeční acidita (i v noci), která přetrvává i přes aplikaci IPP 2× denně, je údajně poměrně častá, vyskytuje se až u 60–80 % pacientů! IPP nemusí v těchto případech dostatečně tlumit noční vzestup acidity, i když jsou podávány 2× denně.

Přidáním antagonistů H<sub>2</sub> receptorů (AH2R) (obvykle ranitidinu 150–300 mg) na noc je u 70 % pacientů noční vzestup potlačen a dojde ke zlepšení nočních symptomů (51, 52). V éře IPP je noční reflux jednou z mála indikací pro podávání AH2R.

Existuje „fenomén tolerance“ k AH2R, proto je při konti-



nuálním podávání léku, obvykle po týdnů, doporučováno jeho intermitentní podávání, např. jen při expozici refluxogennímu stimulu (velké objemné tučné jídlo, alkoholický nápoj pozdě večer) (52).

### **Tzv. funkční pyróza**

Funkční pyróza je definována jako epizodické retrosternální pálení při absenci prokázaného patologického gastroezofageálního refluxu, onemocnění motility nebo strukturálních abnormalit. Nemocní s funkční pyrózou jsou obvykle mladí, nejsou obézní a převážně se jedná o ženy. Pacienti mají normální pH-metrii, normální endoskopii a při vyšetření impedance i při užívání IPP 2× denně nemají korelaci potíží s refluxem – ani acidním ani nonacidním. Základním patofyziologickým mechanismem je zřejmě hyperalgie, což je dokazováno obtížemi při distenzi balónku zavedeného do jícnu (3, 53).

Ale je nutné si uvědomit mechanismus pyrózy, která vzniká při kontaktu refluxátu s poškozenou jícnovou sliznicí. Kyselina difunduje poškozenou sliznicí a dochází ke kontaktu iontů vodíku s chemosenzitivními nociceptory (54, 55).

V léčbě funkční pyrózy nemusí pomáhat ani vysoké dávky IPP, nemocní potřebují léčbu modulátory bolesti, jako jsou tricyklická antidepresiva a léky ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), např. sertralin. Jejich účinek spočívá v inhibici funkce presynaptických serotoninových transportérů (56).

K diagnóze funkční pyrózy je nutno vyslovit pochybnosti. Práce o funkční pyróze se zakládají z valné části jen na diagnóze symptomatické a výjimečně pH-metrické (epizody pyrózy špatně korelují s kyselými epizodami a více než 50 % pacientů s NEE a pyrózou má normální kyselý kontaktní čas), a pokud při nich byla provedena endoskopická vyšetření, nebývají bohužel odebrány biopsie! A pak je otázkou, zda tzv. funkční pyróza není ezofagitidou mikroskopickou?

### **Non-acidní reflux**

Studie u pacientů, kterým bylo podáván IPP 2× denně naznačují, že 20–40 % z nich má non-acidní reflux, který je zodpovědný za perzistenci příznaků (43, 49). Refluxát mívá často žlučovou příměs.

V současné době je nejpřínosnějším, i když hůře dostupným, vyšetřením „Impedance“, která monitoruje pohyb tekutého i plynového obsahu v jícnu a identifikuje i non-acidní reflux. Při léčbě IPP může být reflux i jen slabě kyselý (pH 4,0–6,5) a nemusí se vyskytovat v průběhu celého dne, ale jen krátkodobě epizodicky (39). I tato malá množství však stačí k poškození sliznice jícnu.

Studie s použitím impedance (51) ukazují, že jen méně než 20 % pacientů má potíže na základě abnormálního množství non-acidního refluxátu a více než 40 % má potíže bez abnormálního množství non-acidního refluxátu. Účinný v odstranění potíží má být baclofen podáván 3× denně v dávce 5 mg a postupně zvyšovaný na 3× denně 20 mg. Nebyl zatím studován vliv operačních řešení na non-acidní reflux.

K identifikaci alkalického obsahu slouží přístroj „The Bilitec® recorder“ (Bilitec 2000® Synectics), který měří reflux bilirubinu (57). Žlučový reflux tvoří 10–15 % nonacidních refluxů (40). Přístroj není v České republice zatím k dispozici.

Jako terapeutický pokus, který může diagnózu potvrdit, lze podat cholestyramin. Indikována je i aplikace prokinetik.

### **Opomínutá diagnóza**

#### **(neprokázaný gastroezofageální reflux)**

Kyselý reflux nemusí být při pH-metrii prokázán, protože:

1. Katetr je umístěn v jícnu proximálně a není při vyšetřování pH zaveden dostatečně hluboko. Obvykle je katetr zaveden 5 cm nad proximální hranici dolního jícnového sfinkteru. A RE nemusí dosahovat příliš daleko směrem orálním od skvamokolumnární junkce (58); ale není k dispozici studie, která by popisovala extenzi zánětlivých změn při RE.

2. Kyselý reflux nemusí být zjišťován každý den (25 % pacientů nemá kyselý reflux ve dvou dnech po sobě), zde má mít místo „bezdrátové“ monitorování kapslí „Bravo™“, které může probíhat i po dobu delší než 2 dny (59). Kapsle lze monitorovat i méně obvyklé situace, kdy může docházet k refluxu (během těžké námahy, při plavání atd.) (58).

## **ZÁVĚR**

Jako refrakterní refluxní choroba je označováno onemocnění, které nereaguje na 2× denně podávaný IPP po dobu 4–8 týdnů (60).

U části pacientů není příčina objasněna, protože nejsou dostatečně vyšetřeni.

Jako vhodný minimální postup je doporučováno:

1. Upřesnit anamnestické údaje, včetně dotazů na správnou aplikaci IPP.
2. Zopakovat endoskopické vyšetření, které má:
  - a. vyloučit jiné onemocnění (např. vředovou chorobu nebo nádor),
  - b. potvrdit ezofagitidu,
  - c. při normálním nálezu odebrat biopsie k vyloučení ezofagitidy mikroskopické.

Doplnit vyšetření:

3. manometrické,
4. rentgenové s baryovou kaší.
5. Zvážit možná další onemocnění, která se projeví postižením jícnu (ezofagitidu polékovou, při onemocnění kůže, ezofagitidu eozinofilní).

Refrakterní refluxní symptomy, zejména ty s normálním endoskopickým nálezem, jsou závažným diagnostickým i léčebným problémem a vyžadují řádné vyšetření!

### **Zkratky**

AH2R	– antagonist H2 receptorů
EE	– erozivní ezofagitida
EoE	– eozinofilní ezofagitida
ERCHJ	– erozivní RCHJ
IPP	– inhibitor protonové pumpy
NEE	– non-erozivní ezofagitida
NERCHJ	– non-erozivní RCHJ
RCHJ	– refluxní choroba jícnu
SSRI	– inhibitor zpětného vychytávání serotoninu

## **LITERATURA**

1. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. Amer. J. Gastroenterol., 2006, 101, s. 1900–1920.



2. **Richter, J. E.:** The patient with refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis. Esoph.*, 2006, 19, s. 443–447.
3. **Richter, J. E.:** How to manage refractory GERD. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, 4, s. 658–664.
4. **Fornari, F., Sifrim, D.:** Diagnostic options for patients with refractory GERD. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2008, 10, s. 283–288.
5. **Becker, V., Bajbouj M., Walter, K. et al.:** Clinical trial: persistent gastro-oesophageal reflux symptoms despite standard therapy with proton pump inhibitors – a follow-up study of intraluminal-impedance guided therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, 26, s. 1355–1360.
6. **Bredenrood, A. J., Dent, J.:** Proton pump inhibitor-therapy refractory gastroesophageal reflux disease patients, who are they? *Gut*, 2007, 56, s. 593–600.
7. **Tytgat, G. N. J.:** Esophagology 2008: any progress? *Curr. Opinion. Gastroenterol.*, 2008, 24, s. 482–484.
8. **Fass, R., Gasiorowska, A.:** Refractory GERD: what is it? *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2008, 10, s. 252–257.
9. **Bardham, K. D.:** The role of proton pump inhibitors in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1995, 9, s. 15–25.
10. **Chen, J., Xu, J., Xu, Y., et al.:** Analysis on the causes for refractory GERD. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.*, 2002, 22, s. 47–49.
11. **Tutuian, R., Vela, M. F., Hill, E. G. et al.:** Characteristics of symptomatic reflux episodes on Acid suppressive therapy. *Am. J. Gastroenterol.*, 2008, 103, s. 1090–1096.
12. **van Malenstein, H., Farré, R., Sifrim, D.:** Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2008, 103, s. 1021–1028.
13. **Harrison, A. F., Jarboe, L. A., Weinberg, B. M. et al.:** Patterns of proton pump inhibitors in clinical practice. *Am. J. Med.*, 2001, 111, s. 469–473.
14. **Pohle, T., Domschke, W.:** Results of short- and long-term. Medical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Langenbeck's Arch. Surg.*, 2004, 385, s. 2435–2443.
15. **Katz, P. O.:** Medical therapy for gastroesophageal reflux disease in 2007. *Rev. Gastroenterol. Disord.*, 2007, 7, s. 193–203.
16. **Charbel, S., Khandwala, F., Vseti, M. F.:** The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am. J. Gastroenterol.*, 2005, 100, s. 283–289.
17. **Mackalski, B. A., Ilnyckij, A.:** Esophageal pH testing in patients refractory to proton pump inhibitor therapy. *Can. J. Gastroenterol.*, 2008, 22, s. 249–252.
18. **Pandolfino, J. E., Richter, J. E., Ours, T. et al.:** Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98, s. 740–749.
19. **Vseti, M. F., Lacamera, R. G., Richter, J. E.:** Validation studies of Bilitec 2000: an ambulatory duodenogastric reflux monitoring system. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 1994, 267, s. G1050–G1057.
20. **Koek, G. H., Vos, R., Flamen, P. et al.:** Oesophageal clearance of acid and bile: a combined radionuclide, pH, and Bilitec study. *Gut*, 2004, 53, s. 21–26.
21. **Oommen, J., Birk, G., Walker, D. et al.:** The Bravo pH Capsule Reviewed, An Analysis of the Safety and Performance in 342 Cases. *Gastrointest. Endosc.*, 2006, 63, s. AB244.
22. **Fornari, F., Sifrim, D.:** Diagnostic options for patients with refractory GERD. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2008, 10, s. 283–288.
23. **Blackstone, M. O.:** In: *Endoscopic Interpretations*. New York, Raven Press, 1984, s. 24–33.
24. **Parkman, H. P., Cohen, S.:** Heartburn, Regurgitation, Odynophagia, Chest Pain, and Dysphagia. In: *Bockus Gastroenterology*. Haubrich, S. W., Schaffner, F., Berk, J. E. eds. Philadelphia, W. B. Saunders Comp., 1995, s. 30–40.
25. **Abid, S., Mumtaz, K., Jafri, W. et al.:** Pill-induced esophageal injury: endoscopic features and clinical outcomes. *Endoscopy*, 2005, 37, s. 740–744.
26. **Geagea, A., Cellier, C.:** Scope of drug-induced, infectious and allergic esophageal injury. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2008, 24, s. 496–501.
27. **Štork, J.:** *Dermatovenerologie*. Praha, Galén Karolinum, 2008.
28. **Keate, R. F.:** Lichen planus: report of three patients treated with oral tacrolimus or intraesophageal corticosteroid injection or both. *Dis. Esoph.*, 2003, 16, s. 47–53.
29. **Miller, L. S., Vinarek, R., Krucht, H. et al.:** Reflux esophagitis in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*, 1990, 98, s. 341–346.
30. **Furuta, T., Shirai, N., Watanabe, F. et al.:** Effect of the cytochrome P4502C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2002, 72, s. 453–460.
31. **Schwab, M., Klotz, U., Hofmann, U. et al.:** Esomeprazole induced healing of gastroesophageal reflux disease is unrelated to the genotype CYP2C19: Evidence from clinical and pharmacokinetic data. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2005, 78, s. 627–634.
32. **Fox, V. L., Nurko, S., Furuta, G. T.:** Eosinophilic esophagitis: it's not just kids stuff. *Gastrointest. Endosc.*, 2002, 56, s. 260–270.
33. **Sgouros, S. N., Mantides, A.:** Refractory Heartburn to Proton Pump Inhibitors: Epidemiology, Etiology and Management. *Digestion*, 2006, 73, s. 218–226.
34. **Egan, L. J., Myhre, G. M., Mays, D. C. et al.:** CYP2C19 pharmacogenetics in the clinical use of proton-pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease: variant alleles predict gastric acid suppression, but no oesophageal acid exposure or reflux symptoms. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003, 17, s. 1521–1528.
35. **Pasha, S. F., DiBaise, J. K., Kim, H. J. et al.:** Patient characteristics, clinical, endoscopic, and histologic findings in adult eosinophilic esophagitis: a case series and systematic review of the medical literature. *Dis. Esoph.*, 2007, 20, s. 311–319.
36. **Miller, S., Pohl, S., Vieth, M. et al.:** Analysis of symptoms and endoscopic findings in 117 patients with histological diagnoses of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy*, 2007, 39(4), s. 339–344.
37. **Chehade, M., Sampson, H. A.:** Epidemiology and etiology of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*, 2008, 18, s. 33–44.
38. **Morrow, J. B., Vargo, II. J. J., Goldblum, J. R. et al.:** The ringed esophagus: histological features of GERD. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, 96, s. 984–989.
39. **Ngo, P., Furuta, G. T., Antonioni, D. A. et al.:** Eosinophils in the esophagus-peptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, 101, s. 1666–1670.
40. **Straumann, A.:** Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology*, 2003, 125, s. 1660–1669.
41. **Teitelbaum, J., Fox, V., Twarog, F. et al.:** Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology*, 2002, 122, s. 1216–1225.
42. **Konikoff, M., Noel, R., Blanchard, C. et al.:** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate

- for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*, 2006, 131, s. 1381–1391.
43. **Peghini, P., Katz, P., Castell, D.:** Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology*, 1998, 115, s. 1335–1339.
  44. **Kraichely, R. E., Farrugia, G.:** Achalasia: physiology and etiopathogenesis. *Dis. Esoph.*, 2006, 19, s. 213–223.
  45. **Smout, A. J. P. M.:** Advances in esophageal motor disorders. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2008, 24, s. 485–489.
  46. **Portale, G., Costantini, M., Zaninotto, G. et al.:** Pseudoachalasia: not only esophago-gastric cancer. *Dis. Esoph.*, 2007, 20, s. 168–172.
  47. **Šetka, J., Mařatka, Z.:** Jícen a kardié. In: *Klinická gastroenterologie*. Praha, Avicenum, 1988, s. 148–196.
  48. **Wong, R. K. H., Maydonovitch, C. L.:** Achalasia. In: *Castell, D. O.: The Esophagus*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, s. 185–213.
  49. **Fackler, W., Ours, T., Vseti, M. et al.:** Long-term effect of H<sub>2</sub>RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology*, 2002, 122, s. 625–632.
  50. **Scarpignato, C., Polosni, I.:** Review article: the opportunities and benefits of extended acid suppression. *Aliment. Pharm. Ther.*, 2006, S2, s. 23–34.
  51. **Sifrim, D., Holloway, R., Silny, J. et al.:** Acid, non-acid, and gas reflux in patients with gastro-esophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology*, 2001, 120, s. 1588–1598.
  52. **Rackoff, A., Agrawal, A., Hila, A. et al.:** Histamine-2 receptor antagonists at night improve gastroesophageal reflux disease symptoms for patients on proton pump inhibitor therapy. *Dis. Esoph.*, 2005, 18, s. 370–373.
  53. **Grossmann, D. A.:** The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology*, 2006, 130, s. 1377–1390.
  54. **Barlow, W. J., Orgando, R. C.:** The Pathogenesis of Heartburn in Nonerosive Reflux Disease: A Unifying Hypothesis. *Gastroenterology*, 2005, 128, s. 771–778.
  55. **DeVault, K. R.:** Review article: the role of acid suppression in patients with non-erosive reflux disease or functional heartburn. *Aliment. Pharm. Ther.*, 2006, 23 (Suppl. 1), s. 33–39.
  56. **Anders, A., Kott, A.:** Sertralinum. *Remedia*, 2004, 14, s. 11–17.
  57. **Hirano, I.:** Review article: modern technology in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease – Bilitic, intraluminal impedance and Bravo capsule pH monitoring. *Aliment. Pharm. Ther.*, 2006, 23(Suppl. 1), s. 12–24.
  58. **Galmiche, J., Clouse, R., Bálint, A. et al.:** Functional esophageal disorder. *Gastroenterology*, 2006, 130, s. 1459–1465.
  59. **Kikendall, J. W.:** Pill-induced esophageal injury. In: *Castell, D. O., Richter, J. E. eds.: The Esophagus*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, s. 572–584.
  60. **Kahrilas, P. J.:** Gastroesophageal reflux disease. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359, s. 1700–1707.

Publikace byla podporována VZ MŠMT ČR č. 0021620820.

### Přijatelné léčení dětských hemangiomů

Dětský hemangiom je časté onemocnění dětí, které většinou mizí spontánně a jeho ošetřením je vyčkávání. Jen v malém počtu případů mohou být spojené s komplikacemi, jako jsou perzistentní krvácení, ulcerace nebo druhotné problémy, například obtí-

že při jídle nebo při vidění. V takových případech je nějaké léčení nezbytné. Bývá to chirurgie, imunomodulace a laser.

Imiquimod 5% krém je nová alternativa právě pro takové pacienty. Je popsána zkušenost autorů z léčení pěti dětí s obtížnými hemangiomy. Je diskutována účinnost a vedlejší účinky, které ještě nebyly popsány.

### Literatura:

**Barry R. B. M., Hughes B. R., Cook L. J.:** Clinical dermatology – Concise report. Involution of infantile haemangiomas after imiquimod 5% cream. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2008, 33, s. 446–449.

P. Barták

### Léčení pyogenního granulomu imiquimodem

Muž, 82 let, byl přijat do nemocnice pro recidivující pyogenní granulom na pravé ruce. Nález byl potvrzen histologií a dvakrát byla provedena elektrokaustika. Nález se však během několika dnů vrátil. Proto byl aplikován Imiquimode 5% krém

topicky dvakrát denně, a to pod okluzi a nastala kompletní remise. Zbyl jen erytém na okolní kůži, ale bez vedlejších komplikací. Pacient by dále sledován 8 měsíců a byl bez obtíží.

### Literatura:

**Georgiou, S., Monastirli, A., Pasmatz, E., Tsambaos D.:** Pyogenic granuloma: complete remission under occlusive imiquimod 5% cream. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2008, 33, s. 446–449.

P. Barták

### Test lymfocytární proliferace při alergické kontaktní reakci

Pro diagnózu alergické kontaktní reakce (AKR) testování má oproti patch testům lymfocytární proliferace některé výhody. Je neškodná, objektivní a je použitelná i tam, kde nejsou patch testy vhodné.

Bohužel, signifikantní výsledek platí jen pro nikl. Nejlepší senzitivita a specifita byla dosažena 6denní kulturou v rozsahu  $7,5 \cdot 10^{-4}$  to  $5 \cdot 10^{-3}$  mol/l nefiltrovaného chloridu chromového v roztoku s výsledky 65 %, 95 % a 80 %.

Nicméně, aby byly dosaženy lepší hodnoty senzitivity, je třeba dalšího vyšetřování.

### Literatura:

**Martins, L. E. A. M. et al.:** Lymphocyte proliferation testing in chromium allergic contact dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2008, 33, s. 472–477.

P. Barták

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

# Interferující ribonukleové kyseliny a molekulární patofyziologie vybraných onemocnění

Lochmanová J., Bartoš M.

Ústav přírodních léčiv, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita, Brno

## SOUHRN

V současné době existuje po celém světě velké množství pacientů s diagnostikovanými genetickými chorobami. Proto jsou moderní terapeutické metody zaměřené na hledání nových farmaceutických produktů, které budou schopny působit na genové úrovni, respektive na úrovni nukleotidů samotných.

RNA interference je evolučně konzervovaný proces založený na existenci dvouřetězcových RNA – interferujících RNA. Mezi nejdůležitější doposud objevené interferující RNA patří mikro RNA (miRNA) a malé interferující RNA (siRNA).

Krátké (19–25bp) nekódující dvouřetězcové RNA kontrolují správný průběh buněčného vývoje, vznik heterochromatinu a stabilitu genomu u eukaryot. Na základě komplementarity bází jsou interferující RNA schopné umlčovat jim příbuzné geny, díky čemuž je možné objasnit funkce některých genů a metabolických drah. Kromě toho jsou tyto molekuly považovány za nové diagnostické a terapeutické cíle zejména při léčbě genetických chorob, které mohou být způsobeny nukleotidovými insercemi, delecemi a translokacemi.

**Klíčová slova:** RNAi, miRNA, siRNA, genetické choroby.

## SUMMARY

*Lochmanová J., Bartoš M.: RNA Interference and Molecular Pathology of Selected Diseases*

Since many people all around the world are suffering from genetic disorders, modern therapeutic approaches are focused on the search of new pharmaceutical products. These products will be able to act on the gene level, more accurately on the nucleotide sequences themselves. RNA interference (RNAi) is an evolutionary conserved process that is caused by double stranded RNA (dsRNA). MicroRNA (miRNA) and small interfering RNA (siRNA) are the most important dsRNAs, which have been identified so far. Short (19-25bp) non-coding dsRNAs are responsible for regulation of cellular development, heterochromatin formation and genomic stability in eukaryotes. Most importantly they are able to silence cognate genes. Therefore, they can provide new insights into the gene function and pathway analysis. Furthermore, they are believed to be new potential targets for diagnosis and therapeutics, especially for the treatment of genetic disorders, which can be caused by nucleotides insertions, deletions and translocations.

**Key words:** RNAi, miRNA, siRNA, genetic disorders.

Lo.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 607–615.

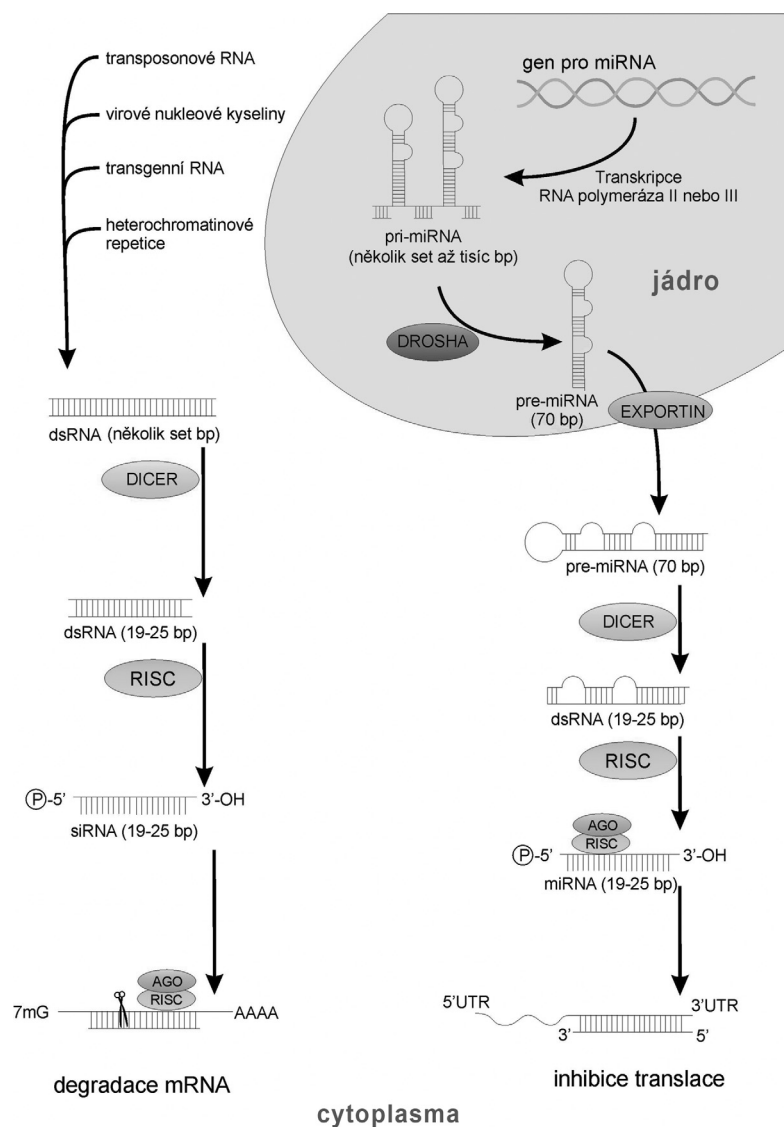
**P**říčinou geneticky podmíněných chorob jsou záměny, inserce a delece nukleotidů nebo translokace nukleotidových sekvencí. Tyto změny pozorovatelné na úrovni DNA se na úrovni proteinů projevují zvýšenou nebo sníženou aktivitou enzymů nebo změnou koncentrace proteinů v buňce. Některá onemocnění jsou důsledkem částečné nebo úplné ztráty funkce proteinu.

Průběh geneticky podmíněných chorob ovlivňují vnější i vnitřní faktory, např. oxidativní stres nebo působení volných radikálů apod. Užíváním vitaminů a antioxidantů je možné alespoň částečně zpomalit nástup nebo progresi geneticky podmíněné choroby, ale nemoc samotnou těmito přípravky vyléčit nelze. Moderní terapeutické postupy jsou proto zamě-

řeny na vyhledávání nových léčiv a přípravků, které působí přímo na úrovni genů (sekvencí nukleotidů) a jsou selektivní především ke konkrétním sekvencím dané mRNA, jejíž transkripce a následně translaci chceme ovlivnit. Z tohoto důvodu se do popředí zájmu farmaceutických firem stále více dostávají v roce 1993 objevené tzv. interferující RNAi (1).

## VYMEZENÍ POJMŮ

**Interferující RNA (RNAi)** představují endogenní mechanismus regulace genové exprese. Účastní se ho krátké molekuly RNA, které jsou produkty regulačních genů a samy



Obr. 1. Mechanismus vzniku RNAi

nekódují žádný protein. RNAi kontrolují genovou expresi několika způsoby – především inhibicí nebo velmi vzácně zesílením exprese na úrovni transkripce nebo translace anebo ovlivňováním epigenetických změn v lokální struktuře chromatinu (2).

Existují dva základní typy těchto malých RNA, tzv. **mikroRNA (miRNA)** a **malé interferující RNA (siRNA)**. Jsou přítomny ve všech typech eukaryotických buněk, zejména v buňkách rostlinných a živočišných, byly ale popsány i u hub (3).

Oba typy interferujících RNAi využívají v průběhu svého působení mezistadia dvouřetězcové molekuly. Dvouřetězcová RNA v normálním procesu exprese genetické informace nevzniká, ale často bývá meziproduktem při replikaci virů. Všechny eukaryotické buňky tudíž na přítomnost dvouřetězcové RNA reagují obrannými mechanismy. Předpokládá se, že primární funkcí RNA interference u rostlin a bezobratlých je obrana proti aktivitě virů, ale také transposonů (4).

V rostlinách byl účinek dvoušroubovicové RNA, nazývané „antisense mRNA“ (antimediátorová RNA), na redukci genové exprese známý již mnoho let (5). Teprve popsání fenoménu RNAi u hlístice *Caenorhabditis elegans* roku

1998 ovšem znamenalo skutečnou revoluci v molekulární biologii (6). V roce 2006 získali Andrew Z. Fire a Craig C. Mello za tento objev Nobelovu cenu za fyziologii a lékařství.

I přesto, že je mechanismus RNAi velmi konzervovaný, probíhá u různých druhů organismů různě. Společným jevem ale zůstává štěpení dlouhé dvouřetězcové RNA na krátké úseky o délce 21–26bp komplementární k mRNA, jejíž exprese je následně utlumena. Malé interferující siRNA indukují degradaci mRNA poté, co se spojí s komplementární sekvencí na mRNA. Naproti tomu miRNA inhibují proces translace.

## NOMENKLATURA INTERFERUJÍCÍCH RNA

Denně jsou popisovány nové a nové RNAi. Z tohoto důvodu bylo nutné zvolit jednotný a jedinečný nomenklaturní systém a také vytvořit databázi existujících interferujících RNAi. Příkladem takové, mezinárodně uznávané, databáze je <http://microrna.sanger.ac.uk/sequences/> (7).

V databázích jsou zralé interferující RNA označovány „miR“. Pro prekursorů těchto molekul se používá zkratka



„mir“. Interferující RNAi, které jsou charakteristické pro určitý druh organismu, jsou označeny 3–4 písmennými prefixy. Označení „hsa-miR-101“ a „mmu-miR-101“ pak znamenají totožnou mikroRNA lišící se pouze svým druhovým původem – „hsa“ u *Homo sapiens* a „mmu“ je molekula původem z *Mus musculus* (7).

Nově identifikovaným miRNA jsou na základě podobnosti s již existujícími sekvencemi přiřazována pořadová čísla. To znamená, že pokud je v současné době poslední identifikovaná miRNA v *Drosophilla melanogaster* miR-318, tak další ponese po svém objevu označení miR-319 (8).

Jelikož jedna miRNA může být kódována více geny, bylo nutné pomocí dalších numerických sufixů odlišit sekvencně identické miRNA, které pochází z různých oblastí genomu. Označení *mir-6-1* a *mir-6-2* u *Drosophilla melanogaster* tudíž znamená identické miRNA, které pochází z různých lokusů (8).

Pomocí sufixů „3p“ a „5p“ lze rozeznat, zda maturovaná miRNA pochází z 3' konce nebo 5' konce prekurzorové molekuly (prekurzoru) (9).

Písmennými sufixy jsou označovány miRNA, které se v sekvencích liší pouze 1 nebo 2 nukleotidy, např. *miR-181a*, *miR-181b* (10).

### MECHANISMUS VZNIKU RNAi

Molekuly siRNA a miRNA jsou si velmi podobné, co se týká délky (21–26bp), přítomnosti fosfátu na 5'-konci a hydroxyly na 3'-konci, nezbytností ribonukleázy Dicer pro jejich syntézu a principu inhibice mRNA na základě komplementarity bázi. Oba typy molekul se liší především mechanismem svého vzniku (obr. 1) (11).

Malé regulační dvouřetězcové siRNA vznikají štěpením prekurzoru dsRNA o původní délce až několik tisíc bp RNAázou III nazvanou Dicer (12). siRNA mohou mít původ v endogenních i exogenních dvouřetězcových prekurzorech (transposonové dsRNA, transgenní dsRNA, heterochromatinové repetice, cizorodé virové nukleové kyseliny) o délce několika set bp (13). Prekurzory pro miRNA jsou jednořetězcové endogenní RNA tvořící vlásenku se smyčkou (11).

Funkční molekuly siRNA i miRNA následně v cytoplazmě interagují s velkým multiproteinovým komplexem s helikázovou aktivitou zvaným „RNA-induced silencing complex“ (RISC) (14). V tomto komplexu dochází k rozpletení dvouřetězcových struktur a s RISC zůstává asociováno pouze jedno z vláken. Toto vlákno poté směřuje celý komplex k cílové struktuře, ke své komplementární mRNA. Interferující RNA (vázaná v komplexu RISC) se svým 5' koncem (tzv. „seed region“) na základě komplementarity bázi váže na 3'UTR oblast cílové mRNA. Součástí RISC komplexu jsou proteiny z rodiny Argonaute (AGO), které následně svou nukleázovou aktivitou cílovou mRNA rozštěpí, a zahájí tak její degradaci buněčnými RNázami (15).

miRNA vznikající z jednoho genu jsou schopné regulovat expresi několika set odlišných mRNA, jelikož k úspěšnému průběhu interference je dostačujících 7–8 nukleotidů „seed regionu“ na miRNA. Naopak pro siRNA platí, že inhibují expresi genů, ze kterých samy pochází (11).

Původní molekula RNAi v průběhu degradace cílové mRNA spotřebována není. Ve fázi vazby vlákna RNAi na mRNA může naopak dojít k její amplifikaci buněčnými

RNA dependentními RNA polymerázami, které použijí vlákno interferující RNAi jako primer a pokračují v syntéze dsRNA. Ta je poté štěpena již zmíněnou nukleázou Dicer na další sekundární siRNA. Tyto sekundární RNAi se potom účastní dalšího kola regulace. Tímto lze vysvětlit vysokou a relativně dlouhodobou účinnost RNA interference (16).

I savčí buňky mají ribonukleázu Dicer a uměle vnesené siRNA v nich vyvolávají RNA interferenci. Jelikož ale savčí buňky neobsahují RNA-dependentní RNA polymerázy, nedochází v nich k následné amplifikaci interference (11).

### VYUŽITÍ MALÝCH MOLEKUL RNAi

Díky svým schopnostem a funkcím jsou RNAi již několik let nezbytnými nástroji a pomocníky v laboratořích nejen molekulární biologie a biochemie při zkoumání funkce genů, signalizačních a metabolických drah, při vytváření tzv. „knock-down“ modelů, ale také v aplikovaném výzkumu, např. při testování efektu léčiv (15, 17).

Molekuly siRNA byly doposud využívány zejména při vyhledávání nových nástrojů pro léčbu virových infekcí, chorob imunitního systému, kancerogeneze, neurodegenerativních a metabolických onemocnění (15).

Molekuly miRNA jsou pro své vlastnosti (kontrola buněčného růstu, diferenciací, proliferace, apoptózy a onkogeneze v lidských buňkách) z terapeutického hlediska důležitější (18). Zatím jsou u člověka známa 2–3 % genů kódujících miRNA (19) a předpokládá se, že tyto malé RNA regulují více než 1/3 lidského genomu (20). Také se předpokládá, že 35–70 % lidských genů je přepisováno do transkriptů hnRNA, které podléhají alternativnímu sestřihu. Defekty v procesu alternativního sestřihu vedou k řadě onemocnění. Právě RNAi by mohly být použity k zablokování defektně sestřižených struktur a v důsledku toho k inhibici exprese defektního genu.

Pro správný průběh RNA interference je nezbytná přítomnost nejen miRNA a RISC komplexu, ale také několika enzymů (Dicer, Argonaute, Drosha). Doposud bylo objeveno několik chorob, na jejichž vzniku se podílí buď miRNA samotná, anebo některý z uvedených proteinů podílejících se na maturaci miRNA molekul. Choroba může být způsobena nadbytečným množstvím miRNA nebo daného proteinu, ale také naopak jejich nesprávnou nebo nedostatečnou expresí (15).

### PŘÍKLADY APLIKACÍ siRNA

#### siRNA v terapii virových onemocnění

Jako antivirové látky blokuje siRNA replikaci virového genomu nebo expresi virových genů. Nejčastěji uvažovaným cílem je virus HIV, virus hepatitidy B (21), HPV (22), HCV (23), adenovirus (24, 25) a SARS asociovaný koronavirus (26). Kromě toho jsou siRNA schopné inhibovat funkce povrchových receptorů a ko-receptorů CD4 (27), CCR5 (28) nebo blokovat vstup viru do hostitelských buněk.

#### siRNA terapie onemocnění imunitního systému

siRNA lze terapeuticky využít i pro zlepšení funkcí imunitního systému. Bylo prokázáno, že exprese ligandů pro

Notch receptory v T-lymfocytech CD4<sup>+</sup> a dendritických buňkách pomocí malých RNA způsobuje změny v intracelulárních signálních drahách, čímž je dále ovlivněna i produkce jednotlivých cytokinů (29).

### Kancerogeneze a siRNA

V případě kancerogeneze byly siRNA konstruovány s cílem inhibovat jednak známé onkogeny, fúzní (30, 31) a virové onkogeny (22) a onkogeny mutantní (např. Ras) (32), které se vyskytují pouze v určitých typech nádorových buněk. Dalšími cíli jsou inhibitory apoptózy Bcl-2 (33) a regulátory buněčného cyklu (např. polo-like kinasy) (34).

Malé siRNA byly úspěšně využity k omezení počtu i proliferace metastáz u karcinomu prostaty (35) a hepatocelulárního karcinomu (36). Účinek siRNA v tomto případě spočívá v inhibici plazminogenního aktivátoru urokinázového typu (u-PA), což je jedna z proteáz umožňující invazivní růst a tvorbu metastáz. Podobně tomu bylo v případě invazí rakoviny prsu, kdy byly siRNA využity k inhibici integrinů (37).

Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) je dalším potenciálním cílem při léčbě karcinomů, jelikož zvýšená exprese je asociována s celou řadou nádorových onemocnění (karcinom prsu, kolorektální karcinom) i metastáz (38). Prvním antagonistou VEGF byla monoklonální protilátka bevacizumab. Současná terapie je ale směřována k metodám RNA interference. V 1. fázi klinického testování jsou nyní molekuly siRNA se sekvencí komplementární k VEGF jako léčiva proti věkem podmíněné makulární degeneraci (AMD – age related macular degeneration) (39).

Malými siRNA je také možné zlepšit efektivitu chemoterapie, a to inhibicí genu MDR1, jehož produktem je membránový P-glykoprotein exportující z buňky toxické látky, a to včetně cytostatik (vinca alkaloidy, anthracykliny, paclitaxel a etoposid) (40).

### siRNA terapie neurodegenerativních onemocnění

Malými RNA bylo na modelu *Caenorhabditis elegans* prokázáno, že jsou schopné oddálit nástup některých neurodegenerativních chorob (Parkinsonova, Alzheimerova choroba a amyotrofní laterální skleróza), které jsou vyvolané nesprávnou proteostázou a nadměrným množstvím toxicky působícího proteinu (41, 42). Malé RNA ovlivňují progresi těchto chorob působením na „heat shock response proteiny“ (HSR), které kontrolou exprese heat shock proteinů zajišťují správný průběh proteostázy a degradaci toxického proteinu. Dalšími cílovými proteiny pro siRNA jsou „unfolded protein response“ proteiny (UPR) (43).

Dále bylo prokázáno, že malé RNA jsou schopné inhibovat expresi dominantní toxické alely (44) i alely se SNP (45), jež jsou zodpovědné za vznik Huntingtonovy chorey a Kennedyho choroby, které jsou způsobené expanzí CAG repetice (46).

### siRNA a terapie diabetes mellitus

RNAi mohou být zacíleny proti genům, které jsou spojeny s metabolickými poruchami (například v léčbě diabetes mellitus (DM) I. a II. typu).

DM I. typu může být způsoben autoimunitní destrukcí  $\beta$ -buněk pankreatu, která je iniciována translokací intracelu-

lárních ligandů Fas/FasL po stimulaci cytokiny. Bukhardt et al. malými RNA inhibovali expresi genů pro intracelulární ligandy Fas, čímž byly  $\beta$ -buňky chráněny před působením cytokinů (47).

Podstatou DM II. typu je zejména inzulínová rezistence, kde centrální roli v rezistenci periferních tkání k inzulínu hrají poruchy signalizace v důsledku změn v expresi genů a dále snížená schopnost inzulínu blokovat výdej glukózy z jater (48).

Valadés et al. malými RNA inhibovali v myších i lidských buňkách expresi fosfoenolpyruvát-karboxykinázy (PEPCK), což je jeden z klíčových enzymů glukoneogeneze (GNG). Jaterní GNG je velmi důležitý proces, který upravuje hladinu krevní glukózy. Výsledkem inhibice PEPCK bylo snížení plazmatické hladiny glukózy a zlepšení glukózové tolerance. Současně došlo ke snížení hladin sérových triacylglycerolů a volných mastných kyselin (49).

Koo et al. malými RNA inhibovali expresi jaderného transkripčního koaktivátoru PPAR- $\gamma$  (PGC-1), jehož množství je zvýšené u diabetických pacientů a přispívá k rozvoji inzulínové rezistence. Inhibicí PGC-1 došlo ke snížení množství krevní glukózy i enzymů GNG (PEPCK, glukóza-6-fosfatáza) a  $\beta$ -oxidace (50).

Dalšími klíčovými místy ovlivňující působení inzulínu jsou inzulínové receptory (IR) a jejich substráty (IRS). Ke vzniku DM II. typu dochází, pokud jsou IR nebo IRS poškozené, a není tudíž umožněn vstup glukózy do buněk (51).

Taniguchi et al. inhibovali malými RNA jaterní expresi obou izoform – IRS-1 a IRS-2. V obou případech došlo k hyperinzulinémii, systémové inzulínové rezistenci, glukózové intoleranci a jaterní steatóze. Svými pokusy potvrdili, že snížená exprese IRS může vést ke vzniku inzulínové rezistence. A dále, že IRS-1 více souvisí s homeostázou glukózy a IRS-2 s lipidovým metabolismem (51).

IR i IRS jsou za fyziologických podmínek deaktivovány tyrosinovými fosfatázami (PTP1B, TCPTP), které jsou negativními regulátory inzulínového signálu. Inhibicí exprese jednotlivých fosfatáz malými RNA došlo ke zlepšení inzulínové signalizace. Xu et al. tímto vyvrátili dřívější teorie o synergistickém účinku fosfatáz na přenos inzulínového signálu (52).

siRNA molekuly lze považovat za nové terapeutické možnosti v léčbě diabetické nefropatie, která je způsobená nadměrnou akumulací proteinů extracelulární matrix (ECM). Malými siRNA byla v tomto případě inhibována exprese transformujícího růstového faktoru (TGF- $\beta$ 1), který je schopen stimulovat syntézu proteinů ECM (53). Důsledkem této inhibice byla inhibice exprese proteinů ECM. Za další potenciální cíl při léčbě diabetické nefropatie je možno považovat miR-192, jejíž hladina se přítomností TGF- $\beta$ 1 zvyšuje (54).

## PŘÍKLADY APLIKACÍ miRNA

### miRNA a neurodegenerativní onemocnění

První souvislost mezi lidskými chorobami a malými RNA byla objevena u *Drosophily*, jejíž protein *dFMR1* je homologní k lidskému fragile X mental retardation proteinu (*FMRP*) (55). Tento protein je zodpovědný za vznik syndromu fragilního X-chromozómu spočívajícího v expanzi repetitivní sekven-

ce CGG, která se nachází v 5' UTR oblasti genu *FMRP/FMRI*. Pokud se tato repetice opakuje více než 200×, dochází následně k metylaci přilehlého ostrůvku CpG i repetice samotných, čímž je znemožněna transkripce genu *FMRP/FMRI* (56).

Prozatím bylo několika autory prokázáno, že protein *FMRP/FMRI* je jedním z mnoha vázajících se na podjednotku RISC komplexu a řídící translaci ostatních proteinů (55, 56). Jakékoliv narušení *FMRP* jako podjednotky RISC může tedy vést ke vzniku této choroby. Zatím není známo, které miRNA řídí expresi mRNA právě pomocí *FMRP/FMRI* proteinu (55).

V mozkových buňkách se vyskytuje velké množství miRNA (např. miR-124a, miR-134, miR-133b). Pro správný vývoj nejen dopaminergních neuronů jsou důležité Dicer i miRNA, a proto se předpokládá, že ztráta určitých miRNA může zapříčinit vznik i progresi Parkinsonovy choroby (PCH) (57).

V souvislosti se vznikem neurodegenerativních chorob existuje určitá pravděpodobnost výskytu genových polymorfismů v oblastech kódujících specifické miRNA nebo enzymy účastníci se zraní RNAi, přičemž nejdůležitějšími se zdají být 3' UTR genů pro alfa-synuklein a amyloidový prekursorový protein. Je také známo, že nedostatek některých miRNA může úzce souviset se stářím, což jen potvrzuje výskyt PCH a Alzheimerovy choroby (ACH) po 50. roce života (57).

miRNA jsou součástí některých ribonukleoproteinových (RNP) komplexů (58), které štěpí mRNA na základě jejich komplementarity s miRNA (59). Pro vznik i funkci RNP jsou důležité proteiny motorických neuronů, tzv. „SMN“ proteiny, jejichž mutací dochází ke vzniku spinální muskulární atrofie (SMA). Dalšími proteiny nezbytnými pro RNP jsou Gemin 2, 3, 4, 5 a 6. Za fyziologických podmínek v různých tkáních, včetně motorických neuronů, interaguje protein Gemin 3 s miRNA a předpokládá se, že zajišťuje rozvinutí dsRNA nebo usnadňuje rozpoznání cílové mRNA, a tím kontrolu translace (58). U pacientů postižených spinální muskulární atrofií (SMA) k této interakci nedochází (58). Zatím není objasněno, jaký vliv má Gemin 3 na vznik RNP komplexů v průběhu SMA (60).

### miRNA a metabolická onemocnění

Některé miRNA jsou exprimovány pouze v určitých tkáních a nebo pouze v jejich určitém vývojovém stadiu. Je tomu tak i v případě β-buněk pankreatu, ve kterých bylo identifikováno několik miRNA podílejících se na regulaci hladiny krevní glukózy a sekreci inzulínu (miR-375, miR-376, miR-9, miR-124-a2). Nejvíce zastoupena je miR-375 (61, 62).

miR-375, pokud je exprimována v nadměrném množství, inhibuje glukózou stimulovanou sekreci inzulínu. A naopak, pokud je inhibována sama miR-375, je sekrece inzulínu zvýšena. Mechanismus, kterým je sekrece inzulínu modifikována, není závislý na změnách metabolismu glukózy nebo intracelulárních hladinách Ca<sup>2+</sup>, ale má přímý efekt na exocytózu inzulínu (61). Poy et al. na základě zjištění, že inhibice exprese myotrofinu má stejný vliv na sekreci inzulínu jako miR-375, prokázali, že miR-375 inhibuje v β-buňkách pankreatu expresi myotrofinu, a ovlivňuje tak poslední stadia exocytózy (62).

### Nádorová onemocnění spojená s miRNA

Mezi další choroby související s miRNA patří nádorová onemocnění. Bylo objeveno mnoho potenciálních terapeutických cílů regulujících apoptózu, proliferaci a buněčnou signalizaci. Molekuly schopné inhibovat expresi těchto genů jsou v dnešní době hlavními nástroji ve výzkumu kancerogeneze.

V buňkách není kontrolována exprese pouze strukturálních genů, ale i transkripce a úpravy miRNA samotných (63, 64). Aktivita genů pro miRNA může být ovlivněna třemi způsoby:

- přemístěním genů vyskytujících se v blízkosti promotorů pro miRNA,
- translokací v regulačních oblastech,
- změnou v oblasti 3' UTR na mRNA (64).

Ke vzniku nádorového onemocnění může dojít i mutací genů podílejících se na vzniku miRNA. Například u pacientů s Wilmsovým tumorem nejsou exprimovány AGO proteiny (65) a u primitivních neuroektodermálních nádorů je změněna struktura AGO proteinů (13).

Na post-transkripční úrovni mohou být dysregulovány i onkogeny, které jsou pod kontrolou určité miRNA. Ztráta represe řízené molekulami miRNA je u některých onkogenů jedním ze způsobů, jakým jsou tyto geny aktivovány (63, 64). Může docházet i k mutacím v sekvenci molekul miRNA kontrolujících expresi tumor-supresorového genu; to vede ke zvýhodnění nádorových buněk (obr. 2.) (66).

Z terapeutického hlediska je nejdůležitější, že molekulami miRNA lze inhibovat expresi mutovaných genů (67).

Molekuly miRNA se mohou v průběhu kancerogeneze chovat jednak jako onkogeny, jako je tomu v případě miR-155, jejíž hladina je několikanásobně zvýšená u pacientů s Burkittovým lymfomem (68). Naopak pacienti s chronickou lymfocytární leukémií (CLL) postrádají geny pro miR-15 a miR-16, které se v tomto případě chovají jako klasické tumor supresorové geny (69).

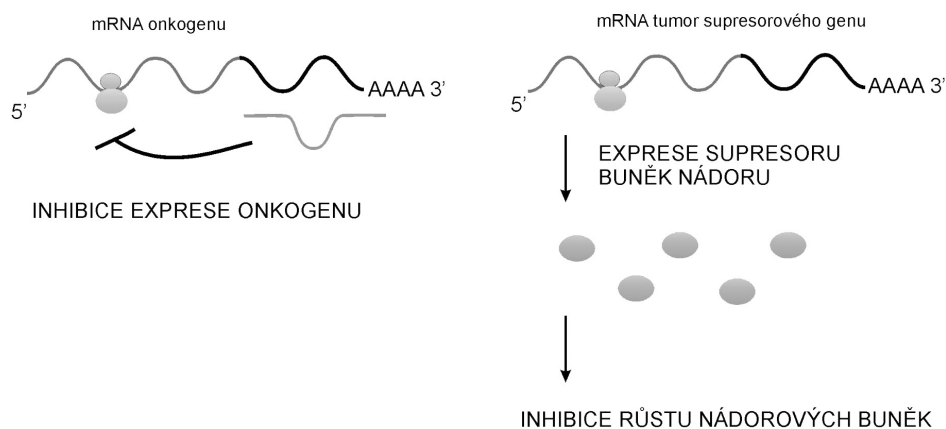
Expese některých proteinů (RAF1 kináza, G-protein γ 7 a tumor-suppressing subfragment candidate 1) účastnících se transdukce signálu, genové exprese a onkogeneze je řízená miR-143 a miR-145 (70). Hladiny těchto miRNA jsou sniženy u nádorů prostaty, prsu, děložního čípku a kolorektálního karcinomu (63, 70).

Pod kontrolou tumor supresorového genu *let-7* miRNA jsou také proteiny nehistonové povahy „High Mobility Group A2“ (HMGA2), které svou translokací a strukturálními změnami chromatinu ovlivňují transkripci některých genů. Jsou exprimovány nejen v embryonálních nediferencovaných proliferativních buňkách, ale také v buňkách maligních. Ke vzniku nádorového bujení může dojít při poškození v oblasti 3' UTR v důsledku translokace chromozomů a zkrácení ORF pro HMGA2. Hlavním mechanismem translokací onkogenního HMGA2, který je asociovaný s některými lidskými tumory, je tedy ztráta represe pomocí *let-7* miRNA (66).

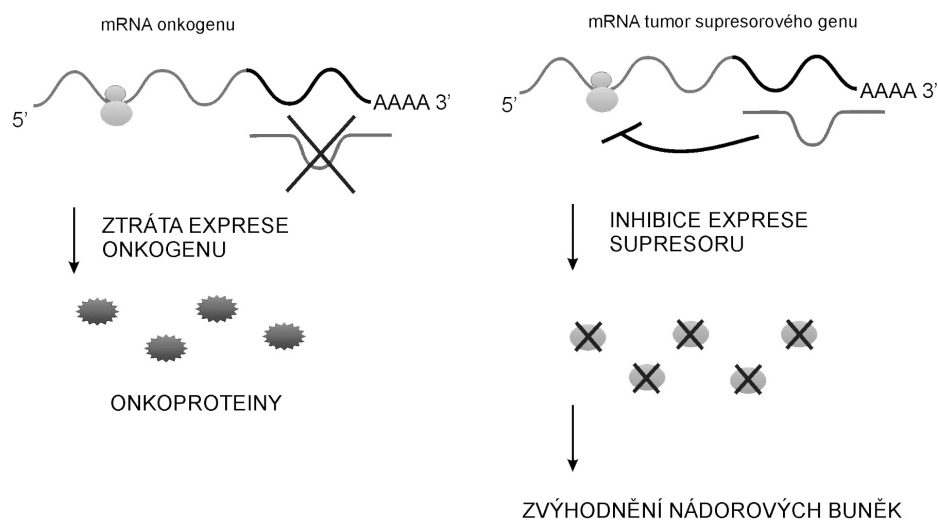
Hong et al. poprvé použili RNAi v lidských buňkách s Burkittovým lymfomem a prokázali tak, že metodou RNA interference je možné objasnit patogenezi chorob způsobených virem Epstein-Barrové (EBV) a miRNA použít v terapii karcinomů vyvolaných EBV (71).

miRNA-155 je v nadměrném množství exprimována v solidních tumorech a B-lymfomech (72), což znamená, že gen pro miR-155 může do jisté míry souviset s kancerogenezi. Mimo jiné se miR-155 exprimuje v nadměrném množství

## Zdravá tkáň



## nádor



**Obr. 2.** Obecné schéma kontroly nádorového bujení molekulami miRNA

v buňkách imunitního systému, a to v aktivovaných B- a T-lymfocytech (73, 74), makrofázích a dendritických buňkách (75, 76). Inhibicí exprese miR-155 bylo prokázáno, že je nezbytná pro udržení homeostázy imunitního systému, jelikož řídí expresi několika genů (cytokiny, chemokiny a transkripční faktory). Dále je naprosto nezbytná pro správnou funkci B- a T-lymfocytů a následnou produkci cytokinů.

Byla prokázána komplementarita mezi sekvencemi miR-155 a oblastmi na chromozómu, které souvisejí s výskytem asthma bronchiale, atopické dermatitidy a pylorové alergie. Předpokládá se, že miR-155 určitým způsobem souvisí s uvedenými chorobami (77–79).

### Ostatní poruchy spojené s RNAi

Geny kódující miRNA nejsou na chromozómech umístěny náhodně, ale velká část z nich je lokalizována v tzv.

fragilních oblastech (63), což jsou místa, kde preferenčně dochází k translokacím, výměně sesterských chromatid, delecím, amplifikacím nebo k integraci plasmidové DNA. Dále se mohou miRNA vyskytovat v blízkosti míst pro začlenění lidského papilloma viru (HPV). Integrací HPV do lidského genomu může dojít k delecí i amplifikaci miRNA vyskytujících se právě v dané integrační oblasti, což dále může vést k určitým vývojovým změnám a chorobám.

Je známo, že 52,5 % genů pro miRNA se vyskytuje v oblastech asociovaných s nádorovým bujením, což potvrzuje účast miRNA při vzniku těchto onemocnění (63).

Výskyt miRNA byl prokázán i v clusterech HOX genů a v jejich blízkosti. Expresse HOX genů asociovaných s miRNA (HOXB4, HOXB5, HOXC9, HOXC10, HOXD4 a HOXD8) je v řadě solidních a hematopoietických nádorů deregulována (63).



## ZÁVĚR

S postupem času a neustálým objevováním nových interferujících RNA jsou starší metody (anti-sense DNA, cílená mutagenese, ribozymy) postupně z praxe vytlačovány. Dalšími důvody, proč se upouští od jejich používání, je vysoká cena, nepřilíživá efektivní reasociace s cílovými sekvencemi a zejména neschopnost přenosu inhibičního signálu do dalších linií (80).

RNAi technologie má několik velmi významných vlastností z hlediska terapie – je to zejména vysoká specifita působení a efektivnost účinku, schopnost inhibovat expresi genů na post-transkripční úrovni i na úrovni translace a v neposlední řadě i to, že jsou malé interferující RNAi metabolizovány jako přirozené nukleotidy (81).

Teoreticky by RNAi technologie mohla být použita při léčbě jakékoliv choroby způsobené nadměrnou expresí určitého proteinu nebo jeho mutantní formy, pokud by po jeho inhibici malými RNA nebyla naopak toxická jeho nízká hladina (82).

Využití interferujících RNAi je perspektivní cestou k léčbě širokého spektra onemocnění, o čemž svědčí zájem řady farmaceutických firem o vývoj léčiv na bázi RNAi. Mezi nejvýznamnější farmaceutické společnosti v tomto směru patří Acuity Pharmaceuticals, AGY Therapeutics, Alnylam Pharmaceuticals Inc., Atugen AG, Benitec Australia Limited, Calando Pharmaceuticals, Cytrx Corporation, Devgen, Genesis R&D, Genta Incorporated, International Therapeutics, Intradiem Corporation, Nucleonics, Inc. a Sirna Therapeutics, Inc. (83). Ve fázi pre-klinického vývoje jsou nyní siRNAs proti syncytial respiratory viru, hepatitidě C, HIV, Huntingtonově choree a některým neurodegenerativním chorobám (83).

### Zkratky

AGO	– Argonaute proteiny
ACH	– Alzheimerova choroba
AMD	– věkem podmíněná makulární degenerace (age related macular degeneration)
bp	– páry bází (base pair)
CLL	– chronická lymfocytární leukémie
EBV	– virus Epstein-Barrové
ECM	– extracelulární matrix
FMRP	– fragile X mental retardation protein
GNG	– glukoneogeneze
HCV	– hepatitis C virus
HIV	– human immunodeficiency virus
HMG	– high mobility group protein
HOX	– Homeobox geny
HPV	– lidský papilloma virus (human papilloma virus)
HSR	– heat shock response proteiny
hnRNA	– heterogenní jaderná RNA (heterogenous nuclear RNA)
IR	– inzulínové receptory
IRS	– substráty inzulínových receptorů
mRNA	– mediátorová RNA
miRNA	– microRNA
ORF	– otevřený čtecí rámec (open reading frame)
PEPCK	– fosfoenolpyruvát karboxykináza (phosphoenolpyruvate carboxykinase)
PCH	– Parkinsonova choroba
PPAR- $\gamma$	– receptory aktivované proliferátory peroxizomů (peroxisome proliferators-activated receptors)
RISC	– RNA induced silencing complex
RNA	– ribonukleová kyselina (ribonucleic acid)

RNAi	– interferující RNA
RNP	– ribonukleoproteiny
siRNA	– malé interferující RNA (small interfering RNA)
SMA	– spinální muskulární atrofie
SNP	– jednonukleotidový polymorfismus (single nucleotide polymorphism)
TGF	– transformující růstový faktor (transforming growth factor)
UPR	– unfolded protein response
UTR	– nepřekládaná oblast genu (untranslated region)
VEGF	– vaskulární endotelový růstový faktor (vascular endothelial growth factor)

## LITERATURA

1. Lee, R. C., Feinbaum, R. L., Ambros, V.: The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 1993, 75, s. 843–854.
2. Amaral, P. P., Dinger, M. E., Mercer, T. R., Mattick, J. S.: The Eukaryotic Genome as an RNA Machine. *Science*, 2008, 319, s. 1787–1789.
3. Cogoni, C., Macino, G.: Post-transcriptional gene silencing across kingdoms. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2000, 10, s. 638–643.
4. Štruncová, S., Borská, R., Kusenda, B. et al.: RNA interference – účinný nástroj regulace genové exprese. *Biologické listy*, 2005, 70, s. 231–247.
5. Napoli, C. L., Jorgensen, R.: Introduction of a Chimeric Chalcone Synthase Gene into *Petunia* Results in Reversible Co-Suppression of Homologous Genes in trans. *Plant Cell*, 1990, 2, s. 279–289.
6. Fire, A., Xu, S. Q., Montgomery, M. K. et al.: Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 1998, 391, s. 806–811.
7. Jones, S. G., Grocock, R. J., van Dongen, S. et al.: miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Research*, 2006, 34, s. 140–144.
8. Lagos-Quintana, M., Rauhut, R., Lendeckel, W., Tuschl, T.: Identification of Novel Genes Coding for Small Expressed RNAs. *Science*, 2001, 294, s. 853–858.
9. Jones, S. G.: The microRNA Registry. *Nucleic Acids Research*, 2004, 32, s. 109–111.
10. Lim, L. P., Glasner, M. E., Yekta, S. et al.: Vertebrate MicroRNA Genes. *Science*, 2003, 299, s. 1540.
11. Novina, C. D., Sharp, P. A.: The RNAi revolution. *Nature*, 2004, 430, s. 161–164.
12. Bernstein E., Caudy A., Hammond S., Hannon G.: Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. *Nature*, 2001, 409, s. 363–366.
13. Nelson, P., Kiriakidou, M., Sharma, A. et al.: The microRNA world: Small is mighty. *Trends Biochem. Sci.*, 2003, 28, s. 534–540.
14. Hammond, S. M., Bernstein, E., Beach, D., Hannon, G. J.: An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature*, 2000, 404, s. 293–296.
15. Huan Gong, Chang-Mei Liu, De-Pei Liu, Chih-Chuan Liang: The role of small RNAs in human diseases: Potential troublemaker and therapeutic tools. *Medicinal research reviews*, 2005, 25, s. 361–381.
16. Hannon, G. J.: RNA interference. *Nature*, 2002, 418, s. 244–251.
17. Agrawal, N., Dasaradhi, P. V. N., Mohammed, A. et al.: RNA Interference: Biology, Mechanism, and Applications. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2003, 67, s. 657–685.

18. **Ambros, V.:** The functions of animal microRNAs. *Nature*, 2004, 431, s. 350–355.
19. **Sontheimer, E. J., Carthew, R. W.:** Silence from within: Endogenous siRNAs and miRNAs. *Cell*, 2005, 122, s. 9–12.
20. **Lewis, B. P., Burge, C. B., Bartel, D. P.:** Conserved Seed Pairing, Often Flanked by Adenosines, Indicates that Thousands of Human Genes are MicroRNA Targets. *Cell*, 2005, 120, s. 15–20.
21. **Sholmai, A., Shaul, Y.:** Inhibition of hepatitis B virus expression and replication by RNA interference. *Hepatology*, 2003, 37, s. 764–770.
22. **Jiang, M., Milner, J.:** Selective silencing of viral gene expression in HPV-positive human cervical carcinoma cells treatment with siRNA: A primer of RNA interference. *Oncogene*, 2002, 21, s. 6041–6048.
23. **Randall, G., Grakoui, A., Rice, C. M.:** Clearance of replicating hepatitis C virus replicon RNAs in cell culture by small interfering RNAs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 100, s. 235–240.
24. **Ge, Q., McManus, M. T., Nguyen, T. et al.:** RNA interference of influenza virus production by directly targeting mRNA for degradation and indirectly inhibiting all viral RNA transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 100, s. 2718–2723.
25. **Tompkins, S. M., Lo, Ch. Y., Tumpey, T. M., Epstein, S. L.:** Protection against lethal influenza virus challenge by RNA interference *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101, s. 8682–8686.
26. **Wang, Z., Ren, L., Zhao, X. et al.:** Inhibition of Severe Acute Respiratory Syndrome Virus Replication by Small Interfering RNAs in Mammalian Cells. *Journal of Virology*, 2004, 78, s. 7523–7527.
27. **Novina, C. D., Murray, M. F., Dykxhoorn, D. M. et al.:** siRNA-directed inhibition of HIV-1 infection. *Nature Medicine*, 2002, 8, s. 681–686.
28. **Qin, X. F., An, D. S., Chen, I. S. Y., Baltimore, D.:** Inhibiting HIV-1 infection in human T cells by lentiviral-mediated delivery of small interfering RNA against CCR5. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 100, s. 183–188.
29. **Stallwood, Y., Briend, E., Ray, K. M. et al.:** Small Interfering RNA-Mediated Knockdown of Notch Ligands in Primary CD4<sup>+</sup> T Cells and Dendritic Cells Enhances Cytokine Production. *The Journal of Immunology*, 2006, 177, s. 885–895.
30. **Wilda, M., Fuchs, U., Wössmann, W., Borkhardt, A.:** Killing of leukemic cells with a BCR/ABL fusion gene by RNA interference (RNAi). *Oncogene*, 2002, 21, s. 5716–5724.
31. **Scherr, M., Battmer, K., Winkler, T. et al.:** Specific inhibition of bcr-abl gene expression by small interfering RNA. *Blood*, 2003, 101, s. 1566–1569.
32. **Brummelkamp, T. R., Bernards, R., Agami, R.:** Stable suppression of tumorigenicity by virus-mediated RNA interference. *Cancer Cell*, 2002, 2, s. 243–247.
33. **Cioca, D. P., Aoki, Y., Kiyosawa, K.:** RNA interference is a functional pathway with therapeutic potential in human myeloid leukemia cell lines. *The Cancer Gene*, 2003, 10, s. 125–133.
34. **Spänkuch, B., Matthess, Y., Knecht, R. et al.:** Cancer Inhibition in Nude Mice After Systemic Application of U6 Promoter-Driven Short Hairpin RNAs Against PLK1. *Journal of the National Cancer Institute*, 2004, 96, s. 862–872.
35. **Pulukuri, S. M. K., Gondi, Ch. S., Lakka, S. S. et al.:** RNA Interference-directed Knockdown of Urokinase Plasminogen Activator and Urokinase Plasminogen Activator Receptor Inhibits Prostate Cancer Cell Invasion, Survival, and Tumorigenicity *in Vivo*. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, s. 36529–36540.
36. **Salvi, A., Arici, B., Alghisi, A. et al.:** Small interfering RNA urokinase silencing inhibits invasion and migration of human hepatocellular carcinoma cells. *Mol. Cancer Ther.*, 2004, 3, s. 671–678.
37. **Lipscomb, E. A., Dugan, A. S., Rabinovitz, I., Mercurio, A. M.:** Use of RNA interference to inhibit integrin ( $\alpha\beta 4$ )-mediated invasion and migration of breast carcinoma cells. *Clinical and Experimental Metastasis*, 2003, 20, s. 569–576.
38. **Holash, J., Davis, S., Papadopoulos, N. et al.:** VEGF-Trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, 99, s. 11393–11398.
39. **Perkel, J. M.:** Therapeutic RNAi: Delivering the Future? *Life Science Technologies*, 2007, s. 829–832.
40. **Nieth, C., Priebsch, A., Stege, A., Lage, H.:** Modulation of the classical multidrug resistance (MDR) phenotype by RNA interference (RNAi). *FEBS Letters*, 2003, 545, s. 144–150.
41. **Cohen, F. E., Bieschke, J., Percivalle, R. M. et al.:** Opposing Activities Protect Against Age-Onset Proteotoxicity. *Science*, 2006, 313, s. 1604–1610.
42. **Cohen, F. E., Kelly, J. W.:** Review article Therapeutic approaches to protein-misfolding diseases. *Nature*, 2003, 426, s. 905–909.
43. **Balch, W. E., Morimoto, R. I., Dillin, A., Kelly, J. W.:** Adapting Proteostasis for Disease Intervention. *Science*, 2008, 319, s. 916–919.
44. **Xia, H., Mao, Q., Eliason, S. L. et al.:** RNAi suppresses polyglutamine-induced neurodegeneration in a model of spinocerebellar ataxia. *Nature Medicine*, 2004, 10, s. 816–820.
45. **Miller, V. M., Xia, H., Marrs, G. L. et al.:** Allele-specific silencing of dominant disease genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 10, s. 2718–2723.
46. **Caplen, N. J., Taylor, J. P., Statham, V. S. et al.:** Rescue of polyglutamine-mediated cytotoxicity by double-stranded RNA-mediated RNA interference. *Hum. Mol. Gen.*, 2002, 11, s. 175–184.
47. **Burkhardt, B. R., Lyle, R., Keping, Q. et al.:** Efficient delivery of siRNA into cytokine-stimulated insulinoma cells silences Fas expression and inhibits Fas-mediated apoptosis. *FEBS Letters*, 2006, 580, s. 553–560.
48. **Poy, M. N., Spranger, M., Stoffel, M.:** microRNAs and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2007, 9, s. 67–73.
49. **Gómez-Valadés, A. G., Vidal-Alabró, A., Molas, M. et al.:** Overcoming Diabetes-Induced Hyperglycemia through Inhibition of Hepatic Phosphoenolpyruvate Carboxykinase (GTP) with RNAi. *Molecular Therapy*, 2006, 13, s. 401–410.
50. **Koo, S.-H., Satoh, H., Herzig, S. et al.:** PGC-1 promotes insulin resistance in liver through PPAR dependent induction of TRB-3. *Nature Medicine*, 2004, 10, s. 530–534.
51. **Taniguchi, C. M., Ueki, K., Kahn, C. R.:** Complementary roles of IRS-1 and IRS-2 in the hepatic regulation of metabolism. *The Journal of Clinical Investigation*, 2005, 115, s. 718–727.
52. **Xu, J., Li, L., Hong, J., Huang, W.:** Effects of small interference RNA against PTP1B and TCPTP on insulin signaling pathway in mouse liver: Evidence for non-synergetic cooperation. *Cell Biology International*, 2007, 31, s. 88–91.
53. **Noh, H. J., Kim, H. C., Lee, S. S. et al.:** The inhibitory effect of siRNAs on the high glucose-induced overexpression of TGF- $\beta$ 1 in mesangial cells. *J. Korean Med. Sci.*, 2006, 21, s. 430–435.
54. **Kato, M., Zhang, J., Wang, M. et al.:** MicroRNA-192 in diabetic kidney glomeruli and its function in TGF- $\beta$  induced

- collagen expression via inhibition of E-box repressors. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2007, 104, s. 3432–3437.
55. **Caudy, A. A., Myers, M. P., Hannon, G. J., Hammond, S. M.:** Fragile X-Related protein and VIG associate with the RNA interference machinery. *Genes & Dev.*, 2002, 16, s. 2491–2496.
  56. **Ishizuka, A., Siomi, M. C., Siomi, H.:** A *Drosophila* fragile X protein interacts with components of RNAi and ribosomal proteins. *Genes & Dev.*, 2002, 16, s. 2497–2508.
  57. **Kim, J., Inoue, K., Ishii, J. et al.:** A MicroRNA Feedback Circuit in Midbrain Dopamine Neurons. *Science*, 2007, 317, s. 1220–1224.
  58. **Mourelatos, Z., Dostie, J., Paushkin, S. et al.:** miRNPs: a novel class of ribonucleoproteins containing numerous microRNAs. *Genes & Dev.*, 2002, 16, s. 720–728.
  59. **Hutvagner, G., Zamore, P.D.:** A microRNA in a multiple turnover RNAi enzyme complex. *Science*, 2002, 297, s. 2056–2060.
  60. **Dostie, J., Mourelatos, Z., Yang, M., Sharma, A., Dreyfuss, G.:** Numerous microRNPs in neuronal cells containing novel microRNAs. *RNA*, 2003, 9, s. 180–186.
  61. **Poy, M. N., Spranger, M., Stoffel, M.:** microRNAs and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2007, 9, s. 67–73.
  62. **Poy, M. N., Eliasson, L., Krutzfeld, J. et al.:** A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. *Nature*, 2004, 432, s. 226–230.
  63. **Calin, G. A., Sevignani, C., Dumitru, C. D. et al.:** Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101, s. 2999–3004.
  64. **McManus, M. T.:** MicroRNAs and Cancer, *Seminars in Cancer Biology*, 2003, 13, s. 253–258.
  65. **Carmell, M. A., Xuan, Z., Zhang, M. Q., Hannon, G. J.:** The Argonaute family: Tentacles that reach into RNAi, developmental control, stem cell maintenance, and tumorigenesis. *Genes & Dev.*, 2002, 16, s. 2733–2742.
  66. **Mayr, Ch., Hemann, M. T., Bartel, D. P.:** Disrupting the Pairing Between *let-7* and *Hmga2* Enhances Oncogenic Transformation. *Science*, 2007, 315, s. 1576–1579.
  67. **Wei Lv, Chao Zhang, Jia Hao:** RNAi technology: A Revolutionary tool for the Colorectal cancer therapeutics. *World J. Gastroenterol.*, 2006, 12, s. 4636–4639.
  68. **Metzler, M., Wilda, M., Busch, K. et al.:** High expression of precursor microRNA-155/BIC RNA in children with Burkitt lymphoma. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 2003, 39, 167–169.
  69. **Calin, G. A., Dumitru, C. D., Shimizu, M. et al.:** Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes *miR15* and *miR16* at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, 99, s. 15524–15529.
  70. **Michael, M. Z., O'Connor, S. M., Pellekaan, N. G. H. et al.:** Reduced Accumulation of Specific MicroRNAs in Colorectal Neoplasia. *Molecular Cancer Research*, 2003, 1, s. 882–889.
  71. **Hong, M., Murai, Y., Kutsuna, T. et al.:** Suppression of Epstein-Barr nuclear antigen 1 (EBNA1) by RNA interference inhibits proliferation of EBV-positive Burkitt's lymphoma cells. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006, 132, s. 1–8.
  72. **Krivtsov, A. V., Twomey, D., Feng, Z. et al.:** Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLL-AF9. *Nature*, 2006, 442, s. 818–822.
  73. **Pui, C. H., Behm, F. G., Downing, J. R. et al.:** 11q23/MLL rearrangement confers a poor prognosis in infants with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 1994, 12, s. 909–915.
  74. **So, Ch. W., Karsunky, H., Passegué, E. et al.:** MLL-GAS7 transforms multipotent hematopoietic progenitors and induces mixed lineage leukemias in mice. *Cancer Cell*, 2003, 3, s. 161–171.
  75. **Zeisig, B. B., García-Cuellar, M. P., Winkler, T. H., Slany, R. K.:** The Oncoprotein MLL-ENL disturbs hematopoietic lineage determination and transforms a biphenotypic lymphoid/myeloid cell. *Oncogene*, 2003, 22, s. 1629–1637.
  76. **Cozzio, A., Passegué, E., Ayton, P. M. et al.:** Similar MLL-associated leukemias arising from self-renewing stem cells and short-lived myeloid progenitors. *Genes & Dev.*, 2003, 17, s. 3029–3035.
  77. **Ober, C., Cox, N. J., Abney, M. et al.:** Genome-wide search for asthma susceptibility loci in a founder population. *Human Molecular Genetics*, 1998, 7, s. 1393–1398.
  78. **Blumenthal, M. N., Langefeld, C. D., Barnes, K. C. et al.:** A genome-wide search for quantitative trait loci contributing to variation in seasonal pollen reactivity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2006, 117, s. 79–85.
  79. **Bu, L. M., Bradley, M., Soderhall, C. et al.:** Susceptibility loci for atopic dermatitis on chromosome 21 in a Swedish population. *Allergy*, 2006, 61, s. 617–621.
  80. **Brantl, S.:** Antisense-RNA regulation and RNA interference. *Biochim. Biophys. Acta*, 2002, 1575, s. 15–25.
  81. **Kawakami, S., Hashida, M.:** Targeted Delivery Systems of Small Interfering RNA by Systemic Administration. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2007, 22, s. 142–151.
  82. **Lieberman, J., Song, E., Lee, S. K., Shankar, P.:** Interfering with disease: opportunities and roadblocks to harnessing RNA interference. *Trends Mol. Med.*, 2003, 9, s. 397–403.
  83. **Uprichard, S. L.:** The therapeutic potential of RNA interference. *FEBS Letters*, 2005, 579, s. 5996–6007.

## PŮVODNÍ PRÁCE

# Pendredův syndrom u pacientů s hypotyreózou: genetická diagnostika, fenotypová variabilita a výskyt fenokopií

Banghová K.<sup>1</sup>, Al Taji E.<sup>2</sup>, Novotná D.<sup>3</sup>, Zapletalová J.<sup>4</sup>, Hníková O.<sup>2</sup>, Čáp J.<sup>5</sup>, Klabochová J.<sup>6</sup>, Kúseková M.<sup>7</sup>, Lebl J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Klinika dětí a dorostu UK 3. LF a FN KV, Praha

<sup>3</sup>II. dětská klinika LF MU a FN, Brno

<sup>4</sup>Dětská klinika LF UP a FN, Olomouc

<sup>5</sup>2. Interní klinika FN, Hradec Králové

<sup>6</sup>Nemocnice U sv. Jiří, Plzeň

<sup>7</sup>Dětská Fakultní nemocnice Košice

## ABSTRAKT

**Východisko.** Pendredův syndrom (OMIM274600) je jednou z příčin kongenitální hypotyreózy na podkladě dyshormonogeneze. Jedná se o autozomálně recesivní onemocnění definované jako asociace sensorineurální hluchoty a dyshormonogenetické strumy. Onemocnění je způsobeno mutacemi v *PDS/SLC26A4* genu kódujícím pendrin – aniontový transportér, který je exprimován hlavně ve štítné žláze a vnitřním uchu. Dyshormonogeneze se u Pendredova syndromu projeví jen u 80 % pacientů jako eutyroidní nebo hypotyreoidní struma a jen zřídka je klinicky významná již při narození, kdy může být diagnostikována novorozeneckým skríninkem.

Cílem studie bylo identifikovat pacienty s klinickou diagnózou Pendredova syndromu mezi dětmi s vrozenou nebo postnatálně vzniklou non-autoimunitní hypotyreózou a následně diagnózu potvrdit nalezením mutací v genu pro pendrin.

**Metody a výsledky.** Vyšetřili jsme 236 dětí s hypotyreózou zjištěnou novorozeneckým skríninkem nebo později v dětství. Klinická diagnóza Pendredova syndromu byla založena na laboratorních a sonografických známkách tyreoidální dyshormonogeneze (vysoké TSH, nízké T4/FT4, struma nebo normální velikost štítné žlázy) ve spojení se sensorineurální poruchou sluchu. U pacientů s klinickou diagnózou Pendredova syndromu bylo přímou sekvenací vyšetřeno všech 21 exonů a přilehlých intronových úseků *PDS/SLC26A4* genu. Z 236 dětí splňovalo diagnostická kritéria Pendredova syndromu devět. Molekulárně-genetické vyšetření *PDS/SLC26A4* genu prokázalo složené heterozygotní nosičství mutací u čtyř pacientů, ostatních pět bylo uzavřeno jako fenokopie Pendredova syndromu.

**Závěry.** Naše studie potvrzuje vysokou fenotypovou variabilitu postižení štítné žlázy u pacientů s Pendredovým syndromem a poukazuje na potřebnost genetického vyšetření k potvrzení klinické diagnózy vzhledem k častému výskytu fenokopií. Z endokrinologického hlediska však má molekulárně-genetické vyšetření genu pro pendrin smysl zřejmě jen u pacientů s vrozenou hypotyreózou na podkladě dyshormonogeneze, která je spojena se středně těžkou až těžkou sensorineurální poruchou sluchu.

**Klíčová slova:** kongenitální hypotyreóza, dyshormonogeneze, pendrin, *SLC26A4*, Pendredův syndrom.

## ABSTRACT

*Banghová K., Al Taji E., Novotná D. et al.: Pendred Syndrome Among Patients with Hypothyroidism: Genetic Diagnosis, Phenotypic Variability and Occurrence of Phenocopies*

**Background.** Pendred syndrome (OMIM274600) is one of the causes of congenital hypothyroidism due to thyroid dyshormonogenesis. It is an autosomal recessive disease classically characterized by dyshormonogenetic goitre and sensorineural deafness. It is caused by mutations in *PDS/SLC26A4* gene encoding for pendrin – an anion transporter, mostly expressed in the thyroid gland and the inner ear. The thyroid impairment in Pendred syndrome develops only in 80% of affected individuals in form of a euthyroid or hypothyroid goitre, which is rarely present at birth, when it can be diagnosed by the neonatal screening for congenital hypothyroidism.

The study was aimed to identify patients with Pendred syndrome among children with congenital or postnatal non-autoimmune hypothyroidism and subsequently confirm the diagnosis by finding mutations in the *PDS/SLC26A4* gene.

**Methods and Results.** We examined two-hundred thirty-six Caucasians with hypothyroidism diagnosed by screening or developing later in childhood. The clinical diagnosis of Pendred syndrome was based on the laboratory and ultrasonographic signs of thyroid dyshormonogenesis (elevated TSH, low T4/FT4,



goitre or normal thyroid volume) in association with sensorineural hearing loss. In subjects clinically diagnosed as Pendred syndrome, we sequenced all 21 exons of the *PDS/SLC26A4* gene and their flanking intron-exon junctions.

Among 236 children, nine fulfilled the diagnostic criteria of Pendred syndrome. In four, the diagnosis was confirmed by identification of mutations in the *PDS/SLC26A4* gene, the remaining five patients were concluded phenocopies.

**Conclusions.** Our study confirms the high phenotypic variability of thyroid impairment in Pendred syndrome and underlines the necessity of a molecular-genetic investigation for establishing the diagnosis in regard of the great number of phenocopies.

However, from the endocrinologist's point of view, the genetic testing is only reasonable in patients with congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis in association with severe to profound sensorineural hearing loss.

**Key words:** congenital hypothyroidism, dysmorphogenesis, pendrin, *SLC26A4*, Pendred syndrome.

Ba.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 616–622.

**K**ongenitální hypotyreóza je nejčastější vrozenou endokrinní poruchou s frekvencí 1 : 3000 až 1 : 4000 novorozenců (1). Ve 20–25 % je její příčinou dysmorphogeneze, tj. porucha biosyntézy tyreoidálních hormonů způsobená poruchou transportu jódu, jeho organifikace, poruchou syntézy tyreoglobulinu nebo poruchou dehalogenace (1). V posledních deseti letech byla objasněna molekulární podstata některých těchto poruch a narůstá počet známých genů, jejichž porucha může dysmorphogenezi způsobovat. Jedním z nich je gen pro pendrin, transmembránový protein s funkcí aniontového transportéru ve štítné žláze a ve vnitřním uchu (2). Je známý pod názvy *PDS* (Pendred syndrome gene) nebo *SLC26A4* (member 4 of solute carrier family 26) (3). Jeho mutace vedou ke klinickému obrazu Pendredova syndromu. Pendredův syndrom patří mezi méně časté příčiny tyreoidální dysmorphogeneze s poruchou organifikace jódu. Dědí se autozomálně recesivně a jeho incidence se odhaduje na 7,5–10 : 100 000 (4–7).

Klinický obraz Pendredova syndromu je variabilní. Obvykle dominuje vrozená porucha sluchu, která se projevuje v časném dětství a má senzoreineurální (tj. percepční) charakter (4). Tato porucha je většinou oboustranná, někdy asymetrická a zpravidla těžká (> 60 dB). V průběhu života progreduje, ale tíže postižení může kolísat. Je provázána strukturálními malformacemi vnitřního ucha, které lze radiologicky prokázat. Nejčastější je rozšíření vestibulárního akvaduktu (EVA) spojené s dilatací membranózního labyrintu (ductus a saccus endolymphaticus), méně často na CT spánkové kosti nacházíme tzv. Mondiniho kochleu (8).

Porucha funkce štítné žlázy je méně konstantním projevem Pendredova syndromu, a to jak inter-, tak intrafamiliárně. Důvodem této fenotypové variability mohou být zřejmě jak exogenní faktory (např. rozdílný příjem jódu ve stravě), tak rozdílný vliv jednotlivých mutací *PDS/SLC26A4* genu na funkci pendrinu nebo přítomnost jiných dosud neznámých kompenzačních mechanismů (např. jiných apikálních transportérů).

Dysfunkce štítné žlázy se proto u Pendredova syndromu projevuje jenom u přibližně 80 % pacientů, a to ve formě strumy – většinou eufunkční (9). Stejně jako u ostatních dysmorphogenetických strum je i v tomto případě struma zprvu zpravidla difúzní, ale postupně podléhá nodulární přestavbě s rizikem maligní transformace. Některé studie uvádějí, že dysmorphogenetické strumy mají signifikantně vyšší

výskyt folikulárních karcinomů než strumy jiné etiologie, což se vysvětluje chronickou stimulací folikulárních buněk zvýšenými hladinami tyreotropinu (10).

Jen asi 30 % pacientů s Pendredovým syndromem má subklinickou nebo manifestní hypotyreózu. Různorodý je i věk při prvním průkazu hypotyreózy – kolísá od narození až po dospělost, převažuje ale druhá dekáda života, zejména období kolem puberty (9). Jen v jednotlivých případech lze hypotyreózu diagnostikovat již novorozeneckým skřínkem (9, 11).

Vzhledem k vyšší penetranci postižení sluchu než štítné žlázy vycházela většina dosavadních studií Pendredova syndromu ze souborů pacientů se sluchovou poruchou. Cílem naší studie bylo identifikovat pacienty s Pendredovým syndromem a mutací v genu pro pendrin mezi pacienty s hypotyreózou, a tím vytvořit nový pohled na toto onemocnění – z hlediska endokrinologa.

## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

### Pacienti

Do studie jsme zahrnuli pacienty ze tří různých kohort. První a největší skupinu tvořilo 197 dětí a adolescentů s kongenitální hypotyreózou diagnostikovanou novorozeneckým skřínkem v České republice v letech 1985–2005. Výsledky této části studie jsme již samostatně publikovali (12). Druhou skupinu 35 jedinců tvořilo pět pacientů s kongenitální hypotyreózou, narozených před zavedením skřínku, a 30 pacientů s hypotyreózou diagnostikovanou klinicky v pozdějším dětském věku. Třetí skupina představovala čtyři pacienty s klinickou diagnózou Pendredova syndromu, jejichž lékaři nás přímo požádali o molekulárně-genetické vyšetření. Jeden z nich byl diagnostikován novorozeneckým skřínkem na Slovensku a u tří se hypotyreóza manifestovala klinicky v pozdějším věku.

U všech 236 probandů poskytl ošetřující lékař údaje o anamnéze, o ultrazvukovém vyšetření štítné žlázy před léčbou a během substituční léčby, o hladinách hormonů štítné žlázy, o poruše sluchu a věku při její diagnóze a o případném audiometrickém vyšetření. Pět pacientů z prvních

**Tab. 1.** Fenotypová a genotypová charakteristika devíti pacientů s klinickou diagnózou Pendredova syndromu

Pacient	Pohlaví	Současný věk	Porucha štítné žlázy věk při diagnóze sonografie při dg. funkční vyšetření při dg.	Porucha sluchu věk při diagnóze klasifikace závažnost	Alela 1	Alela 2
1.	žena	13 let	SKH difuzní struma subklinická hypotyreóza	4 roky senzorineurální těžká	c.3G > C	c.2089+1G > A (c.IVS18+1G > A)
2.	žena	23 let	7 let difuzní struma klinická hypotyreóza	2 roky senzorineurální středně těžká	c.1246A > C (p.Thr416Pro)	c.1589A > C (p.Tyr530Ser)
3.	muž	17 let	SKH difuzní struma klinická hypotyreóza	1,5 roku senzorineurální velmi těžká	c.1588T > C (p.Tyr530His)	c.1265T > A (p.Val422Asp)
4.	muž	42 let	7 let struma ? hypotyreóza	2 roky senzorineurální ?	c.422G > T (p.Val138Phe)	c.1001+1G > A (c.IVS8+1G > A)
5.	žena	14 let	SKH normální štítná žláza klinická hypotyreóza	5 let senzorineurální střední	wt	wt
6.	žena	13 let	8 let difuzní struma subklinická hypotyreóza	6 let kombinovaná lehká	wt	wt
7.	žena	16 let	15 let asym. cystická struma subklinická hypotyreóza	3 roky senzorineurální velmi těžká	wt	wt
8.	žena	26 let	12 let difuzní struma klinická hypotyreóza	1 rok senzorineurální středně těžká	wt	wt
9.	muž	13 měsíců	SKH normální štítná žláza klinická hypotyreóza	3 měsíce ? ?	wt	wt

dvou skupin splňovalo klinická kritéria pro diagnózu Pendredova syndromu – měli poruchu štítné žlázy na podkladě dyshormonogeneze a současně sensorineurální poruchu sluchu. Spolu se čtyřmi pacienty ze třetí skupiny jsme tak pro molekulárně-genetické vyšetření *PDS/SLC26A4* genu měli k dispozici devět pacientů s klinicky definovaným Pendredovým syndromem. Z nich čtyři byli zachyceni novorozeneckým skríninkem a u pěti se hypotyreóza projevila v pozdějším věku. Jejich fenotypová a genotypová data shrnuje tabulka 1.

### Metody

DNA byla získána za pomoci standardizovaných metod z leukocytů periferní krve nebo ze slin sesbíraných do DNA Self-Collection Kits (DNA Genotec Inc, Ontario, Canada). Dvacet jedna exonů a přilehlých intronových úseků *PDS/SLC26A4* genu bylo vyšetřeno metodou přímé sekvenace. Použit byl kapilární sekvenátor ABI PRISM 310. Podmínky PCR a použité primery jsou publikovány ve studii Borck et al. (13). Všechny nalezené mutace byly potvrzeny obousměrnou sekvenací.

U probandů s pozitivním nálezem mutací jsme dodatečně vyšetřili jejich dostupné rodinné příslušníky. Dále u nich bylo provedeno HR-CT pyramid se zaměřením na vestibulární akvadukt s cílem posoudit případné strukturální anomálie vnitřního ucha. Vestibulární akvadukt byl považován za rozšířený, pokud jeho průměr přesáhl 1,5 mm.

### Etické aspekty

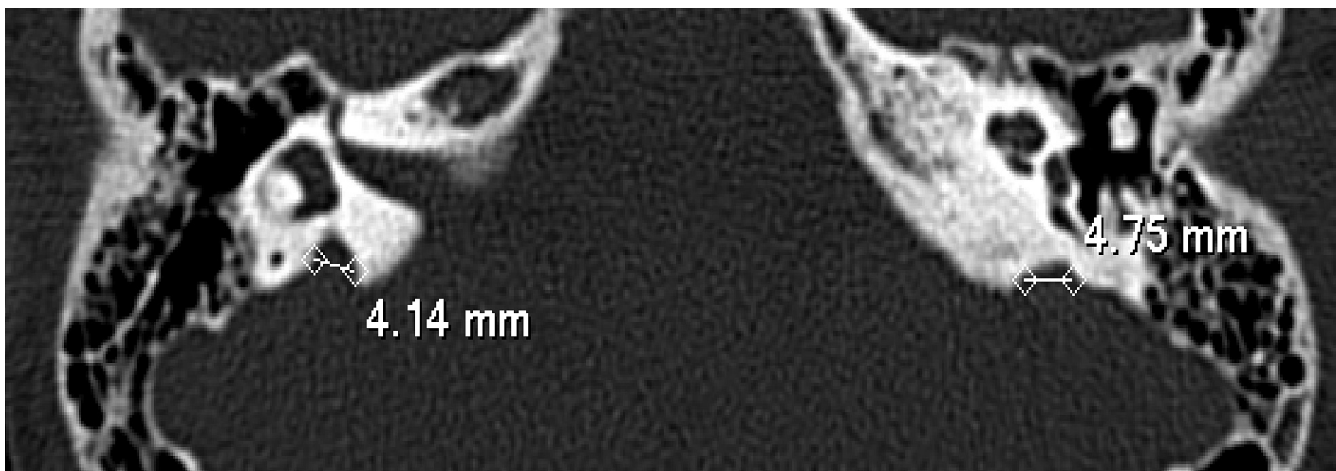
Studie byla schválena etickou komisí 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze. Pacienti nebo jejich zákonní zástupci potvrdili svůj souhlas s genetickým vyšetřením podpisem informovaného souhlasu.

### VÝSLEDKY

Sekvenční analýzou *PDS/SLC26A4* genu jsme prokázali mutace u čtyř z devíti pacientů. U dvou z nich byla hypotyreóza diagnostikována novorozeneckým skríninkem, u dvou později na základě klinických příznaků. Celkově jsme identifikovali osm mutací, všechny ve složeně heterozygotním stavu.

#### 1. pacient

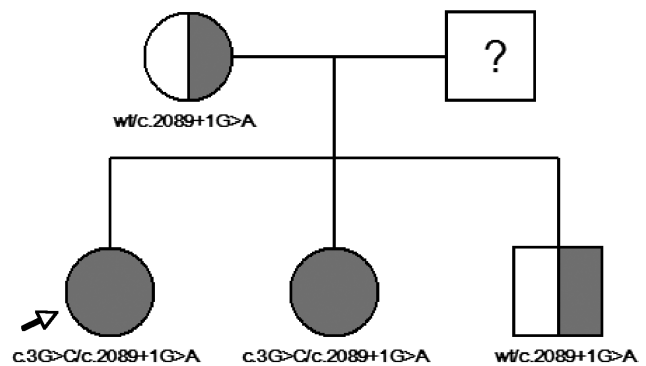
Nyní 13letá dívka byla zachycena novorozeneckým skríninkem, který prokázal subklinickou hypotyreózu (TSH 71 mIU/l, tT4 114 nmol/l). Ultrazvukové vyšetření štítné žlázy provedené po narození ukázalo malou difuzní strumu. Substituční léčba L-tyroxinem zahájená ve věku 14 dní vedla rychle k dosažení trvalého eutyroidního stavu, a to bez dalšího růstu strumy. Porucha sluchu byla zjištěna ve věku čtyř let a byla klasifikována jako sensorineurální a těžká (70 dB oboustranně). Klinickou diagnózu Pendredova syndromu potvrdil nález dvou mutací ve složeně heterozygotním stavu



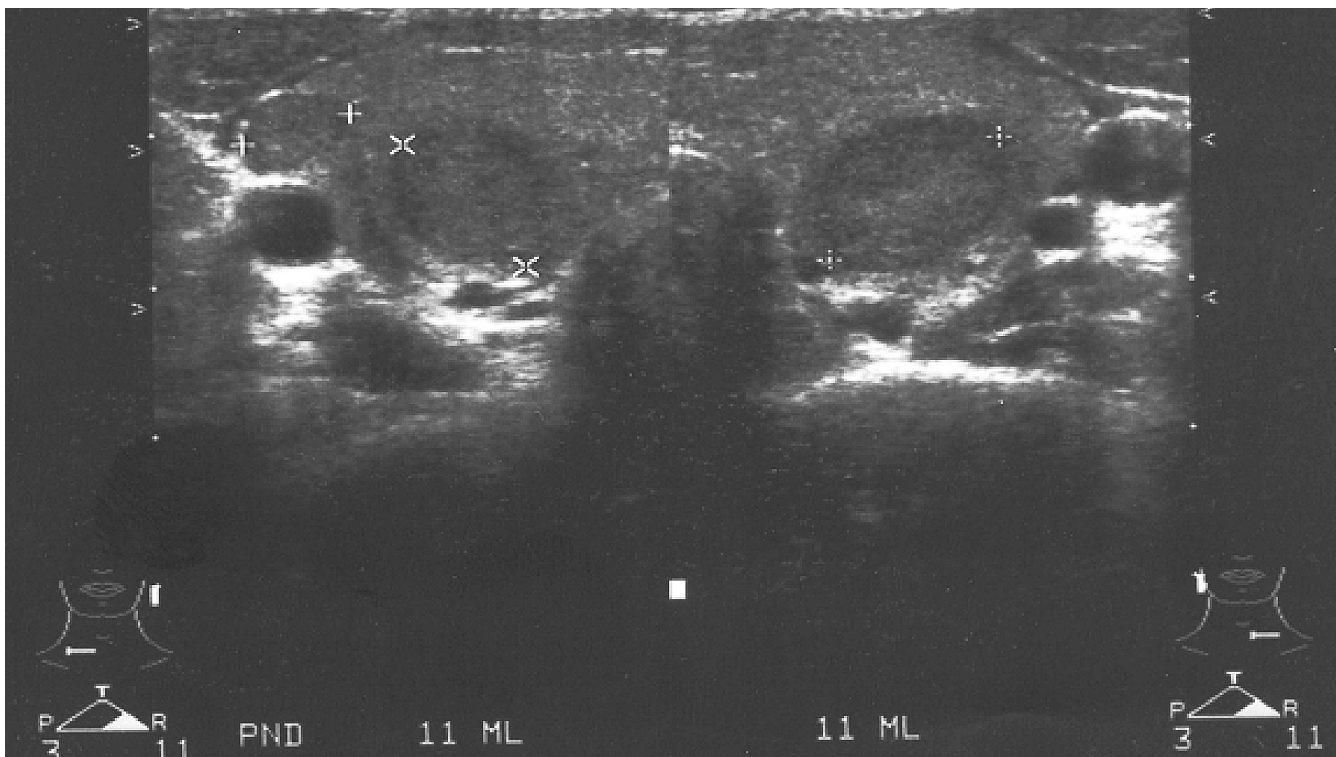
Obr. 1. HR-CT pyramid s obrazem oboustranné dilatace vestibulárního akvaduktu

– mutace ve startovacím kodonu genu v exonu 2 (*c.3G>C*) (12) a mutace ve splice site intronu 18 (*c.2089 + 1G>A = c.IVS18 + 1G>A*) (14). HR-CT vyšetření vnitřního ucha prokázalo bilaterální rozšíření vestibulárního akveduktu – vpravo 4,75 mm, vlevo 4,14 mm (obr. 1).

U 10leté sestry této probandky jsme sice zjistili stejný genotyp, ale fenotyp obou dívek se lišil. U sestry se velmi těžká sensorineurální hluchota (120 dB vpravo, 110 dB vlevo) manifestovala v předškolním věku, ale skrínink vrozené hypotyreózy byl negativní. Funkce štítné žlázy vyšetřená v 10 letech byla normální, jen ultrazvukové vyšetření ukázalo malou difúzní strumu. Vestibulární akvedukt byl oboustranně rozšířen (vpravo 4,75 mm, vlevo 4,66 mm). Matka a mladší bratr obou sester jsou nositeli heterozygotní mutace v intronu 18. Nemají žádné fenotypové projevy. Otec vyšet-



Obr. 2. Rodokmen 1. pacienta



Obr. 3. Sonografické vyšetření ve věku 22 let s nálezem dvou solidních izoreflektivních uzlů (průměr 7 a 11 mm) v pravém laloku a jedním větším uzlem (20 × 14 × 9 mm) v levém laloku štítnice



řen nebyl, ale velmi pravděpodobně je nositelem druhé mutace (obr. 2).

## 2. pacient

Případ této 23leté ženy jsme již samostatně publikovali (15). Pacientka je jediným dítětem zdravých nepříbuzných rodičů, skrínink vrozené hypotyreózy byl negativní. Ve věku dvou let si rodiče všimli, že dívka špatně slyší. Audiometrické vyšetření ukázalo sensorineurální středně těžkou nedoslýchavost (65 dB oboustranně). Postižení štítné žlázy se projevovalo v sedmi letech věku malou strumou. Laboratorně byla prokázána hypotyreóza (TSH 14,8 mIU/l, fT4 6,53 pmol/l) a byla zahájena substituční léčba L-tyroxinem. Molekulárně-genetické vyšetření genu pro pendrin odhalilo složeně heterozygotní nosičství dvou substitucí *c.1246A>C* (= *p.Thr416Pro*) v exonu 10 (16) a *c.1589A>C* (= *p.Tyr530Ser*) v exonu 14 (17). Oba rodiče nesou jednu z mutací v heterozygotním stavu. I přes dobrou spolupráci a dlouhodobě normální hladiny tyreoidálních hormonů došlo u této ženy v průběhu života k progresi strumy. Pro nodulární přestavbu (obr. 3) u ní byla provedena aspirační biopsie tenkou jehlou s nálezem adenomu a byla indikována totální tyreoidektomie, kterou podstoupila ve věku 22 let. Následné histologické vyšetření neprokázalo známky malignity. Porucha sluchu se zatím neprohloubila. V období studie bylo u ní provedeno HR-CT vyšetření vnitřního ucha s nálezem bilaterální dilatace vestibulárního akveduktu.

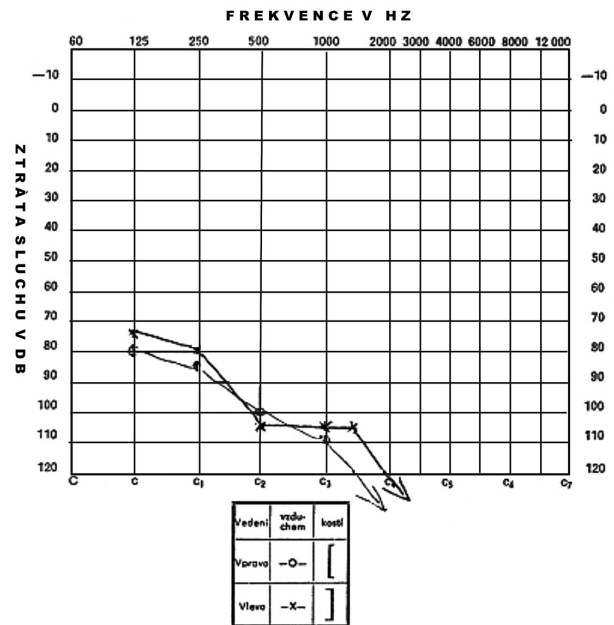
## 3. pacient

Hypotyreóza byla u tohoto nyní 17letého chlapce zjištěna novorozeneckým skríninkem (neonatální TSH 38 mIU/l, fT4 9 nmol/l). V té době byla ultrazvukem zjištěna malá difuzní struma. Léčba L-thyroxinem byla zahájena 15. den života a vedla k postupnému relativnímu zmenšování strumy až do věku 10 let, kdy byla sonograficky štítná žláza normální velikosti. Porucha sluchu se manifestovala ve věku 1,5 roku a byla klasifikována jako sensorineurální a velmi těžká (110 dB vlevo a 100 dB vpravo) (obr. 4). Molekulárně-genetické vyšetření prokázalo genotyp *c.1588T>C* (= *p.Tyr530His*) / *c.1265T>A* (= *p.Val422Asp*) (12). Rodinná anamnéza je neznámá, neboť chlapec byl brzy po narození předán k adopci.

## 4. pacient

Muž, 42 let, s vrozenou sensorineurální poruchou sluchu zjištěnou ve věku dvou let byl v péči endokrinologa od 10 let pro non-autoimunitní hypofunkční strumu. Hormonální hladiny před zahájením substituční léčby nejsou známy. V průběhu života došlo k progresi a nodulární přestavbě strumy, pro kterou byl dvakrát operován. Při obou parciálních strumektomiích histologické vyšetření neprokázalo známky malignity. Molekulárně-genetické vyšetření potvrdilo diagnózu Pendredova syndromu nálezem dvou známých mutací v genu pro pendrin – *c.422G>T* (= *p.Val138Phe*) v exonu 4 (14) a *c.1001+1G>A* (= *c.IVS8 + 1G>A*) ve splice site intronu 8 (14, 17). Bratr pacienta se léčí pro hypofunkční strumu a sensorineurální poruchu sluchu, genetické vyšetření však u něj nebylo možné provést. Rodiče obou bratrů jsou zdraví.

## AUDIOGRAM



Obr. 4. Audiogram 3. pacienta ve věku 3 let s nálezem velmi těžké ztráty sluchu

## 5. pacient

U nyní 14leté dívky prokázal novorozenecký skrínink klinickou hypotyreózu s hladinou TSH 150 mIU/l a fT4 15 nmol/l. Velikost štítné žlázy byla při prvním sonografickém vyšetření po narození na horní hranici normy. V průběhu hormonální substituce zahájené ve věku 17 dní života se velikost žlázy postupně normalizovala. Sensorineurální neprogredující ztráta sluchu v rozsahu 50 dB oboustranně byla zjištěna ve věku pěti let. V rodinné anamnéze nebyla nalezena zmínka o poruše sluchu, sestra otce se léčila pro hypofunkční strumu. Molekulárně-genetické vyšetření genu pro pendrin v tomto případě neprokázalo žádnou mutaci.

## 6. pacient

Dnes 13letá dívka byla v péči ORL lékaře od šesti let pro lehkou oboustrannou a symetrickou (35 dB) kombinovanou poruchu sluchu. Skrínink vrozené hypotyreózy byl negativní. V osmi letech byla zjištěna difuzní struma spojená se subklinickou non-autoimunitní hypotyreózou. Zpočátku byla léčena jodidem, později byla převedena na L-tyroxin. Na této terapii byla eufunkční s neměnným morfologickým obrazem strumy. Postupně se ale rozvinula porucha růstu na podkladě deficitu růstového hormonu a bylo zjištěno pravostranné zdvojení kalichopánvičkového systému a atypické kulovité rozšíření horního pólu sleziny. Mentální vývoj odpovídal věku. U dívky jsme nenalezli žádnou mutaci v genu pro pendrin. Rodinná anamnéza byla negativní z hlediska poruchy sluchu i onemocnění štítné žlázy.

## 7. pacient

Sensorineurální porucha sluchu se u nyní 16leté dívky manifestovala v raném dětském věku. Audiometrické vyšet-



ření prokázalo velmi těžkou nedoslýchavost (praktickou hluchotu) pravého ucha a těžkou nedoslýchavost (85 dB) vlevo. Na preventivní prohlídce ve věku 15 let byla praktickým lékařem zjištěna tužší hmatná struma spojená se subklinickou hypotyreózou (TSH 6,64 mIU/l, fT4 7,52 pmol/l). Ultrazvukové vyšetření zobrazilo asymetrickou strumu s cystickými strukturami v pravém laloku. Vzhledem k tomuto nálezu byla provedena aspirační biopsie tenkou jehlou. Tekutina z pseudocysty obsahovala řídký koloid, rozpadlé erythrocyty a benigní tyreocyty. Sonografický obraz zůstal po následujících letech nezměněn. Mutace v genu pro pendrin nalezena nebyla.

## 8. pacient

Prvním projevem u této dnes 26leté ženy byla porucha sluchu zjištěná ve věku jednoho roku vyšetřením metodou BAEP (brainstem auditory evoked potentials), které bylo indikováno pro opoždující se psychomotorický vývoje dítěte. Později byla audiometrickým vyšetřením porucha sluchu klasifikována jako senzorineurální a středně těžká (60 dB oboustranně). Ve věku 12 let byla dívka hospitalizována k vyšetření poruchy růstu a únavového syndromu. V klinickém obrazu byla patrná malá struma a myxedém, laboratorně byla prokázána těžká klinická hypotyreóza a ultrazvukové vyšetření potvrdilo difuzní strumu. Substituční terapie L-tyroxinem vedla k rychlému dosažení eutyroidního stavu bez dalšího progresu strumy. U dívky byla v dětství také zjištěna vrozená srdeční vada (defekt síňového septa) a hemodynamicky nevýznamná trikuspidální insuficience. Ani u ní molekulárně-genetické vyšetření neprokázalo mutaci v genu pro pendrin.

## 9. pacient

Třináctiměsíční chlapec byl diagnostikován novorozeneckým skřínkem kongenitální hypotyreózy ve Slovenské republice (hodnoty skřínku TSH > 195 mIU/l, fT4 < 2,8 pmol/l). Ultrazvukový nálezn odpovídal kritériím dyshormonogenese – byla nalezena symetrická štítná žláza normální velikosti a lokalizace. Porucha sluchu byla zjištěna ve věku tří měsíců metodou otoakustických emisí. U dítěte nebyly patrné jiné vrozené vývojové vady či onemocnění a rodinná anamnéza byla negativní. Molekulárně-genetické vyšetření neprokázalo mutaci v žádném z 21 exonů genu pro pendrin.

## DISKUZE

Pendredův syndrom, klinicky definovaný jako asociace senzorineurální nedoslýchavosti a dyshormonogenetické strumy, vede k postižení dvou různých systémů – endokrinního a sluchového – na podkladě stejného molekulárního mechanismu. Postižení pacienti proto potřebují komplexní mezioborovou péči, na které se podílejí endokrinologové a otorinolaryngologové (18). Porucha sluchu většinou bývá prvním klinickým symptomem a manifestuje se u všech případů. Pendredův syndrom je nejčastější příčinou syndromické hluchoty a je zodpovědný až za 10 % případů vrozené nedoslýchavosti (4, 5). Proto se doporučuje provést genetický skřínk genu pro pendrin u každého pacienta s vrozenou

percepční poruchou sluchu asociovanou s radiologicky prokázanou strukturální abnormitou vnitřního ucha typickou pro toto onemocnění.

Z hlediska endokrinologa je stanovení diagnózy Pendredova syndromu ztíženo vysokou fenotypovou variabilitou a skutečností, že porucha štítné žlázy se u přibližně 20 % pacientů nemusí projevit vůbec (9). Na druhé straně je známo, že nedoslýchavost je u dětí s vrozenou hypotyreózou nejčastější sdruženou funkční vadou, která může být způsobena mutací v genu pro pendrin, ale častěji přímým vlivem nedostatku hormonů štítné žlázy na pre- i postnatální vývoj sluchového aparátu (19). Tato skutečnost vede k výskytu fenokopii Pendredova syndromu.

Vysokou fenotypovou variabilitu a častý výskyt fenokopii potvrzuje i naše studie, která při diagnostice Pendredova syndromu vycházela primárně z pacientů endokrinologických ambulancí s poruchou funkce štítné žlázy zjištěnou novorozeneckým skřínkem kongenitální hypotyreózy nebo později v dětství. Z devíti vyšetřených pacientů jsme diagnózu genetickým vyšetřením potvrdili u čtyř, u zbylých pěti se tedy pravděpodobně jednalo o fenokopie, opomineme-li jiné, vzácnější možné příčiny Pendredova syndromu, jako jsou například mutace v oblasti promotoru *PDS/SLC26A4* genu či defekty jiných, doposud neznámých genů. Při zpětném detailním pohledu na fenotyp pacientů lze klinickou diagnózu Pendredova syndromu zpochybnit pouze u 6. pacientky, u které se porucha sluchu manifestovala až ve věku šesti let a byla pouze lehká (35 dB), což je pro tuto diagnózu atypické. Dále lze spekulovat, že její další sdružené vývojové vady (zdvojení kalichopánvičkového systému, atypická slezina) jsou stejně jako u 8. pacientky (vrozená srdeční vada) způsobeny jiným společným patogenetickým mechanismem. U ostatních pacientů bez nalezené mutace (5. a 7. pacientka a 9. pacient) fenotyp věrně kopíruje Pendredův syndrom a patogeneze společného postižení štítné žlázy a sluchu zůstává nejasná.

Studie potvrzuje vysokou fenotypovou variabilitu z hlediska věku manifestace i závažnosti postižení štítné žlázy. Pozoruhodný je záchyt dvou dětí s pozitivním genetickým vyšetřením a hypotyreózou diagnostikovanou již časně po narození pomocí novorozeneckého skřínku (1. a 3. pacient). Podobné případy jsou popisovány ojediněle, a to i ve studiích s většími skupinami probandů. Tyto případy zdůrazňují důležitost časného vyšetření sluchu u dětí s kongenitální hypotyreózou, které je dnes zajištěno povinným skřínkovým vyšetřením sluchu metodou otoakustických emisí do tří měsíců věku dítěte (20).

U 1. pacientky je zajímavá rodinná anamnéza s intrafamiliární variabilitou syndromu, kdy identický genotyp byl u dvou sester spojen s odlišnou klinickou manifestací postižení štítné žlázy. Stejná mutace u obou nepochybně stejně narušila funkci pendrinu a život v jedné rodině pravděpodobně zajistil srovnatelný přísun jódu ve stravě. Proto zbývá pouze spekulace o jiných mechanismech, které individuálně ovlivňují rozvoj poruchy štítné žlázy – např. funkce dalších jodidových transportérů, mimo jiné nedávno objeveného hAIT (human apical iodide transporter). K objasnění této problematiky budou nutné další studie.

Z hlediska fenotypové variability nelze opomenout ani odlišný dlouhodobý vývoj strumy, patrný u našich pacientů s Pendredovým syndromem. Zatímco u 1. pacientky zůstal

morfologický obraz strumy neměnný, u 3. pacienta došlo k relativní regresi strumy do normální velikosti. Méně příznivý byl vývoj strumy u 2. a 4. pacienta, přičemž u obou byla stejně jako u prvních dvou pacientů substituční léčba L-tyroxinem dle informací ošetřujícího lékaře dostatečná a účinná. U obou však došlo k progresi strumy s nodulární přestavbou, která si vyžádala chirurgickou intervenci. Zatímco u 2. pacientky byla při první operaci provedena totální tyreoidektomie, 4. pacient podstoupil nodulektomii, kterou však pro další hyperplazii reziduální tkáně bylo nutné opakovat. Podobný vývoj je u dyshormonogenetických strum známý a je pravděpodobně důsledkem chronické stimulace tyreotropinem. Progrese a vývoj nodulární hyperplazie nebo adenomů přináší riziko maligní transformace folikulárních buněk, které je u strum na podkladě dyshormonogeneze dle některých údajů vyšší než u strum jiné etiologie (10). Proto při léčení těchto pacientů má být kladen zvláštní důraz na striktní udržení eufunkčního stavu a pravidelná zobrazovací vyšetření štítné žlázy.

### ZÁVĚR

Studie potvrzuje vysokou fenotypovou variabilitu postižení štítné žlázy u pacientů s Pendredovým syndromem a poukazuje na potřebnost genetického vyšetření k potvrzení klinické diagnózy tohoto onemocnění vzhledem k častému výskytu fenokopii. Z endokrinologického hlediska však doporučujeme provést molekulárně-genetické vyšetření genu pro pendrin pouze u pacientů s vrozenou hypotyreózou na podkladě dyshormonogeneze asociovanou se středně těžkou až těžkou senzorineurální poruchou sluchu.

### LITERATURA

1. **Park, S. M., Chatterjee, V. K.:** Genetics of congenital hypothyroidism. *J. Med. Genet.*, 2005, 42, s. 379–389.
2. **Scott, D. A., Wang, R., Kreman, T. M. et al.:** The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. *Nat. Genet.*, 1999, 21, s. 440–443.
3. **Everett, L. A., Glaser, B., Beck, J. C. et al.:** Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat. Gene*, 1997, 17, s. 411–422.
4. **Fraser, G. R.:** Association of Congenital Deafness with Goitre (Pendred's Syndrome) a Study of 207 Families. *Ann. Hum. Genet.*, 1965, 28, s. 201–249.
5. **Reardon, W., Trembath, R. C.:** Pendred syndrome. *J. Med. Genet.*, 1996, 33, s. 1037–1040.
6. **Banghová, K., Al Taji, E., Lebl, J.:** Pendrin a jeho úloha v patogenezi kongenitální hypotyreózy a dalších onemocnění. *DMEV*, 2006, 9, s. 80–84.
7. **Astl, J., Veselý, D., Jablonický, P.:** Pendredův syndrom – poznámky k problematice vrozené autosomálně recesivní percepční nedoslýchavosti spojené se strumou. *Otorinolaryng. a Foniát.*, 2004, 53, s. 55–59.
8. **Phelps, P. D., Coffey, R. A., Trembath, R. C. et al.:** Radiological malformations of the ear in Pendred syndrome. *Clin. Radiol.*, 1998, 53, s. 268–273.
9. **Reardon, W., Coffey, R., Chowdhury, T. et al.:** Prevalence, age of onset, and natural history of thyroid disease in Pendred syndrome. *J. Med. Genet.*, 1999, 36, s. 595–598.
10. **Medeiros-Neto, G., Stanbury, J. B.:** In: Medeiros-Neto G, Stanbury JB (eds) *Inherited Disorders of the Thyroid system*. Boca Raton: CRC press, 1994, s. 909–916.
11. **Gaudino, R., Garel, C., Czernichow, P., Leger, J.:** Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2005, 62, s. 444–448.
12. **Banghova, K., Al Taji, E., Cinek, O. et al.:** Pendred syndrome among patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: identification of two novel PDS/SLC26A4 mutations. *Eur. J. Pediatr.*, 2008, 167, s. 777–783.
13. **Borck, G., Roth, C., Martine, U. et al.:** Mutations in the PDS gene in German families with Pendred's syndrome: V138F is a founder mutation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, s. 2916–2921.
14. **Blons, H., Feldmann, D., Duval, V. et al.:** Screening of SLC26A4 (PDS) gene in Pendred's syndrome: a large spectrum of mutations in France and phenotypic heterogeneity. *Clin. Genet.*, 2004, 66, s. 333–340.
15. **Banghova, K., Cinek, O., Al Taji, E. et al.:** Thyroidectomy in a patient with dyshormonogenetic goitre - a case of Pendred syndrome confirmed by finding mutations in the PDS/SLC26A4 gene. 2008. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* (in press).
16. **Napiontek, U., Borck, G., Muller-Forell, W. et al.:** Intrafamilial variability of the deafness and goiter phenotype in Pendred syndrome caused by a T416P mutation in the SLC26A4 gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, s. 5347–5351.
17. **Pryor, S. P., Madeo, A. C., Reynolds, J. C. et al.:** SLC26A4/PDS genotype-phenotype correlation in hearing loss with enlargement of the vestibular aqueduct (EVA): evidence that Pendred syndrome and non-syndromic EVA are distinct clinical and genetic entities. *J. Med. Genet.*, 2005, 42, s. 159–165.
18. **Laštůvka, P., Taudy, M., Vrabec, P.:** Pendredův syndrom u dospívající dívky. *Otorinolaryngol.*, 2001, 50, s. 92–94.
19. **Debruyne, F., Vanderschueren-Lodeweyckx, M., Bastijns, P.:** Hearing in congenital hypothyroidism. *Audiology*, 1983, 22, s. 404–409.
20. **Věstník MZ ČR.** Metodický návod zajištění celoplošného novorozeneckého laboratorního screeningu a následné péče, oddíl 2 - kongenitální hypotyreóza. 2002, s. 4–11.

*Studie Pendredova syndromu je podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620814.*

*Děkujeme MUDr. Ondřeji Cinkovi, Ph.D. za odbornou laboratorní vedení projektu.*

## KAZUISTIKA

## Lenalidomid (Revlimid) v léčbě mnohočetného myelomu – první zkušenosti v České republice

Novotová E., Neuwirtová R., Jonášová A., Straub J., Špička I.  
I. interní klinika I. LF UK a VFN, Praha

## SOUHRN

Prognóza pacientů s mnohočetným myelomem (MM) se v posledních desetiletích výrazně zlepšila zavedením nových, tzv. cílených léků, mezi něž patří jak inhibitor proteazomu (bortezomib), tak léky imunomodulační („ImiDs“) – thalidomid a lenalidomid. Pro odlišný mechanismus účinku a toxicitu proti konvenčním preparátům je lze využívat v různých kombinacích či sekvenčně. Zatímco s prvními dvěma máme v rámci České republiky relativně značné zkušenosti, lenalidomid byl pro klinické využití v léčbě MM (a MDS) schválen nejspíše až jeho použití brání i vysoká ekonomická náročnost. Klinické studie však prokázaly, že preparát je účinný i u pacientů refrakterních na různé předchozí způsoby terapie včetně ostatních cílených léků.

Na našem pracovišti jsme v roce 2007 jako první v České republice léčili kombinací lenalidomidu a dexametazonu dva nemocné s MM v rámci 7., resp. 10. linie terapie. V prvním případě jsme pozorovali uspokojivý efekt léčby, který se projevil hlavně možností ukončit pravidelné terapeutické plazmaferézy a zlepšením klinického stavu. Ve druhém došlo ke stabilizaci choroby, která trvala tři měsíce.

**Klíčová slova:** mnohočetný myelom, lenalidomid.

## SUMMARY

*Novotová E., Neuwirtová R., Jonášová A. et al.: Lenalidomid (Revlimid) in the Treatment of Multiple Myeloma – First Experience in the Czech Republic*

The prognosis of multiple myeloma (MM) has substantially improved during last decades due to new, so-called targeted drugs – proteasome inhibitor bortezomib and immunomodulatory drugs (ImiDs), thalidomide and lenalidomide. They could be used in various combinations and/or sequentially thanks to different mechanism of action and toxicity. Both bortezomib and thalidomide are widely used in Czech republic, however, lenalidomide was approved for the treatment of MM (and MDS) at the very latest and its usage is limited due to high costs, as well. According to the results of clinical trials lenalidomide is effective in myeloma refractory to various therapy including other new drugs.

First time in the Czech republic the combination of lenalidomide and dexamethasone was given in our center to 2 patients with relapsed myeloma as 7th and 10th line of therapy. Acceptable results of treatment with improved clinical status in the first patient enabled to suspend his therapeutic plasmaferesis. Disease stabilization lasting three months was observed also in the second patient.

**Key words:** multiple myeloma, lenalidomide.

No.

*Čas. Lék čes., 2008, 147, pp. 623–626.*

**M**nohočetný myelom (MM) je B-lymfoproliferativní onemocnění, při němž dochází ke vzniku klonu maligně transformovaných plazmatických buněk. Léčba zahrnuje širokou škálu chemoterapeutik a imunomodulačních léčiv, které se dají postupně střídát, resp. vzájemně kombinovat v případě opakovaně progredujícího onemocnění nebo primárně rezistentní nemoci.

Lenalidomid patří do skupiny imunomodulačních léků (IMiDy) a je analogem prvního z nich – thalidomidu. Má antineoplastické, antiangiogenní, erythropoetické a imunomodulační vlastnosti (1), inhibuje proliferaci některých hematopoetických nádorových buněk (včetně plazmatických nádorových buněk MM a buněk s delecí na chromozomu 5),

zvyšuje imunitu zprostředkovanou T-buňkami a NK-buňkami, zvyšuje počet NKT-buněk, inhibuje angiogenezi blokováním migrace a adheze endotelových buněk a vytváření vlásečnic a inhibuje produkci prozánětlivých cytokinů (např. TNF-alfa a IL-6) monocyty (2–4).

Doporučené dávkování lenalidomidu u MM je 25 mg jednou denně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů. Pravidla léčby pro předléčené pacienty s MM vycházejí z dat dvou multicentrických randomizovaných studií fáze II (MM-009 a MM-010), které porovnávaly lenalidomid v kombinaci s dexametazonem (Dex) proti dexametazonu a placebu. Byla shledána signifikantně vyšší účinnost kombinace LenDex oproti Dex v monoterapii. Nelze však opomenout,

MUDr. Elena Novotová  
I. interní klinika I. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2  
fax: +420 224 962 133, e-mail: novotova@email.cz

že léčba LenDex měla, celkem pochopitelně, vyšší výskyt nežádoucích účinků (5–7).

Lenalidomid zatím (v polovině roku 2008) není oficiálně schválen pro léčbu nemocných s MM v EU a samozřejmě ani v České republice. Již ke konci roku 2007 jsme však měli možnost hodnotit jeho efekt u dvou pacientů rezistentních na všechny dostupné léčebné metody (kromě alogenní transplantace) a výsledky dnes předkládáme.

## KAZUISTIKY

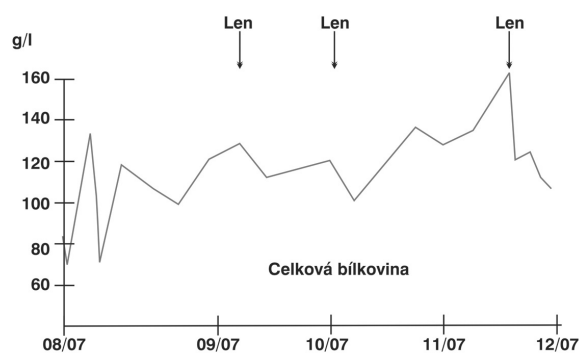
### Případ č. 1, žena – 48 let

Pacientce byl v roce 2004 – při objasňování bolestí páteře a diagnostice krvácení do levé sítnice – zjištěn mnohočetný myelom, klinické stadium dle Durie-Salmona IIIA, ISS 2, s paraproteinem (pp) IgA kappa 79 g/l, s 94% infiltrací kostní dřene plasmatickými buňkami, anémií (Hb 85 g/l), s mnohočetným lytickým postižením skeletu (ložiska v kalvě, pánvi, l. femuru, v žebrech, komprese těla L1) a cytogeneticky prognosticky nepříznivým nálezem (100% del 13, 86% zlom IgH).

Nemocná absolvovala 1. linii terapie indukci VAD (vincristin, adriblastin, dexametazon), mobilizační chemoterapií IEV (ifosfamid, etoposid, epirubicin) a tandemovou autologní transplantací kmenových buněk (ATKD) s přípravným režimem melfalanem 200 mg/m<sup>2</sup>. Efekt indukční léčby byl velmi rychlý, již v polovině prvního cyklu poklesl monoklonální imunoglobulin (MIg) z iniciálních 79 g/l na 37 g/l a výsledkem čtyř cyklů byla parciální remise (PR) (pp 26 g/l, ve sternální funkci (SP) 12% pl. Bb cytologicky, dle průtokové cytometrie – FACS – 9,8 %). Ještě před mobilizačním cyklem chemoterapie byl však opět detekován vzestup MIg. Po ATKD byla konstatována velmi dobrá parciální remise (VGPR – very good partial reponse).

Dva měsíce po ASCT došlo k 1. relapsu onemocnění. Jako 2. linie léčby byla použita kombinace bortezomibu (Velcade®) s lipozomálním doxorubicinem (Doxil®), aplikováno bylo celkem osm cyklů. Již po prvním cyklu došlo k navození PR, pro nežádoucí účinky bylo však nutno některé další cykly odkládat a dávky redukovat – po 2. cyklu došlo k prohloubení trombocytopenie a leukopenie, od 6. cyklu se přidružily další nežádoucí účinky jako neuropatie 1. st., kožní exkoriace, průjmy a slabost 3. st. dle WHO. Po ukončení režimu bylo dosaženo další VGPR.

Opět za dva měsíce od ukončení léčby došlo k nové progresi choroby. Nemocná odmítla alogenní transplantaci, a proto byla v rámci klinické studie podána terapie thalidomidem 400 mg/den. Během této léčby onemocnění progredovalo a jako 4. linie byla indikována terapie platinovým režimem (EDAP; etoposid, dex, ara-C, cisplatina) v 50% redukci vzhledem k trombocytopenii. Po 2. cyklu výsledek hodnocen jako pouze stabilní onemocnění (SD – stable disease), a proto bylo navrženo léčebné schéma kombinací Velcade®, thalidomid, cyklofosfamid, které však také zůstalo bez efektu. Klinicky se manifestoval hyperviskózní syndrom poruchou zraku a epistaxí a kromě „udržovací“ terapie Myrinem a fortectortinem bylo nutno zahájit pravidelné plazmaferézy (PF). Současně již byla podána žádost o povolení léčby neregistrovaným lékem lenalidomidem a zahájeno vyhledávání nepřibuzenského dárce pro, nyní již nemocnou akceptovanou, alogenní TKD.



Graf 1. Hladina celkové bílkoviny u případu č. 1 po zahájení léčby lenalidomidem

V září 2007 byla zahájena 7. linie terapie – lenalidomidem a dexametazonem (LenDex) – Revlimid® v dávce 25 mg/den, celkem 21 dní z 28denního cyklu, Fortectortin 40 mg dny 1–4, 9–12, 17–20. Byl pozorován pokles paraproteinu, resp. CB, stabilizace hodnot hemoglobinu, byly ukončeny pravidelné PF, mírně stouplо množství trombocytů. V říjnu, resp. v prosinci 2007 byl se zpožděním (pro organizačně-technické problémy s dodáním Revlimidu®) zahájen 2. a 3. cyklus léčby. Vždy v obdobích bez terapie lenalidomidem došlo k opakované elevaci MIg a CB. Třetí cyklus již nebyl ukončen vzhledem k nalezení nepřibuzenského dárce v registru a následně provedené alo-ASCT. Nemocná však 14. den po transplantaci pro infekční komplikace umírá.

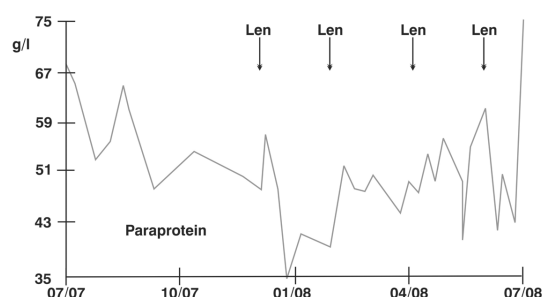
Jednalo se o onemocnění postupně rezistentní na celou škálu terapeutických režimů, u kterého po léčbě lenalidomidem byl patrný pokles hladin paraproteinu (bez další nutnosti plazmaferéz) (obr. 1) a ke stabilizaci hladiny Hb. Tolerance léčby byla velmi dobrá, vzhledem k minimu nežádoucích účinků (krátkodobá neutropenie stupně 2–3, jedenkrát stupně 4 dle WHO).

### Případ č. 2, muž – 54 let

Pacientovi byl v roce 1998 diagnostikován mnohočetný myelom IgG kappa, klinického stadia IIIA, ISS2, vyvinutý z MGUS (monoklonální gamapatie nejasného významu). Od roku 1993 bylo onemocnění bez kostního postižení. Nemocný absolvoval úvodní terapii 4 cykly C-VAD a 2 cykly IVE s navozením parciální remise (rok 1999), následně nabízenou autologní transplantaci odmítl.

První progresi onemocnění se manifestovala v roce 2000 se vznikem hyperproteinémie, pro kterou byla opakovaně provedena plazmaferéza. Poté byla zahájena léčba thalidomidem ve stupňující dávce od 200 mg do 600 mg na den (jeden z prvních pacientů s myelomem v České republice léčený thalidomidem), posléze – do konce roku 2003, byl přidán dexametazon s navozením stabilizace choroby (pokles MIg méně než 50 %). Druhá progresi se projevila za čtyři měsíce po ukončení léčby kompresí obratle L1. Proto byla podána série terapie Velcade® (bortezomib), po 4 cyklech pro nedostatečný efekt spolu s dexametazonem. Výsledkem byla několikaměsíční stabilizace s následnou progresí na léčbě. Následná 4. linie léčby alkeranem a prednisonem ani kombinace opět s thalidomidem nepřinesla požadovaný efekt; opět nebylo dosaženo ani mírného poklesu hodnot pp.





**Graf 2.** Hladina monoklonálního proteinu/paraproteinu u případu č. 2 při léčbě lenalidomidem

Ke stávající terapii byl přidán bortezomib, na této kombinaci dochází k vzestupu hladin monoklonálního proteinu (z 25 g/l na 47 g/l) i infiltraci kostní dřeně.

V létě roku 2007 se projevila další progresse s poruchou polykání, bolestmi v krční páteři a cefaleou způsobené opět infiltrací kostí myelomem v oblasti báze lebni, pro kterou následovala lokální radioterapie. Došlo sice ke zmírnění neurologických obtíží, ale současně k progresi infiltrace dřeně. V srpnu 2007 byla podána 8. linie režimem EDAP, opět bez efektu. Z rozpaků byl opět nasazen thalidomid 100 mg/den, současně bylo zažádáno povolení k zahájení terapie lenalidomidem.

Poslední 10. linie terapie byla zahájena v prosinci roku 2007 v dávce 25 mg denně kontinuálně 21 dní v 28denním cyklu a dexametazonem s poklesem pp (z 57 g/l na 34 g/l). Po absolvování 1. cyklu léčby došlo k rozvoji infekce (oboustranná bronchopneumonie) a renální insuficience, která se při této léčbě může rozvíjet (8). Proto byl další cyklus podán v redukované dávce (5 dní + 2 dny pauza, celkem 21 dní). Hladina pp po ukončení zůstala stacionární. Pro stejné organizační komplikace jako v prvním případě byl 3. cyklus zahájen až v polovině března 2008. Současně bylo nutno dávku lenalidomidu opět redukovat z důvodu elevace kreatininu (252  $\mu\text{mol/l}$ ). Podobný průběh byl i v dalších cyklech (tj. zhoršení renálních funkcí, opětovná redukce dávky). Zřejmě i proto v dalších měsících došlo k progresi onemocnění, která si v současnosti vyžaduje opakované plazmaferézy (obr. 2).

Popsaný průběh onemocnění svědčí pro vysoce refrakterní formu nemoci. V úvodu léčby měl nejvyšší efekt thalidomid ve vysokých dávkách, který ale vedl jen k odpovědi typu stabilizace choroby na období 4 let. Kombinace lenalidomidu s dexametazonem vedla k tříměsíční stabilizaci přes to, či možná proto, že pro hlavní komplikaci – renální insuficienci – bylo nutno dávky prvního z preparátů opakovaně redukovat.

## DISKUZE

Přesný mechanismus účinku thalidomidu, lenalidomidu a příbuzných preparátů čeká zatím na své objasnění. Je však jisté, že jejich imunomodulační a antiangiogenní vlastnosti mohou přinášet protinádorový a antimetastatický efekt. Jednou z hlavních indikací lenalidomidu je myelom. Nedávná studie fáze II sledovala efekt kombinace lenalidomidu a dexametazonu u nově diagnostikované choroby. Ze 34

nemocných došlo k terapeutické odpovědi (pokles paraproteinu o nejméně 50 % v séru a 90 % v moči) u 31, tj. 91 %. Kompletní remise (KR) bylo dosaženo u 6 % a velmi dobré parciální remise či téměř KR u 32 % pacientů. Tolerance byla uspokojivá, nežádoucí účinky stupně 3 a 4 byly hlavně ne-hematologické (únava 15 %, dále svalová slabost, úzkost, pneumonitida) (9). Zatím největší multicentrické dvojitě slepě a placebem kontrolované studie fáze III proběhly pod označením MM-009 (USA) a MM-010 (mezinárodní). Základní léčbou byl dexametazon 40 mg v režimu (dnes již málo používaného protokolu) VAD – den 1–4, 9–12, 17–20, v kombinaci s lenalidomidem/placebem. Efekt hodnotila nezávislá komise. Kombinace dexametazonu a lenalidomidu vedla k signifikantnímu prodloužení doby do remise a vyššímu procentu terapeutických odpovědí (10). Výsledky vyústily ve schválení FDA lenalidomidu pro léčbu myelomu alespoň po jedné předchozí linii terapie.

Předkládáme první zkušenosti s léčbou tímto novým preparátem v České republice. Spolu s nimi bychom chtěli poukázat na současné metody léčby MM, resp. na fakt, že střídání různých typů léčby i různých kombinací může znamenat i v případech agresivních a rezistentních forem šanci na relativně dlouhodobé přežití pacientů. V současné době je lenalidomid dostupný v klinických studiích a v omezené míře v rámci „compassionate use“ programu zajišťovaného společností Celgene. Je nepochybně další terapeutickou možností u pacientů s refrakterním mnohočetným myelomem a v případech kontraindikací léčby jinými preparáty s proti-myelomovým účinkem (zejména neuropatií).

## Zkratky

ATKD	– autologní transplantace kmenových buněk
CB	– celková bílkovina
Dex	– dexametazon
IMIDy	– imunomodulační léky
KR	– kompletní remise ( )
LenDex	– Lenalidomid Dexamel
MDS	– myelodysplastický syndrom
MGUS	– monoklonální gamapatie nejasného významu
Mlg	– monoklonální imunoglobulin
MM	– mnohočetným myelomem
PF	– plazmaferéza
PR	– parciální remise
SD	– stabilní onemocnění (stable disease)
TDK	– transplantace kmenových buněk
VGPR	– velmi dobrá parciální remise (very good partial reponse)

## LITERATURA

1. **Anderson, K. C.:** Lenalidomide and thalidomide: mechanisms of action – similarities and differences. *Semin. Hematol.*, 2005, 42 (Suppl. 4), s. 3–8.
2. **Reddy, N., Hernandez-Ilizaliturri, F. J., Deeb, G. et al.:** Immunomodulatory drugs stimulate natural killer-cell function alter cytokine production by dendritic cells, and inhibit angiogenesis enhancing the anti-tumour activity of rituximab in vivo. *Br. J. Haematol.*, 2008, 140s. 36–45.
3. **Thomas, S. K., Richards, T. A., Weber, D. M.:** Lenalidomide in multiple myeloma. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, 2007, 20, s. 717–735.

4. **Palumbo, A., Miguel, J. S., Sonneveld, P. et al.:** Lenalidomide: a new therapy for multiple myeloma. *Cancer Treat. Rev.*, 2008, 34, s. 283–291.
5. **Weber, D. M., Chen, C., Niesvizky, R. et al.:** Lenalidomide plus high-dose dexamethasone provides improved overall survival compared to high-dose dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma (MM): results of a North American Phase III study (MM-009). *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24, s. 427.
6. **Dimopoulos, M., Spencer, A., Attal, M. et al.:** Study of lenalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone in relapsed or refractory multiple myeloma (MM): results of a Phase III study (MM-1010). *Blood*, 2005, 106, 6a.
7. **Richardson, P. G., Blut, E., Mitsiades, C. S. et al.:** A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*, 2006, 108, s. 3458–3464.
8. **Batts, E. D., Santhorawala, V., Hegerfeldt, Y., Lazarus, H. M.:** Azotemia associated with use of lenalidomide in plasma cell dyscrasias. *Leuk. Lymphoma*, 2008, 29, s. 1–8.
9. **Chanana-Khan, A. A., Weber, D., Dimopoulos, M. et al.:** Lenalidomide (L) in combination with dexamethasone (D) improves time to progression (TTP) in non-stem cell transplant patients (pts) with relapsed or refractory (rel/ref) multiple myeloma (MM): Analysis from MM-009 and MM-010 randomized phase III clinical trials. *Blood*, 2006a, 108, Abstract 3554.
10. **Rajkumar, S. V., Hayman, S. R., Lacy, M. Q. et al.:** Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood*, 2005, 106, s. 4050–4053.

*Práce byla podpořena grantem IGA MZ č. NR 9225-3*

## KNIHA

### **Yalom, I. D.: POHLED DO SLUNCE**

*Praha: Portál 2008, 205 s. ISBN 978-80-7367-376-5.*

Knihy amerického psychoterapeuta židovského původu si již získaly značnou popularitu u českých čtenářů. Publikace autora, který je v současné době emeritním profesorem na Stanfordově univerzitě v Kalifornii a zároveň aktivně provozuje psychoterapeutickou praxi, oslovují širokou čtenářskou obec, a to zdaleka nejen odbornou. Díky schopnosti autora popsat i složité aspekty vědy slovníkem srozumitelným laikům jsou jeho knihy dobrým pomocníkem při studiu prakticky všech humanitních oborů, mnoho poučení přináší i pracovníkům pomáhajících profesí a v neposlední řadě kterémukoliv čtenáři zpřístupňují tajemství lidské psychiky a mezilidských vztahů.

Po úspěšných publikacích *Lži na pohovce* (1999; 2002; 2006), *Máma a smysl života* (2001; 2002; 2007), *Když Nietzsche plakal* (2000), *Láska a její kat* (2004; 2006), *Chvála psychoterapie* (2003; 2004), *Každý den o trochu blíží* (2005), *Léčba Schopenhauerem* (2006), *Existenciální psychoterapie* (2006), *Teorie a praxe skupinové psychoterapie* (2007), je v roce 2008 prezentována kniha *Pohled do slunce*. O čtenářské popularitě svědčí fakt, že kniha o překonávání strachu ze smrti se v dub-

nu 2008, ihned po svém prvním českém vydání, stala nejprodávanejší publikací nakladatelství Portál. Autor v ní odkazuje na řadu příběhů a statí z knih předcházejících, avšak jejich znalost není bezpodmínečně nutná. Teorii psychoterapie doplňují poutavé příběhy pacientů, kteří prošli ordinací dr. Yaloma. Otevřeně autor rozebírá také svůj osobní postoj k finalitě.

Dnešnímu člověku, který je od myšlenek na smrt a vlastní konečnost většinou značně izolován a nerad jim ponechává prostor, autor otevírá důležité téma, jenž se dotýká každého a je nesmírně náročné. Sám sebe prezentuje čtenáři jako partnera či průvodce, nikoliv jako odtazitého profesionála. Nabízí širokou škálu myšlenek nejrozumnějších filozofů, v mnohém vychází z Epikura (341–270 př. n. l.) a spolu s tímto, v mnohém dosud nepochopeném představiteli atomismu, nabízí cesty ke zmírnění utrpení pramenící z vědomí vlastní smrtelnosti. Ta poskytuje bohatý a dodnes ještě nevyčerpaný a nepřekonaný zdroj inspirace.

Bravurně autor čtenáři prezentuje Heideggerovo pojetí fundamentální ontologie a existencialismu. Sám však upozorňuje, že svoji terapii nepodřizuje pouze existenciální filozofii a nesnaží se založit existenciální psychoterapii, třebaže je autorem stejnojmenné učebnice. Neodmítá ani jiné myšlenkové okruhy, pracuje například s mnoha známými Nietzscheho epigrafy, jejichž kořeny nacházíme již u Aristotela, Spinozy, Leibnitze,

Ibsena, Goetha, Horneyové, Maslowa, Frankla a v tomto duchu pokračujícími psychologickými směry 60. let dvacátého století až k současné myšlence seberealizace s přijetím vlastní odpovědnosti.

Setkání se smrtí je vždy stresujícím zážitkem, pohledět do její tváře je děsivé a bolestivé stejně jako pohled do slunce. Se smrtí je možné pokoušet se vyrovnat, úplně vítězství je však nemožné. Se zvyšujícím se věkem a blížícím se koncem života kladou myšlenky na smrt nemalé požadavky na osobnost člověka v celé její komplexnosti. Způsobují tak řadu psychických problémů. Místy, poněkud paradoxně, po kritice Freudova extrémního postulátu, že prakticky veškeré psychické poruchy jsou způsobeny kumulací nesaturovaného libida, autor prezentuje úzkost ze smrti jako skutečný a mnohdy soliterní původ veškerých traumat. To lze připsat autorově situaci a snaze eliminovat úzkost ze smrti bez pomoci jakékoliv naděje spočívající v transcendenci, bytí po smrti či náboženství.

**Publikaci lze doporučit všem, kdo pracují ve zdravotnictví, sociálních službách a nutně jsou konfrontováni s koncem lidského života, který již medicína není schopna odvrátit. Přínosem je však pro široký okruh čtenářů, kteří nejsou lhostejní k lidskému utrpení a s tématy smrti se setkávají. Vnímavost k životu je podmíněna vědomím jeho konečnosti.**

*Jana Neudörfllová*

## SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

## Zkušenosti s omezováním kouření tabáku ve světě

Nešpor K.

*Psychiatrická léčebna Bohnice a Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha*

## SOUHRN

Podle zpráv z literatury zlepšuje zpřísnění zákonných předpisů, týkajících se kouření, významné ukazatele zdravotního stavu. Přitom nemá negativní ekonomický dopad na turistický ruch, ale naopak zlepšuje zdravotní stav pracovníků v tomto oboru.

**Klíčová slova:** kouření, zdravotní stav, ekonomika, legislativa, pracovní prostředí.

## SUMMARY

*Nešpor K.: Health and Economic Consequences of Smoke-free Legislative*

Smoke free policy improves important health indicators without any negative economic consequences for tourist industry. On the contrary, tourist industry may benefit from improved health status of its workers.

**Key words:** smoke-free, health indicators, economics, legislative, workplace.

*Ne.*

*Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 627–632.*

V řadě zemí došlo v posledních letech ke zpřísnění podmínek pro kouření s cílem chránit zdraví nekuřáků. Nedávno se objevilo větší množství odborných prací, které vyhodnocují výsledky takové legislativy. Toto téma je pro nás zvláště důležité a hodně se o něm diskutuje v politických kruzích i v médiích.

**Skotské zkušenosti**

Pell et al. (1) nabízejí data, podle nichž vedlo zpřísnění předpisů týkajících se kouření k nižšímu počtu přijetí do nemocnice pro akutní koronární syndrom, kam patří i akutní infarkt myokardu. Pokles nastal o 14 % u kuřáků, o 19 % u bývalých kuřáku a o celých 21 % u nekuřáků.

**Italské zkušenosti**

Franchini et al. (2) dokládají, že zákazy týkající se kouření jsou účinnou strategií, jak chránit před tabákovým kouřem těhotné ženy a novorozence.

**Novozélandské zkušenosti**

Edwards et al. (3) uvádějí, že po zavedení zpřísnující legislativy se podstatně zlepšila kvalita vzduchu v pracovních prostředích i v restauračních zařízeních. Ekonomický efekt těchto opatření na cestovní ruch a pohostinství byl přibližně nulový. Wilson et al. (4) zjistili, že zákazy týkající se kouření vedly k většímu počtu telefonátů na linku telefonické pomoci pro kuřáky.

**Zkušenosti z USA**

Rayens et al. (5) dokládají, že zákazy kouření vedly k nižšímu výskytu astmatických záchvatů u dětí i u dospělých. Podle Hahna et al. (6) souvisejí omezení týkající se kouření s poklesem počtu dospělých kuřáků v příslušné oblasti. Albert et al. (7) uvádějí, že zákaz kouření vedl ke zlepšení ovzduší v pohostinských zařízeních, aniž by zhoršil jejich ekonomické výsledky. Menzies et al. (8) zjistili, že zákaz kouření vedl u pracovníků v barech ke zlepšení plicních funkcí a snížení zánětlivých ukazatelů.

**Kanadské zkušenosti**

Shields (9) zjistili, že kuřáci, kteří se ocitli v nekuřáckém bytě nebo na nekuřáckém pracovišti, přestanou v průběhu příštích dvou let kouřit s větší pravděpodobností, než ti kuřáci, kteří se s podobnými omezeními nesetkali.

**Švédské zkušenosti**

Zákaz kouření na pracovištích vedl podle Larssona et al. (10) k tomu, že na polovinu poklesly obtíže týkající se dýchacího systému u pracovníků pohostinství a kasin.

## LITERATURA

1. Pell, J. P., Haw, S., Cobbe, S. et al.: Smoke-free legislation and hospitalizations for acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359, s. 482–491.

2. **Franchini, M., Caruso, C., Perico, A. et al.:** Assessment of foetal exposure to cigarette smoke after recent implementations of smoke-free policy in Italy. *Acta Paediatr.*, 2008, 97, s. 546–550.
3. **Edwards, R., Thomson, G., Wilson, N. et al.:** After the smoke has cleared: evaluation of the impact of a new national smoke-free law in New Zealand. *Tob Control.* 2008, 17, s. e2.
4. **Wilson, N., Sertsov, G., Edwards, R. et al.:** A new national smokefree law increased calls to a national quitline. *BMC Public Health*, 2007, 7, s. 75.
5. **Rayens, M. K., Burkhart, P. V., Zhang, M. et al.:** Reduction in asthma-related emergency department visits after implementation of a smoke-free law. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, 122, s. 537–541.
6. **Hahn, E. J., Rayens, M. K., Butler, K. M. et al.:** Smoke-free laws and adult smoking prevalence. *Prev. Med.*, 2008, 47, s. 206–209.
7. **Alpert, H. R., Carpenter, C. M., Travers, M. J., Connolly, G. N.:** Environmental and economic evaluation of the Massachusetts Smoke-Free Workplace Law. *J. Community Health*, 2007, 32, s. 269–281.
8. **Menzies, D., Nair, A., Williamson, P. A. et al.:** Respiratory symptoms, pulmonary function, and markers of inflammation among bar workers before and after a legislative ban on smoking in public places. *JAMA*, 2006, 296, s. 1742–1748.
9. **Shields, M.:** Smoking bans: influence on smoking prevalence. *Health Rep.*, 2007, 18, s. 9–24.
10. **Larsson, M., Boëthius, G., Axelsson, S., Montgomery, S. M.:** Exposure to environmental tobacco smoke and health effects among hospitality workers in Sweden-before and after the implementation of a smoke-free law. *Scand. J. Work Environ. Health*, 2008, 34, s. 267–277.

*Autor děkuje prof. MUDr. Cyrilu Höschlovi, DrSc. FRCPsych. za podnět k napsání této práce.*

*Na adrese [www.drnespor.eu](http://www.drnespor.eu) je volně ke stažení jednoduchý návod, jak přestat kouřit.*

## ABSTRAKTA

### Smoke-free legislation and hospitalizations for acute coronary syndrome

Pell J. P., Haw S., Cobbe S., Newby D. E., Pell A. C., Fischbacher C., McConnachie A., Pringle S., Murdoch D., Dunn F., Oldroyd K., Macintyre P., O'Rourke B., Borland W.

*University of Glasgow, United Kingdom  
e-mail: [j.pell@clinmed.gla.ac.uk](mailto:j.pell@clinmed.gla.ac.uk)*

**Background.** Previous studies have suggested a reduction in the total number of hospital admissions for acute coronary syndrome after the enactment of legislation banning smoking in public places. However, it is unknown whether the reduction in admissions involved nonsmokers, smokers, or both.

**Methods.** Since the end of March 2006, smoking has been prohibited by law in all enclosed public places throughout Scotland. We collected information prospectively on smoking status and exposure to secondhand smoke based on questionnaires and biochemical findings from all patients admitted with acute coronary syndrome to nine Scottish hospitals during the 10-month period preceding the passage of the legislation and during the same period the next year. These hospitals accounted for 64% of admissions for acute coronary syndrome in Scotland, which has a population of 5.1 million.

**Results.** Overall, the number of admissions for acute coronary syndrome decreased from 3235 to 2684 a 17% reduction (95% confidence interval, 16 to 18) as compared with a 4% reduction in England (which has no such legislation) during the same period and a mean annual decrease of 3% (maximum decrease, 9%) in Scotland during the decade preceding the study. The reduction in the

number of admissions was not due to an increase in the number of deaths of patients with acute coronary syndrome who were not admitted to the hospital; this latter number decreased by 6%. There was a 14% reduction in the number of admissions for acute coronary syndrome among smokers, a 19% reduction among former smokers, and a 21% reduction among persons who had never smoked. Persons who had never smoked reported a decrease in the weekly duration of exposure to secondhand smoke ( $P < 0.001$  by the chi-square test for trend) that was confirmed by a decrease in their geometric mean concentration of serum cotinine from 0.68 to 0.56 ng per milliliter ( $P < 0.001$  by the t-test).

**Conclusions.** The number of admissions for acute coronary syndrome decreased after the implementation of smoke-free legislation. A total of 67% of the decrease involved nonsmokers. However, fewer admissions among smokers also contributed to the overall reduction.

### Assessment of foetal exposure to cigarette smoke after recent implementations of smoke-free policy in Italy

Franchini M., Caruso C., Perico A., Pacifici R., Monleon T., Garcia-Algar O., Rossi S., Pichini S.

*Department of Obstetrics and Gynaecology, S. M. Annunziata Hospital, Florence, Italy*

**Background.** We investigated foetal exposure to cigarette smoke following maternal active and passive smoking at the end of the pregnancy in a cohort of mother-infant dyads after



recent implementation of the Italian smoke-free legislation and information campaigns against smoking.

**Methods.** Study subjects were 979 mothers and their newborns attended at one of the major Florence hospitals between the end of 2004 and during 2005, when smoking banning legislation in all the enclosed places of employment was completely enforced. A structured questionnaire was completed by mothers and cord serum cotinine was used as a biomarker of foetal exposure to maternal smoke at the end of the pregnancy.

**Results.** Women (53.9%) declared to be non-smokers not exposed to environmental tobacco smoke (ETS), 33.5% to be exposed non-smokers, while 12.6% reported daily smoking during pregnancy. Based on the levels of cord serum cotinine, 78.9% newborns were not exposed to ETS, 13.5% were exposed to ETS and 7.7% were exposed to active maternal smoke.

**Conclusions.** Smoke-free policies can be an effective strategy for reducing both first-hand and second-hand exposure to cigarette smoke in pregnant women and their newborns. Due to the implementation of smoke-free legislation and information campaigns against smoking, a significant trend towards less active smoking during pregnancy was observed in our study cohort, as well as a minimal exposure to ETS in non-smoking pregnant women and their newborns.

## BackgroundAfter the smoke has cleared: evaluation of the impact of a new national smoke-free law in New Zealand

Edwards R., Thomson G., Wilson N., Waa A., Bullen C., O'Dea D., Gifford H., Glover M., Laugesen M., Woodward A.

*Department of Public Health, University of Otago, Wellington, New Zealand*  
e-mail: richard.edwards@otago.ac.nz

**Background.** The New Zealand 2003 Smoke-free Environments Amendment Act (SEAA) extended existing restrictions on smoking in office and retail workplaces by introducing smoking bans in bars, casinos, members' clubs, restaurants and nearly all other workplaces from 10 December 2004.

To evaluate the implementation and outcomes of aspects of the SEAA relating to smoke-free indoor workplaces and public places, excluding schools and early learning centres.

**Methods.** Data were gathered on public and stakeholder attitudes and support for smoke-free policies; dissemination of information, enforcement activities and compliance; exposure to secondhand smoke (SHS) in the workplace; changes in health outcomes linked to SHS exposure; exposure to SHS in homes; smoking prevalence and smoking related behaviours; and economic impacts.

**Results.** Surveys suggested growing majority support for the SEAA and its underlying principles among the public and bar managers. There was evidence of high compliance in bars

and pubs, where most enforcement problems were expected. Self reported data suggested that SHS exposure in the workplace, the primary objective of the SEAA, decreased significantly from around 20% in 2003, to 8% in 2006. Air quality improved greatly in hospitality venues. Reported SHS exposure in homes also reduced significantly. There was no clear evidence of a short term effect on health or on adult smoking prevalence, although calls to the smoking cessation quitline increased despite reduced expenditure on smoking cessation advertising. Available data suggested a broadly neutral economic impact, including in the tourist and hospitality sectors.

**Conclusions.** The effects of the legislation change were favourable from a public health perspective. Areas for further investigation and possible regulation were identified such as SHS related pollution in semi-enclosed outdoor areas. The study adds to a growing body of literature documenting the positive impact of comprehensive smoke-free legislation. The scientific and public health case for introducing comprehensive smoke-free legislation that covers all indoor public places and workplaces is now overwhelming, and should be a public health priority for legislators across the world as part of the globalization of effective public health policy to control the tobacco epidemic.

## BackgroundA new national smokefree law increased calls to a national quitline

Wilson N., Sertso G., Edwards R., Thomson G., Grigg M., Li J.

*Department of Public Health, Otago University Wellington, Wellington South, New Zealand*  
e-mail: nwilson@atrix.gen.nz

**Background.** A law making all indoor workplaces including bars and restaurants smokefree became operational in New Zealand in December 2004. New Zealand has a national free-phone Quitline Service which has been operational since 1999. Previous work has shown that the number of calls to the Quitline are influenced by marketing of the service through media campaigns. We set out to investigate if the smokefree law increased calls to the Quitline.

**Methods.** For 24 months prior to the law, and 12 months after the law, data were collected on: (i) Quitline caller registrations and the issuing of nicotine replacement therapy (NRT) vouchers by the Quitline Service; (ii) expenditure on Quitline-related television advertising; (iii) expenditure on other smokefree television advertising; and (iv) print media coverage of smoking in major New Zealand newspapers. These data were inputs to a time series analysis using a Box-Jenkins transfer function model. This used the law change as the intervention variable, with the response series being the monthly Quitline caller rates and monthly first time NRT voucher issue rates.

**Results.** The monthly rates of Quitline caller registrations and NRT voucher issues were observed to

increase in the months after the law change. The increase in both these outcomes was even greater when considered in terms of per level of Quitline advertising expenditure (though these patterns may have partly reflected marked reductions in advertising expenditure at the time of the law change and hence are of limited validity). In the more robust time series analyses, the law change (intervention variable) had a significant effect ( $p = 0.025$ ) on increasing the monthly caller registration rate in December 2004. This was after adjusting for the possible effects of Quitline advertising expenditure, print media coverage, and other smoking-related advertising expenditure.

**Conclusions.** The new national smokefree law resulted in increased quitting-related behaviour. This would suggest there is an extra opportunity for health agencies to promote quitting at such times.

### Reduction in asthma-related emergency department visits after implementation of a smoke-free law

Rayens M. K., Burkhart P. V., Zhang M., Lee S., Moser D. K., Mannino D., Hahn E. J.

*College of Nursing, University of Kentucky, Lexington, Kentucky, USA*

**Background.** Secondhand tobacco smoke increases the risk for the development and increasing severity of asthma among adults and children. Reducing exposure to secondhand smoke decreases symptomatic exacerbations among patients with asthma. Emergency department (ED) visits for asthma were assessed before and after the implementation of smoke-free legislation in Lexington-Fayette County, Ky.

To evaluate the effects of a smoke-free law on the rate of ED visits for asthma.

**Methods.** The study included ED visits for asthma from 4 hospitals in Lexington-Fayette County, Ky. Age-adjusted rates of asthma ED visits were determined. Poisson regression analysis of ED visits from January 1, 2001, to December 31, 2006 compared the ED visit rates between prelaw and postlaw, adjusting for seasonality, secular trends over time, and differences among demographic subgroups. The actual rates were graphed with the Poisson curve showing the rates predicted by the model. A second prediction curve was generated to show the projected rates in the postlaw period if the law had not been implemented.

**Results.** Adjusting for seasonality, secular trends, and demographic characteristics, ED visits for asthma declined 22% from prelaw to postlaw ( $P < 0.0001$ ; 95% CI, 14% to 29%). The rate of decline was 24% in adults age 20 years and older ( $P < 0.0001$ ), whereas the decrease among children 19 years or younger was 18% ( $P = 0.01$ ).

**Conclusions.** Although this study did not establish causation, the smoke-free law was associated with fewer asthma ED visits among both children and adults, with a more significant decline among adults.

### Smoke-free laws and adult smoking prevalence

Hahn E. J., Rayens M. K., Butler K. M., Zhang M., Durbin E., Steinke D.

*University of Kentucky, College of Nursing, 760 Rose Street, Lexington, KY 40536-0232, USA*

*e-mail: ejhahn00@email.uky.edu*

**Background.** To evaluate whether the adult smoking rate changed in Lexington-Fayette County, Kentucky, following the enactment of a smoke-free public places ordinance.

**Methods.** Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) data from 2001–2005 were used to test whether smoking rates changed in Fayette County from the pre- to post-law period, relative to the change in 30 Kentucky counties with similar demographics. The sample consisted of 10,413 BRFSS respondents: 7139 pre-law (40 months) and 3274 post-law (20 months).

**Results.** There was a 31.9% decline in adult smoking in Fayette County (25.7% pre-law to 17.5% post-law). In the group of 30 Control counties, the rate was 28.4% pre-law and 27.6% post-law. Controlling for seasonality, time trend, age, gender, ethnicity, education, marital status, and income, there was a significant Time (pre- vs. post-law) by Group (Fayette vs. Controls) interaction. There were an estimated 16,500 fewer smokers in Fayette County during post-law compared to pre-law.

**Conclusions.** There was a significant effect of smoke-free legislation on adult smoking rates.

### Environmental and economic evaluation of the Massachusetts Smoke-Free Workplace Law

Alpert H. R., Carpenter C. M., Travers M. J., Connolly G. N.

*Harvard School of Public Health, Division of Public Health Practice, Tobacco Research Program, Boston, USA*

*e-mail: ejhahn00@email.uky.edu*

An environmental and economic evaluation of the smoke-free law in Massachusetts provides a broad appreciation of how a state-wide smoking ban affects the health of patrons and workers as well as the industries that are commonly concerned about the effects of smoking bans on business. The aim of this study is to evaluate environmental and economic effects of the statewide Massachusetts statewide Smoke-Free Workplace Law. Before and after the smoking ban, air quality testing was conducted in a sample ( $n = 27$ ) of hospitality venues and state-wide economic changes were assessed. Compliance, in terms of patronage was measured by person-counts. Environmental outcomes were respirable suspended particles (RSP) less than 2.5 microns in diameter (PM<sub>2.5</sub>). Economic outcomes were meals tax collections, employment in the food services and drinking places and accommodations industries. On average, levels of respirable suspended particles (RSPs) less than 2.5 microns in diameter (PM<sub>2.5</sub>) decreased 93% in these venues after the Massachusetts Smoke-free Workplace Law went into effect. No statistically sig-

nificant changes were observed among the economic indicators. This evaluation demonstrates that the state-wide Massachusetts law has effectively improved indoor air quality in a sample of Massachusetts venues and has not negatively affected several economic indicators.

## Respiratory symptoms, pulmonary function, and markers of inflammation among bar workers before and after a legislative ban on smoking in public places

Menzies D., Nair A., Williamson P. A., Schembri S., Al-Khairalla M. Z., Barnes M., Fardon T. C., McFarlane L., Magee G. J., Lipworth B. J.

*Asthma and Allergy Research Group, Department of Medicine, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, Scotland*  
e-mail: d.menzies@dundee.ac.uk

**Context.** Scotland prohibited smoking in confined public places on March 26, 2006.

**Background.** To investigate the association of smoke-free legislation with symptoms, pulmonary function, and markers of inflammation of bar workers.

**Design, setting, and participants.** This prospective observational study was conducted in Tayside, Scotland from February – June 2006. One hundred five nonasthmatic and asthmatic nonsmoking bar workers were initially enrolled, of whom 77 completed the study per protocol.

**Methods.** Respiratory and sensory symptoms, spirometry measurements, serum cotinine levels, peripheral inflammatory cell count, asthma quality-of-life scores, and exhaled nitric oxide levels were evaluated before and after introduction of the smoking ban.

**Results.** For the per-protocol analysis, the percentage of bar workers with respiratory and sensory symptoms decreased from 79.2% (n = 61) before the smoke-free policy to 53.2% (n = 41) (total change, -26%; 95% confidence interval [CI], -13.8% to -38.1%; P < 0.001) and 46.8% (n = 38) (-32.5%; 95% CI, -19.8% to -45.2%; P < 0.001) 1 and 2 months afterward. Forced expiratory volume in the first second increased from 96.6% predicted to 104.8% (change, 8.2%; 95% CI, 3.9% to 12.4%; P < 0.001) and then 101.7% (change, 5.1%; 95% CI, 2.1% to 8.0%; P = 0.002), and serum cotinine levels decreased from 5.15 ng/mL to 3.22 ng/mL (change, -1.93 ng/mL; 95% CI, -2.83 to -1.03 ng/mL; P < 0.001) and then 2.93 ng/mL (-2.22 ng/mL; 95% CI, -3.10 to -1.34 ng/mL; P < 0.001). The total white blood cell and neutrophil count was reduced from 7610 to 6980 cells/microL at 2 months (-630 cells/muL; 95% CI, -1010 to -260 cells/microL; P = 0.002) and from 4440 to 4030 cells/microL (-410 cells/microL; 95% CI, -740 to -90 cells/microL; P = 0.03), respectively. Asthmatic bar workers also had less airway inflammation, with a reduction in exhaled nitric oxide from 34.3 parts per billion (ppb) to 27.4 ppb 1 month after the ban (0.8-fold change; 95% CI, 0.67 to 0.96 ppb; P = 0.04), and Juniper quality-of-life scores increased from 80.2 to 87.5 points (7.3 points; 95% CI, 0.1 to 14.6 points; P = 0.049).

**Conclusions.** Smoke-free legislation was associated with significant early improvements in symptoms, spirometry measurements, and systemic inflammation of bar workers. Asthmatic bar workers also had reduced airway inflammation and improved quality of life.

## Smoking bans: influence on smoking prevalence

Shields M.

*Health Information and Research Division, Statistics Canada, Ottawa, Ontario, K1A 0T6*  
e-mail: margot.shields@statcan.ca

**Background.** This article reports trends in smoking prevalence and smoking restrictions in Canada since 2000, and examines associations between home and workplace restrictions and smoking cessation.

**Methods.** Data are from the Canadian Tobacco Use Monitoring Survey and the longitudinal component of the National Population Health Survey.

Trends in smoking prevalence and smoking restrictions were calculated. Associations between home and workplace smoking restrictions and smoking cessation were examined in the context of the Transtheoretical Model, which proposes that smokers go through five distinct stages in attempting to quit. The likelihood of current and former smokers being at specific stages was studied in relation to smoking restrictions at home and at work. Longitudinal data were used to determine if home and workplace smoking restrictions were predictors of quitting over a two-year period.

**Results.** Since 2000, Canadians smokers have faced a growing number of restrictions on where they can smoke. Bans at home and at work were associated with a reduced likelihood of being in the initial “stages of change,” and an increased likelihood of being in the latter stages. Smokers who reported newly smoke-free homes or workplaces were more likely to quit over the next two years, compared with those who did not encounter such restrictions at home or at work.

## Exposure to environmental tobacco smoke and health effects among hospitality workers in Sweden before and after the implementation of a smoke-free law

Larsson M., BoĐthius G., Axelsson S., Montgomery S. M.

*The Department of Respiratory Medicine, Orebro University Hospital, SE-70185 Orebro, Sweden*  
e-mail: matz.larsson@orebroll.se

**Background.** This study attempted to identify changes in exposure to environmental tobacco smoke, as well as symptoms and attitudes among hospitality workers after the introduction of extended smoke-free workplace legislation.

**Methods.** A total of 37 volunteers working in bingo halls and casinos (gaming workers) and 54 bars and restaurant employees (other workers) in nine Swedish communities participated in the study. Altogether 71 of 91 persons (14 daily smokers and 57 nonsmokers) participated in both the pre-ban baseline survey and the follow-up 12 months after the ban. Exposure to environmental tobacco smoke, smoking habits, respiratory and sensory symptoms, and attitudes

towards the ban were recorded, and spirometry was carried out.

**Results.** The frequency of reported respiratory and sensory symptoms was approximately halved among the nonsmokers in both occupational groups after the introduction of the ban. Initially 87% had exposure to environmental tobacco smoke that was over the nicotine cut-off level chosen to identify possible health risk.

## OSOBNÍ ZPRÁVY

### VZPOMÍNKA NA DOBRÉHO A VYNIKAJÍCÍHO CHIRURGA PROF. MUDR. JAROSLAVA PROCHÁZKU, DRSC.

Dne 29. prosince 2008 uplynulo již 5 let od smrti znamenitého chirurga a veselého člověka Jaroslava Procházky.

Pocházel z Kolína, kde vystudoval reálné gymnázium. Promoval v roce 1938 na lékařské fakultě pražské Univerzity Karlovy. Měl štěstí, že jako jeden z posledních předválečných absolventů ukončil studia ještě před uzavřením českých vysokých škol a že se dostal jako začínající lékař do kolektivu tehdejšího primáře doc. MUDr. Jana Bedrny do Hradce Králové. Tam se Procházka dostalo vynikající chirurgické výchovy a po stáži u prof. MUDr. Jiřího Diviše, DrSc. si ještě

v Praze během války oblíbil hrudní chirurgii. Po válce byl na několikaměsíčním stipendiu ve Skandinávii, kde poznal moderní a racionální chirurgii. Po návratu do Čech sepsal krásnou publikaci o plicních resekcích, která se stala ve věku pouhých 37 let jeho habilitační prací. Profesor Bedrna si šarmu i chirurgické zručnosti mladého Jaroslava Procházky velmi vážil a dal mu příležitost, aby spolu s ním rozvíjel i kardiouchirurgii. Tu Procházka studoval v Anglii i v USA a po smrti prof. Bedrny převzal jako mladý docent jeho královehradeckou chirurgickou kliniku, kterou vedl až do svých 67 let. Proslavil ji úspěšnými plicními i srdečními operacemi, a když byl politickými poměry nucen z funkce přednosty kliniky odejít a musel skončit i jako operátor kardiouchirurg, předal své již slavné pracoviště svému nástupci, prof. Brzkovi. Pracoviště

zdrně prospívalo a srdeční chirurgii ještě zdokonalovalo. K Procházkovým kladům patřila jeho velká píle, široký kulturní rozhled, politická přímost bez váhání i v dobách socialistického řízení armády, fakulty a zdravotnictví a jeho vždy dobrá nálada, kterou rozdával svému okolí, třebaže v posledních letech života již žil jen vzpomínkami na svoji bývalou slávu. Sepsal další dvě odborné monografie, dvě knihy životních vzpomínek a dožil se krásných 91 let. Byl přítelem každého se stejnými ideály, koho v životě potkal. Čeští chirurgové na něho nezapomenou a mají možnost projít s ním po cestě jeho života i nad stránkami životopisné knihy, kterou připravila doc. MUDr. Jitka Procházková, CSc.

*prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.*



## SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

# Hostilita jako rizikový faktor řady onemocnění a možnosti jejího ovlivnění

Nešpor K., Scheansová A.

*Psychiatrická léčebna Bohnice a Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha*

## SOUHRN

Hostilita (nepřátelské naladění vůči světu i sobě) s sebou nese zdravotní rizika, mimo jiné i vyšší riziko návykových a srdečních onemocnění. Nabízíme některá doporučení k oslabení hostility, zmiňujeme se o komunikaci s hostilním pacientem a varujeme před konfrontačními strategiemi. Výskyt hostility u lidí se srdečními a návykovými nemocemi je patrně vyšší než v běžné populaci, protože hostilita představuje jeden z rizikových faktorů těchto onemocnění.

**Klíčová slova:** hostilita, návykové nemoci, komunikace, psychoterapie.

## SUMMARY

*Nešpor K., Scheansová A.: Hostility as the Risk Factor for Many Health Problems and Its Management*  
Hostility (negative beliefs about and attitudes toward others, including cynicism and mistrust) is related to the increased risk of many health problems, including addictive and cardiovascular diseases. Some possibilities how to decrease hostility and to communicate with hostile people are reviewed. Confrontation should be avoided. The prevalence of hostility among people with cardiovascular and addictive diseases may be higher than in the general population.

**Key words:** hostility, addictive diseases, communication, psychotherapy.

*Ne.*

*Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 633–635.*

**H**ostilita znamená nepřátelské naladění vůči světu i sobě. Někdy se tímto pojmem označuje ještě hněvivé popření skutečnosti. Starší literatura hovoří také o „cynické hostilitě“. Hostilita se často pojí s hněvem, proto se tyto rizikové faktory někdy posuzují současně. Není to ale totéž. Člověk se sklonem k hněvu se dá snadno vyprovokovat, ale jinak může být přátelský a laskavý. Hostilní člověk se chová nepřátelsky většinou, a to i když ho nikdo neprovokuje. Současný lékařský a psychologický výzkum ukazuje, že hostilita je spojena s řadou zdravotních rizik.

## NĚKTERÁ RIZIKA HOSTILITY

- Vyšší riziko srdečních a cévních onemocnění (1). Podle těchto autorů lze psychosociálnímu stresu přičíst zhruba 30% podíl na rizikových faktorech pro srdeční infarkt.
- U osaměle žijících mužů přináší hostilita i vyšší riziko cukrovky (2).
- Vyšší riziko agrese vůči druhým nebo vůči vlastní osobě (3).
- Kratší délka života (4).

- Vyšší riziko kouření tabáku, nekontrolovaného pití alkoholu (5–7).
- Vyšší riziko rozvoje patologického hráčství (8, 9).
- Vyšší riziko obezity. Negativní působení hostility zde ale patrně oslabuje vyšší vzdělání (10).
- Vyšší riziko metabolického syndromu (11).
- Negativní vliv na imunitní systém a hojení ran (12, 13).
- Poruchy spánku (14).

## DOPORUČENÍ TĚM, KDO MAJÍ SKLON K HOSTILITĚ

### Čemu se vyhnout

- Násilným programům v médiích včetně násilí při sledování sportovních utkání (15).
- Násilným počítačovým hram a násilím na internetu. Yen a spol. (16) zmiňují vyšší výskyt hostility u dospívajících s tzv. „závislostí na internetu“ („internet addiction“).
- Pozor na eskalující (stupňující se) konflikty. Takový konflikt může začít jízlivou poznámkou, na to druhý odpoví ještě větší jízlivostí atd., což může skončit fyzickou agresí.

MUDr. Karel Nešpor, CSc.  
Ústavní 91, 181 02 Praha 8  
Psychiatrická léčebna Bohnice  
fax: +420 284 016 279, e-mail: nespor.k@seznam.cz  
www.drnespor.eu, www.youtube.com/drnespor

- Alkohol a budivé látky (pervitin, kokain) i některé jiné drogy zvyšují riziko násilného jednání vůči druhým nebo vůči sobě. U lidí se sklonem k hostilitě to platí tím spíše.
- U laické veřejnosti se objevuje častý názor, že vztek se vybije tím, že ho člověk projeví. To ale není pravda, a to ze dvou důvodů. Déletrvajícím hněv se přenáší z duševní roviny do roviny hormonální (tj. zjednodušeně řečeno z mozku do nadledvin). Takový hněv pak trvá déle. Kromě toho na hněvivou reakci často reaguje okolí podobným způsobem, což může hněv ještě zesílit.

### CO LZE DOPORUČIT

Většina z dále uvedených postupů mírní nejen hostilitu, ale i úzkost a depresi, což jsou další psychologické rizikové činitele pro srdeční onemocnění.

- Relaxační a meditační techniky mírní hostilitu a zlepšují sebeuvědomování (např. 17, 18)
- Tělesná cvičení nebo práce odbourávají látky, které se při stresu uvolňují, a po jejich skončení se navíc často objevuje relaxace.
- V odborném tisku se objevily překvapivé informace o tom, že hostilitu a její projev mohou mírnit omega 3 mastné kyseliny (19). Ty jsou obsaženy v rybím tuku, lněném semenu, avokádu apod.
- Jedna odborná práce svědčí o příznivém vlivu masáže (20).
- Zdá se, že zdravotní rizika hostility mírní fungující síť sociálních vztahů.
- Hudba může působit v obou směrech, podle toho, o jaký druh hudby se jedná. Některé druhy hudby agresivitu a hostilitu zvyšují, jiné působí naopak příznivě a zklidňují (21).
- Silné negativní emoce, k nimž mají hostilní lidé sklon, mění způsob dýchání. Napětí v oblasti břicha omezuje pohyby dolních žebér a bránice, takže dýchání se stává povrchním a odehrává se v horních částech hrudníku. Naopak zklidňuje hluboké a klidné dýchání s výdechem nejméně tak dlouhým jako nádech.
- V zahraniční literatuře se v posledních letech objevuje poměrně často pojem „mindfulness“, což se do češtiny překládá různě, např. jako vnímavost, všímavost nebo bdělá pozornost. Důležité je, že tato schopnost se dá zlepšovat nácvikem a mírní i hostilitu (22). Je to pochopitelné, protože uvědomit si vlastní pocity včetně hostilních usnadňuje sebeovládání i změnu.
- Technika „milující laskavosti“ patří k tradičním meditačním technikám a patrně dokáže kultivovat pozitivní emoce (23, 24). Nahrávka jedné z variant této meditace je volně ke stažení na [www.drnespor.eu](http://www.drnespor.eu).
- Smích se s jistou mírou zjednodušení dá přirovnat k odvolání poplachu. Sdělujeme tak dovnitř svého těla i navenek, že situace je bezpečná a že je možné se uklidnit. To může být pro lidi se sklonem k hostilitě velmi prospěšné (o smíchu více 25). Na druhé straně by si ale hostilní lidé měli dát pozor na ironii nebo smích, který nerespektuje druhé či situaci.
- Prospěšné mohou být i různé formy psychoterapie zlepšující sebeuvědomování, vcítění a schopnost se lépe rozhodovat.

### KRÁTCE O KOMUNIKACI S HOSTILNÍMI LIDMI

Do značné míry zde platí podobné zásady jako při prevenci násilí vůči zdravotníkům (26) i to, co jsme uvedli výše. Komunikujeme mírumilovně úmysly slovně a zejména mimoslovně (výraz tváře, tón hlasu, vzdálenost). Rozhodně se vyhneme eskalující konfliktům, namísto nich lze použít například techniku „otevřených dveří“. Na kritiku místo odporování a rozčilování lze například říci: „Ano, chápu, že to tak můžete cítit ...“

Konfrontace a přílišná direktivnost u hostilních pacientů navíc zhoršují výsledky léčby. V této souvislosti upozorňujeme na významnou práci, která ukazuje, že u pacientů se sklonem k hněvu a silným obranným reakcím zhoršuje konfrontace výsledky léčby (27). Vhodnější je pracovat elegantněji. Následuje příklad.

A: Kdyby vám záleželo na rodině, tak přestanete pít. (Konfrontační přístup vyvolávající obrannou hostilní reakci, kterou se pacient brání pocitem viny.)

B: Řekněme, že se rozhodnete překonat problém s alkoholem. Zlepší to váš rodinný život? (Přístup používaný v motivační terapii umožňující pacientovi se rozhodnout pro to, co je výhodné, aniž by byl kritizován. Navíc se tak zlepšuje terapeutický vztah i spolupráce při léčbě.)

Dodáváme, že podle citovaných autorů by konfrontace by mohla být vhodná u pacientů se sklonem k popírání a potlačování emocí. Vhodně použitá konfrontace však zlepšuje výsledky léčby mnohem méně, než o kolik zhorší výsledky léčby nevhodně použitá konfrontace (27). Toto zjištění je prakticky velmi významné, protože hostilita je rizikovým faktorem pro vznik návykových nemocí. Jinak řečeno výskyt hostility bude u lidí s návykovými nemocemi patrně vyšší než v běžné populaci.

### KOMUNIKACE S HOSTILNÍM A POTENCIÁLNĚ AGRESIVNÍM PACIENTEM

- Dbát na vhodnou mimoslovní komunikaci. Udržovat bezpečnou vzdálenost, hovořit klidně, ne hlasitě, nepoužívat prudká gesta a pohyby.
- Pokud možno nebýt s pacientem o samotě.
- Mít možnost přivolat pomoc.
- Je lépe být blíže dveřím.
- Smích a humor mohou být užitečné, ale jen tehdy, pokud si je pacient nevyloží jako posměch. Totéž platí o úsměvu. Někdy je proto vhodnější uvolněný a neutrální výraz tváře.
- Nemít v ordinaci nebezpečné předměty.
- Pozor na známky agrese: slovní agrese, neklid, upřený pohled, přibližování se.
- Sdělení má být jednoduché a jednoznačné.
- Pomáhá i oslovovat pacienta jménem, případně „pane“.
- Někdy je vhodné varovat před následky agrese.
- Pacientovi nabídnout, aby se posadil (útok ze sedu je málo pravděpodobný).
- Při značném riziku (např. zbraň) volat policii.
- Je-li to nutné, zasahovat v dostatečném počtu.
- Farmakologická léčba bere v úvahu případné interakce,

například s alkoholem, jestliže je pacient pod jeho vlivem.

- Incident je vhodné dokumentovat, ale až dodatečně po zvládnutí situace, nedělat si poznámky během interakce s pacientem.
- Pacienta se fyzicky nedotýkat (ani v rámci snahy ho zklidnit), případně ho o doteku (např. v rámci tělesného vyšetření) předem informovat.

### SOUHRN A ZÁVĚR

Hostilita (nepřátelské naladění vůči světu i sobě) s sebou nese značná zdravotní rizika, mimo jiné i vyšší riziko srdečních onemocnění. Nabízíme některá doporučení k oslabení hostility a zmiňujeme se o komunikaci s hostilním pacientem a varujeme u nich před konfrontačními strategiemi. Výskyt hostility u lidí s návykovými nemocemi je patrně vyšší než v běžné populaci, protože hostilita představuje jeden z rizikových faktorů těchto onemocnění.

### LITERATURA

1. **Das, S., O'Keefe, J. H.:** Behavioral cardiology: recognizing and addressing the profound impact of psychosocial stress on cardiovascular health. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2008, 10, s. 374–381.
2. **Shen, B. J., Countryman, A. J., Spiro, A. 3rd, Niaura, R.:** The prospective contribution of hostility characteristics to high fasting glucose levels: the moderating role of marital status. *Diabetes Care*, 2008, 31, s. 1293–1298.
3. **Doihara, C., Kawanishi, C., Yamada, T. et al.:** Trait aggression in suicide attempters: a pilot study. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2008, 62, s. 352–354.
4. **Nabi, H., Kivimäki, M., Zins, M. et al.:** Does personality predict mortality? Results from the GAZEL French prospective cohort study. *Int. J. Epidemiol.*, 2008, 37, s. 386–396.
5. **Boyle, S. H., Mortensen, L., Grønbaek, M., Barefoot, J. C.:** Hostility, drinking pattern and mortality. *Addiction*, 2008, 103, s. 54–59.
6. **Weiss, J. W., Palmer, P. H., Chou, C. P. et al.:** Association between psychological factors and adolescent smoking in seven cities in China. *Int. J. Behav. Med.*, 2008, 15, s. 149–156.
7. **Hampson, S. E., Andrews, J. A., Barckley, M.:** Predictors of the development of elementary-school children's intentions to smoke cigarettes: hostility, prototypes, and subjective norms. *Nicotine Tob. Res.*, 2007, 9, s. 751–760.
8. **Petry, N. M.:** Psychiatric symptoms in problem gambling and non-problem gambling substance abusers. *Am. J. Addict.*, 2000, 9, s. 163–171.
9. **Roy, A., Custer, R., Lorenz, V., Linnoila, M.:** Personality factors and pathological gambling. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1989, 80, s. 37–39.
10. **Haukkala, A., Uutela, A.:** Cynical hostility, depression, and obesity: the moderating role of education and gender. *Int. J. Eat. Disord.*, 2000, 27, s. 106–109.
11. **Goldbacher, E. M., Matthews, K. A.:** Are psychological characteristics related to risk of the metabolic syndrome? A review of the literature. *Ann. Behav. Med.*, 2007, 34, s. 240–252.
12. **Gouin, J. P., Kiecolt-Glaser, J. K., Malarkey, W. B., Glaser, R.:** The influence of anger expression on wound healing. *Brain Behav. Immun.*, 2008, 22, s. 699–708.
13. **Vaz-Leal, F. J., Rodríguez-Santos, L., Melero, M. J. et al.:** Hostility and helper T-cells in patients with bulimia nervosa. *Eat Weight Disord.*, 2007, 12, s. 83–90.
14. **Grano, N., Vahtera, J., Virtanen, M., Keltikangas-Jarvinen, L., Kivimäki, M.:** Association of hostility with sleep duration and sleep disturbances in an employee population. *Int. J. Behav. Med.*, 2008, 15, s. 73–80.
15. **Moore, S. C., Shepherd, J. P., Eden, S., Sivarajasingam, V.:** The effect of rugby match outcome on spectator aggression and intention to drink alcohol. *Crim. Behav. Ment. Health*, 2007, 17, s. 118–127.
16. **Yen, J. Y., Ko, C. H., Yen, C. F. et al.:** Psychiatric symptoms in adolescents with Internet addiction: Comparison with substance use. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2008, 62, s. 9–16.
17. **Muskatel, N., Woolfolk, R. L., Carrington, P. et al.:** Effect of meditation training on aspects of coronary-prone behavior. *Percept. Mot. Skills*, 1984, 58, s. 515–518.
18. **Davison, G. C., Williams, M. E., Nezami, E. et al.:** Relaxation, reduction in angry articulated thoughts, and improvements in borderline hypertension and heart rate. *J. Behav. Med.*, 1991, 14, s. 453–468.
19. **Hamazaki, T., Hamazaki, K.:** Fish oils and aggression or hostility. *Prog. Lipid. Res.*, 2008, 47, s. 221–232.
20. **Garner, B., Phillips, L. J., Schmidt, H. M. et al.:** Pilot study evaluating the effect of massage therapy on stress, anxiety and aggression in a young adult psychiatric inpatient unit. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, 2008, 42, s. 414–422.
21. **McCarty, R., Barrios-Choplin, B., Atkinson, M., Tomasino, D.:** The effects of different types of music on mood, tension, and mental clarity. *Altern. Ther. Health Med.*, 1998, 4, s. 75–84.
22. **Heppner, W. L., Kernis, M. H., Lakey, C. E. et al.:** Mindfulness as a means of reducing aggressive behavior: dispositional and situational evidence. *Aggress Behav.*, 2008, 34, s. 486–496.
23. **Fredrickson, B. L., Cohn, M. A., Coffey, K. A. et al.:** Open hearts build lives: positive emotions, induced through loving-kindness meditation, build consequential personal resources. *J. Pers. Soc. Psychol.*, 2008, 95, s. 1045–1062.
24. **Hutcherson, C. A., Seppala, E. M., Gross, J. J.:** Loving-kindness meditation increases social connectedness. *Emotion*, 2008, 8, s. 720–724.
25. **Nešpor, K.:** Léčivá moc smíchu. Praha, Vyšehrad 2007; 160 s. (3. vydání).
26. **Nešpor, K.:** Některé možnosti, jak předcházet násilí vůči zdravotníkům. *Zdravotnické noviny*, 2002, 51(19), s. 17.
27. **Karno, M. P., Longabaugh, R.:** Does matching matter? Examining matches and mismatches between patient attributes and therapy techniques in alcoholism treatment. *Addiction*, 2007, 102, s. 587–596.

## VYBRANÉ SOUHRNY

Wakefield YS, Theaker ED, Pemberton MN.

**Angiotensin converting enzyme inhibitors and delayed onset, recurrent angioedema of the head and neck***Br. Dent. J. 2008, 22, 205: 553–556.*

Inhibitory angiotenzin konvertázy (ACEI) jsou všeobecně předepisovány jako velmi účinné léky v terapii arteriální hypertenze a srdečního selhávání. Mohou se však někdy objevit některé vedlejší účinky včetně angioedému úst, rtů a krku. Přestože je tento nežádoucí účinek dobře popsán a může být i fatální, není vždy dobře lékaři rozpoznán. Tento angioedém nemá také vždy jasný vztah k zahájení zmíněné medikamentózní terapie. U všech případů angioedému referovaných v těchto souborech stomatologických nemocných byl zdůrazněn jak pozdní nástup účinku, tak návratný charakter angioedémů indukovaných ACEI.

Vetvik KG, Russell MB.

**Menstrual migraine***Tidsskr Nor Laegeforen 2008, 128, 2575–2578.*

Prevalence migrény je dvakrát vyšší u žen než u mužů. Zdá se, že migrenózní bolesti hlavy spouští měnlivé hladiny estrogenů v průběhu menstruace. Článek nabízí v přehledu klinickou charakteristiku, patofyziologii a léčbu menstruační migrény. Nabízený přehled je získaný z databáze medline až do ledna 2008 se zaměřením na zkoumání hesel „menstruační migréna a léčba“. Čistá menstruační migréna bez aury je pravděpodobně odlišný typ migrény způsobený spádem estrogenů před nástupem menstruace. Ženy s tímto typem migrény mohou dostat profylaktickou léčbu v premenstruační periodě. Neexistuje žádný důkaz o tom, že hormonální profylaxe je efektivnější než nehormonální. S ohledem na zvýšené riziko tromboembolických příhod by měla být hormonální léčba podána pouze ženám, u nichž selhala odpověď na jinou léčbu, nebo těm, které potřebují hormonální terapii z důvodu komorbidity.

Heynemann H.

**Current aspects in the diagnosis of renal cell cancer***Praxis (Bern) 2008, 97, 421–425.*

Sonografické vyšetření má ústřední význam při stanovení diagnózy suspektních ledvinných procesů, a to obzvláště renální rakoviny a představuje patrně nejužívanější metodu ze všech radiologických vyšetřovacích metod v časně diagnostice tohoto tumoru. Zvyšující se incidence renální rakoviny v posledních letech především ve vyspělých průmyslových zemích vyžaduje praktickou a rychlou diagnostickou metodu jako právě ultrasonografii, která, je-li precizně provedena, umožní šetrnou operaci s dobrou prognózou dle příslušného léčebného cíle.

MUDr. Petr Čáp, PhD.  
Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie  
Rentgenova 2, 150 30 Praha 5  
fax: +420 257 272 965, e-mail: petr.cap@homolka.cz



Zager EM, Mc Nerney R.

## Multidrug-resistant tuberculosis BMC Infect Dis 2008, 8, 10.

(London School of Hygiene & Tropical Medicine, Keppel Street, London, WC1E 7HT, UK. emzager@hotmail.com)

S celkem 9 miliony nových případů každý rok zůstává tuberkulóza jednou z nejobávanějších chorob naší planety. Úsilí bojovat s touto chorobou v poslední době pod vedením STOP-TB partnerství a WHO vedlo v řadě zemí k významnému pokroku. Navzdory tomu však představuje vývoj měnlivého rázu TBC, která je rezistentní na hlavní antituberkulózní léky, smrtelnou hrozbu úsilí o kontrolu této nemoci. Multirezistentní (na první linii antituberkulotik) tzv. MDR-TB již byla referována ze všech světových regionů. V poslední době však stoupá rezistence i na druhou linii příslušných léků (tzv. XDR-TB), a to rovněž v řadě zemí. Text zkoumá statické údaje ze světa a kriticky se vyjadřuje k údajům zahrnujícím jen prevalenci a nezdůrazňujícím dostatečně i incidenci. Globální sledovací aktivity identifikovaly významné prevalenční údaje z regionu východní Evropy, zemí bývalého Sovětského svazu a Číny, pokud jde o MDR-TB. Ostatní regiony včetně subsaharské Afriky mají údaje nízké. Ovšem incidenci nových případů s přenesenou MDR-TB mají země této oblasti s nejvyšším podílem na světě. Autoři navrhuji přehodnotit současné globální databáze MDR-TB s poukazem na skutečnost, že problém multirezistentní TBC v oblasti subsaharské Afriky je daleko kritičtější, než se dosud uvádělo.

Angarne Linberg T, Wadsby M.

## Fifteen years after parental divorce: mental health and experienced life-events

*Nord J Psychiatry, 2008, 4, 1–12.*

Švédské děti, které měly negativní zkušenosti s rozvodem svých rodičů, jejichž počet v minulých dekáдах začal značně narůstat, jsou dnes již dospělí. Cílem studie bylo zkoumat, zda ti dospělí, kteří měli zkušenost s rozvodem svých rodičů 15 let před zahájením studie, se nějak liší ve svém duševním zdraví od těch, jejichž rodiče se nerozvedli. Byly použity různé symptomové seznamy a speciální dotazníky. Vyšetřeno bylo celkem 48 jedinců věkově, pohlavím a srovnatelným prostředím spárovaných. Hlavní nález byl zjištěn s ohledem na pohlaví a věk. Ženy ve věku 22–27 let v rozvodové skupině vykazovaly horší duševní zdraví než ostatní účastníci studie. Závěrem se konstatuje, že je vysoce žádoucí věnovat vyšší pozornost než dosud dívkám zasažených rozvodem svých rodičů ve věku 7–12 let. Z výzkumu se jeví jako nejzranitelnější.

## VÝZVA REDAKCE

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

Uvádění citací českých autorů je nejen v zájmu publikujících, ale v zájmu celé naší lékařské veřejnosti. Děkujeme za porozumění a spolupráci.

*Redakční rada Časopisu lékařů českých*

## DOPISY REDAKCI

**MIKROALBUMINURIE –  
PREDIKTOR KARDIOVASKU-  
LÁRNÍHO POŠKOZENÍ**

Mikroalbuminurie je definována jako množství 30–300 mg albuminu ve 24hodinovém množství moči. Považuje se za výraz poškození ledvinové funkce.

Nález mikroalbuminurie je častý u 10–40 % hypertoniků a diabetiků, ale lze ji prokázat i u 5–7 % (jinak) zdravých lidí. Již několik let se ví (1, 2), že mikroalbuminurie je nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních chorob. Profesor Diek de Zeeuw z Groningen řekl na bernském sympoziu („Eingeschränkte Nierenfunktion“, 30. března 2008), že albuminurie je nejen nezávislý rizikový faktor, ale mimo to i důležitý signál ohlašující vznik a vývoj poruchy kardiovaskulární funkce. De Zeeuw sleduje už několik let 8592 vybraných pacientů, kteří byli klinicky vyšetřeni, dodali 24hodinové množství moči a byla jim odebrána DNA a krev. V průběhu 2–3 let se vyhodnocuje kardiovaskulární a renální morbidita a celková mortalita. Studie stále pokračuje a profesor de Zeeuw z dosud nepublikovaných dat potvrdil, že albuminurie je opravdu spojena s významným kardiovaskulárním rizikem. Hillege (1) už před několika lety poukázal na skutečnost, že albuminurie je pro kardiovaskulární mortalitu významnějším praediktorem než krevní tlak! I ne-diabetici a normotonici s prokázanou mik-

roalbuminurií mají vyšší kardiální úmrtnost. Studie OKINAWA (3) s 90 000 a studie MRT-IT (4) s 12 000 účastníky potvrdily, že rozhodujícím kardiovaskulárním prediktorem byla albuminurie, nikoliv glomerulární filtrace.

Proč je mikroalbuminurie raným ukazatelem kardiovaskulárního poškození, zůstává nejasné. Prof. de Zeeuw postuluje vrozenou cévní slabost (angeborene Gefäßschwäche), kde albuminurie je pak indikátorem vaskulární „dysfunkce“ postihující cirkulaci i ledviny. V čem tkví zmíněná dysfunkce, se neví. Realita prediktorní kardiovaskulární funkce mikroalbuminurie je epidemiologicky dobře podložená pozorováními a studii (5, 6). Terapeutická eliminace zjištěné albuminurie by snad zabránila či při nejmenším aspoň zpomalila vývoj předpokládaných cévních škod. I profesor de Zeeuw vyzývá k léčení albuminurie, a tím k vyléčení srdce („die Niere behandeln um das Herz zu heilen“). Studium příčin a mechanismů vývoje mikroalbuminurie by tak v budoucích letech mohlo obohatit lékařské vědění a léčebnou praxi.

**LITERATURA**

1. **Hillege, H. L. et al.:** Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general

population. *Circulation*, 2002, 106, s. 1777–1782.

2. **Arnlov, J. et al.:** Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2005, 112, s. 969–975.
3. **Iseki, K. et al.:** Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am. J. Kidney Dis.*, 2004, 44, s. 806–814.
4. **Ishani, A. et al.:** Association of Single Measurements of Dipstick Proteinuria, Estimated Glomerular Filtration Rate, and Hematocrit with 25-Year Incidence of End-Stage Renal Disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006, 17, s. 1444–1452.
5. **Brantsma, A. H. et al.:** Extended Prognostic Value of Urinary Albumin Excretion for Cardiovascular Events. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008, 19, s. 1785–1791.
6. **de Jong, P. E. et al.:** Screening for chronic kidney disease: where does Europe go? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008, 5, s. 616–625.

*MUDr. Jan Štěpánek  
Am Stutz 13, CH-4314 Zeiningen  
e-mail: m.stepanek@gmx.ch*

**CHOLESTEROL V POTRAVĚ  
A JEHO VLIV NA PLAZMATICKÝ  
CHOLESTEROL –  
FAKTA A KONTROVERZE**

Cholesterol je nezbytný pro funkci a stabilitu membránových buněčných pochodů, pro syntézu žlučových kyselin, steroidních hormonů, vitamínu D a endogenních srdečních glykosidů, jejichž význam není dořešen. Cholesterolové hospodářství asi z 90 % zajišťuje endogenní syntéza denního množství 1–2 g cholesterolu v játrech a střevě. Mezi endogenní tvorbou cholesterolu a střevní resorpcí cholesterolu z potravy, která v mezích 30–80 % je geneticky podmíněna, existuje dynamická rovnováha se zpětnou vazbou. To znamená, že z potravy resorbovaný cholesterol brzdí aktivitu HMG – CoA – reduktázy (= 3 Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym – A – reduktázy), která je klíčovým enzymem biosyntézy cholesterolu. V současné době se ještě věří, že vysoký konzum tuků a cholesterolu

se vede per os k arterioskleróze a v jejím rámci k důležitému poškození věnčitých cév. Takové tvrzení, bylo-li by správné, je epidemiologicky velmi významné. Například ve Švýcarsku v roce 2004 z celkového počtu 60 180 zemřelých připadalo plných 37 % na vrub kardiovaskulárních chorob (jde o klinické údaje bez sekčního ověření). Zajímavá je zkušenost, že farmakologicky lze snížit koronární morbiditu, ale nikoliv celkovou mortalitu. Jinak řečeno umírá se méně na srdeční infarkt, ale celková životní prognóza se nemění. PROSPER-Studie (**P**rospective Study of **P**ravastatin in the **E**lderly at **R**isk) (1) ukázala, že statiny vedou k významnému snížení koronární letality. Tato redukce byla plně kompenzována rovněž statisticky významným zvýšením nádorové mortality. Autoři studie to odbyli tvrzením, že jde o náhodu či neznámý fenomén. A přece cílem zůstává redukce koronární a i celkové mortality.

K lepšímu pochopení rozporů a protiřečících si výsledků kolem problému potravi-

nového cholesterolu je prospěšný pohled do let minulých. R. Virchow našel cholesterol v cévách a proces nazval endarteriitis deformans (2). W. Osler považoval arteriosklerotické změny za změny, na nichž se nějakým způsobem podílí infekce, tabakismus, cukrovka a vysoký krevní tlak (3). Patofyziologické uvažování ovlivnilo experimenty Ignatovského (4) a Aničkova (5). Aničkov krmil králíky celé dva měsíce žloutky; tato dietní intervence vyvolala arteriální léze, které měly určitou – chyběly zánětlivé změny – podobnost s lidskou arteriosklerózou. K těmto pokusům se v myšlenkách vrátil A. Keys, poněvadž v nich viděl plauzibilní vysvětlení vlastních pozorování. Všiml si, že dobře situovaní mají často vyšší hodnoty plazmatického cholesterolu a častější infarkty myokardu. Ve slavné Seven-Countries Study prokázal Keys pozitivní korelaci mezi konzumem tuku, plazmatickou koncentrací cholesterolu a mortalitou na ischemickou chorobu srdeční (6). Tyto výsledky bezvý-

hradně přijaly American Heart Association, průmysl a National Institute of Health v Bethesda. Keys měl k dispozici výsledky z 22 zemí, ale použil jen to, co se do jeho konceptu hodilo; výsledky z 5 zemí ukázaly inverzní korelaci, tj. čím nižší cholesterol, tím větší kardiovaskulární mortalita. Asi po 20 letech Keys otevřeně přiznal: „There is no connection between cholesterol in food and cholesterol in blood“. Nelze přejít framinghamskou studii. Její výsledky jsou velmi zvláštní. Analýza dat plazmatického cholesterolu prokázala pozitivní korelaci mezi cholesterolem a kardiovaskulární mortalitou jen u lidí mladších 50 let (7). U probandů nad 50 let se nic analogického prokázat nedalo. Naopak se ukázalo, že existuje pozitivní korelace mezi celkovou (+11 %) mortalitou a kardiovaskulární (+14 %) mortalitou s klesající hladinou plazmatického cholesterolu (1 mg/dl za rok).

Očekávalo se, že modelový charakter by mohly mít intervenční studie. Takový charakter měl Anti-Coronary Club Program (8). V tomto programu po dobu 10 let konzumovala intervenční skupina restriktivní dietu (Prudent Diet) s nízkým obsahem cholesterolu. Kontrolní skupina konzumovala m.j. k snídani vajíčko a 3× denně masitý pokrm. Výsledky byly pozoruhodné. Intervenční skupina měla nižší hladiny plazmatického cholesterolu a 8 koronárních smrtí. Kontrolní skupina nezaznamenala žádnou srdeční smrt.

Velkým a nákladným pokusem (115 milionů dolarů) jednou provždy prokázat škodlivost potravinového cholesterolu na srdeční funkci byl projekt známý pod zkratkou MRFIT (= Multiple Risk Factor Intervention Trial) (9). Z 300 000 mužů bylo vytříděno 12 866 mužů mezi 35–57 roky s vysokým koronárním rizikem; byli rozděleni do intervenční a kontrolní skupiny. U kontrolní skupiny se neměnilo nic a nemocní zůstali v ambulantní péči domácích lékařů. Intervenční skupina byla podrobena intenzivnímu režimu s třemi cíli: snížit cholesterol a krevní tlak a nekouřit. Výsledky studie byly jasné a jednoznačné: Hladina plazmatického cholesterolu klesla v intervenční skupině o plných 42 %, koronární a celková mortalita obou skupin byla identická. Jasné výsledky MRFIT nedůstojně a nepravdivě diskvalifikuje shrnutí.

Nelze jinak než citovat: „In conclusion, we have shown that it is possible to apply an intensive long-term intervention program against three coronary risk factors with considerable success in terms of risk factor changes.“

Minnesota Coronary Survey – Studie (10) zahrnuje 9057 žen a mužů rozdělených do dvou skupin, intervenční a kontrolní. Za 384 dní se podařilo u intervenční skupiny snížit plazmatický cholesterol o 15 % bez vlivu na koronární a celkovou mortalitu, která byla nesignifikantně numericky vyšší ve srovnání s kontrolami. Pozoruhodná je kazuistika 88letého muže (11), který po dobu 15 let denně konzumoval 25–30 vajec (odpovídá 4000–6000 mg potravinového cholesterolu). Přes tuto výjimečnou zátěž byl lipidový status zcela normální. Podrobnější vyšetření prokázalo 18 % absorpci cholesterolu, zdvojnásobení tvorby žlučových kyselin, mírnou redukci endogenní cholesterolové syntézy a zvýšení biliární sekrece cholesterolu.

Resorpce potravinového cholesterolu se ve Spojených státech amerických považovala za klíčový problém arteriosklerózy. V roce 1984 považoval prezident American Heart Association omezení konzumu tuků za jistou cestu k eliminaci arteriosklerózy do roku 2000!

Komise pro výživu švýcarského ministerstva zdravotnictví (Bundesamt für Gesundheit) formulovala v říjnu 2008 (12) stanovisko k potravinovému cholesterolu takto: Nepatrný vliv potravinového cholesterolu na plazmatický cholesterol dovoluje závěr, že potravinový cholesterol nemá žádný vliv na prevalenci kardiovaskulárních chorob.

## LITERATURA

1. **Shepherd, J., Blauw, G. J., Murphy, M. B. et al.:** PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly of Risk. *Lancet*, 2002, 360L, s. 1623–1630.
2. **Virchow, R.:** Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology. Lecture XVI. Atheromatous affection of arteries. 1858. Reprinted in *Nutr. Rev.*, 1989, 47, s. 23–25.
3. **Osler, W.:** Diseases of the arteries. In: Osler W, McCrae T (eds). *Modern medicine: Its theory and practice in original contributions by American and foreign authors*. Philadelphia, PA, Lea and Febiger, 1908.
4. **Ignatowski, A.:** Über die Wirkung des tierischen Eiweisses auf die Aorta und die parenchymatösen Organe der Kaninchen. *Virchows Arch. Pathol. Anat.*, 1909, 198, s. 248–270.
5. **Anitschkow, N. N., Chalotov, S.:** Über experimentelle Cholesterinsteatose: Ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischen Prozesse. *Centrbl. Allg. Pathol. Pathol. Anat.*, 1913, 24, s. 1–9.
6. **Keys, A.:** Seven Countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1980.
7. **Anderson, K. M., Castelli, W. P., Levy, D.:** Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1989, 257, s. 2176–2180.
8. **Christakis, G.:** Effect of the Anti-Coronary Club Program on coronary heart disease risk-factor status. *JAMA*, 1966, 198, s. 129–135.
9. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA*, 1982, 248, s. 1465–1477.
10. **Frantz, I. D., Jr., Dawson, E. A., Ashman, P. L. et al.:** Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk. The Minnesota Coronary Survey. *Arteriosclerosis*, 1989, 9, s. 129–135.
11. **Kern, F.:** Normal plasma cholesterol in an 88-year-old man who eats 25 eggs a day: mechanisms of adaptation. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, s. 896–899.
12. Bundesamt für Gesundheit. Fett in unserer Ernährung – Empfehlungen des Bundesamtes für Gesundheit. – [www.bag.admin.ch/themen/ernaehrung/00211/03131/index.html?lang=de](http://www.bag.admin.ch/themen/ernaehrung/00211/03131/index.html?lang=de) (accessed 09-2008).

MUDr. Jan Štěpánek  
Am Stutz 13, CH-4314 Zeiningen  
e-mail: m.stepanek@gmx.ch

## OSOBNÍ ZPRÁVY

**VELMI SVĚŽÍ ŠEDESÁTNIK  
PROF. JIŘÍ DVOŘÁK**

Dne 22. listopadu oslavil prof. Dr. med. Jiří Dvořák šedesát let. Pro každého, kdo je s ním v pravidelném i řidším kontaktu je to zjištění obtížně uvěřitelné.

Narodil se v Hulíně, medicínu začal studovat v Praze na dnešní 1. LF UK, ale v roce 1968 z politických důvodů Českou republiku opustil a studia dokončil v Curychu. Zde se v roce 1990 habilitoval v neurologii; profesorem na curyšské univerzitě byl jmenován v roce 1995.

Ke spolupráci na nové organizaci našeho lékařského výzkumu do čerstvě ustanovené Interní grantové agentury MZ jej vyzval tehdejší ministr Martin Bojar. Od roku 1990 se prof. Jiří Dvořák stal členem Správní rady a po předčasném úmrtí jejího prvního předsedy prof. MUDr. Pavla Schmidta, CSc. převzal v roce 1994 její vedení, ve kterém setrval až do roku 2004.

Činnosti pro IGA věnoval po celá léta velmi mnoho a dokázal pro ni využít své široké zahraniční kontakty, zejména s EMRC (European Medical Research Council), kterým byl přizván ke spolupráci jako zástupce ČR ještě několik let před naším přijetím do EU. Svou iniciativou se podstatně zasloužil o uskutečnění mezinárodního semináře IGA-EMRC v Praze v roce 1997, na němž přední představitelé EMRC, resp. Medical Research Council z Velké Británie, Deutsche Forschungsgemeinschaft z Německa, dále z Holandska a Dánska přednášeli a diskutovali s více než 100 našimi předními odborníky působícími ve oborových komisích IGA i s dalšími pozvanými účastníky otázky správné



posuzovací praxe v grantovém řízení.

Stejně tak měl podstatný podíl na mezinárodních workshopech IGA uspořádaných v Bechyni (1992) a v Praze (1995), které za účasti představitelů naší lékařské vědy přispěly k posunu činnosti IGA k mezinárodním standardům. To a zvyšování úrovně našeho lékařského výzkumu ostatně vždy pokládal prof. Dvořák za své hlavní cíle.

Snažil se vždy o to, aby byl lékařský výzkum přístupný nejen vědeckým pracovníkům významných vědeckých institucí, ale i mladým lékařům se zájmem vědecky pracovat. Svou pracovní dráhu spojil se svým působením v Schulthessově klinice v Curychu, kde řadu let vedl neurologické oddělení, byl několik let ředitelem této kliniky, a působí zde jako senior konzultant nadále. Jeho hlavním zájmem je problematika páteře, a to jak ve smyslu neurologickém, tak manuálně medicínském a především výzkumném. Díky jeho iniciativě na této klinice stážovala řada českých ortopedů, neurologů i neurochirurgů, kteří se mohli kromě rutinní klinické praxe zapojit do výzkumných projektů kliniky.

Od roku 1996 se prof. Dvořák významně angažuje ve sportovní medicíně, když působí jako hlavní lékař Světové fotbalové asociace (FIFA) a je zakladatelem

a předsedou centra F-MARC (FIFA Medical Assessment and Research Centre) zaměřeného celosvětově a plošně na prevenci úrazů v tomto sportu a v boji proti doping. Působí rovněž v olympijském výboru jako člen jeho lékařského a vědeckého výboru.

Uvádět výčet jeho členství ve vědeckých společnostech, redakčních radách mezinárodních vědeckých časopisů a významných ocenění, které za své výzkumné práce získal by rozsah tohoto sdělení přesáhl zcela neúměrně. Uvádíme proto alespoň, že prof. Dvořák je čestným členem České společnosti pro ortopedii a traumatologii, byl šéfredaktorem časopisu Spine, jedním ze zakladatelů European Spine Society a významným protagonistou manuální medicíny v Evropě. Za své pracovní výsledky obdržel řadu významných ocenění. K jeho jubileu se rozšiřují o čestnou medaili České lékařské společnosti J. E. Purkyně a o pamětní medaili udělenou 3. LF UK Českou lékařskou společností J. E. Purkyně. Publikoval 240 originálních prací a 48 knih a učebnicových textů.

Prof. J. Dvořák je od roku 1974 ženatý a má čtyři děti. Je velmi nadšeným a všestranným aktivním sportovcem – především vodním lyžařem. Jeho neutuchající elán a vitalita byly vždy stimulem a výzvou pro všechny, kteří s ním měli možnost pracovat a setkávat se.

Při příležitosti jeho jubilea mu přejeme především zachování jeho elánu a iniciativy, další pracovní úspěchy, zdraví a spokojenost v osobním životě.

*MUDr. Ivan Pfeifer, CSc.  
tajemník IGA MZ ČR*



## ZPRÁVY

**S POSELSTVÍM MEDICÍNY  
V LABYRINTU SVĚTA**

V Akademickém klubu ve Faustově domě na Karlově náměstí v Praze se ve čtvrtek 13. listopadu odehrál slavnostní křest vzpomínkové knihy profesora Jaroslava Blahoše *S poselstvím medicíny v labyrintu světa*.

Jak uvedl děkan 1. lékařské fakulty UK prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA, knížka umožní čtenářům pohlédnout do duše významného lékaře, našeho předního odborníka – internisty, endokrinologa, osteologa, zároveň však je také pohledem na postavení české medicíny ve světě.

Před přeplněným sálem pak prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., děkan lékařské fakulty v Hradci Králové, upozornil na některé momenty života profesora J. Blahoše, „skvělého člověka a přítele, významné osobnosti české i světové medicíny“. Za pomoci bohaté obrazové dokumentace připomněl jeho dětství v rodných Horažďovicích, doby studií, práci ve Výzkumném ústavu endokrinologickém, dvouleté působení v nemocnici v Hararu v Etiopii a posléze ve Francii, medicínskou praxi ve Fakultní nemocnici Pod Petřínem a v Ústřední vojenské nemocnici. Další obrázky ilustrovaly cesty pana profesora do zemí celého světa, které uskutečnil již jako předseda České lékařské společnosti JEP a jako prezident Světové lékařské asociace.

Profesor J. Blahoš toto své působení komentoval: „Popsal jsem zkušenosti z této své jakési medicínsko-diplomatické činnosti v rámci ČLS JEP, WMA, WHO a dalších mezinárodních organizací. Tyto funkce byly spojeny s úkolem přispět ke zlepšení zdravotní péče v nejrůznějších končinách světa a jednat s výjimečnými lidmi, čerpat ze zkušeností a životních podmínek v zemích, v nichž jsem si někdy nebyl jist, že nehrozí nějaké nebezpečí –



například při jednáních o zdravotnické pomoci rukojmích v Asii.“

Předseda České lékařské společnosti ČLS JEP prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., pak poděkoval všem, bez nichž bych knihu nebyl schopen napsat a vydat, i za technickou pomoc nakladatelství Galén, které knihu vydalo. Svůj život a pracovní činnost charakterizoval slovy:

„... šťastnou náplní mého profesního života byla a je medicína, přesněji *dvě medicíny*.“

*Ta první* byla medicínská praxe – jako praktický lékař doma a dva roky v Etiopii, dále na klinice Pod Petřínem a v ÚVN, ve Francii, medicínský endokrinologický výzkum doma i v cizině a výuka. Ve křtěné knize se zmiňuji o své práci a odbočuji na události, které s touto praxí souvisejí, blíže či vzdáleněji, i na osobnosti, jejichž bizarní a rozmanité osudy mne zaujaly, jejichž moudrost a umění jsem vnímal jako životní poučení a jejichž přátelství zůstalo útechou a spolehlivou ochranou před nepříznivými zevními vlivy.

*Ta druhá medicína* sice nevytlačila zcela tu první, avšak převládla, a to ve věku, jenž

inklinuje k určitému syntetizujícímu nadhledu a k poslání či poselství v obecném smyslu, k poslání ovlivněnému labyrintem různých determinant zdraví a života, např. sociálních, ekonomických, ekologických, demografických, ale také filozofických, náboženských, politických a hlavně etických.

Osud mi dopřál, že můj labyrint světa měl i svůj ráj, to je prostředí, v němž jsem vyrůstal i pracoval, v němž jsem nacházel skvělé lidi, přátele, že jsem mohl 50 let žít se svojí profesní láskou medicínou. K ráji mého srdce přispěl nepochybně můj v podstatě optimistický pohled na život i pozitivní vztah k lidem i k přírodě, prostě k životu. Ovšemže ani tento ráj nebyl absolutní.

Bez jakékoliv asertivity bych této knize přál, zabloudí-li někdy v budoucnu do rukou náhodného čtenáře, aby mu připomněla, jak jsme žili, jaká byla medicína zde a ve světě, jaký byl náš labyrint světa, naše starosti i radosti i naděje, a také aby ho ujistila o našem přesvědčení, že život v této krásné zemi a na tomto jedinečném světě si zaslouží nejvyšší úcty i pokory.“

(ber, foto Vladimír Brada)

**PROMÍTNUTÍ POKROKŮ  
LÉKAŘSKÉ VĚDY DO  
FUNKČNÍHO HODNOCENÍ  
ZDRAVOTNÍHO STAVU  
A PRACOVNÍ SCHOPNOSTI  
VE VZTAHU  
K MEZINÁRODNÍ  
KLASIFIKACI NEMOCÍ  
A S PŘÍHLÉDNUTÍM  
K MEZINÁRODNÍ  
KLASIFIKACI FUNKČNÍCH  
SCHOPNOSTÍ**

V říjnu 2008 se uskutečnilo v Lékařském domě setkání s řešiteli ČLS JEP na projektu pro MPSV – odbor posudkového lékařství „Promítnutí pokroků lékařské vědy do funkčního hodnocení zdravotního stavu a pracovní schopnosti ve vztahu k Mezinárodní klasifikaci nemocí a s přihlédnutím k Mezinárodní klasifikaci funkčních schopností“.

Cíl projektu, tj. zpracování odborných lékařských podkladů pro hodnocení důsledků zdravotního postižení na pracovní schopnost a invaliditu ve vztahu k pěti

nejčastějším příčinám invalidity byl naplněn. Vyhotovené kapitoly – postižení oběhového systému, onkologická, poruchy duševní a poruchy chování, postižení pohybového systému a postižení neurologická – se věnují problematice z hlediska klinického obrazu, diagnostických kritérií, průběhu a léčby a vymezují obecné posudkové zásady pro posuzování jednotlivých druhů zdravotních postižení. Za důležitý aspekt považujeme hodnocení z pohledu dopadu postižení na kvalitu života, schopnost vykonávat běžné aktivity a schopnost pra-

covat. Do řešení se promítly i principy Mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví, což považujeme za zvláště důležité. Výstupy z řešení jsou plně kompatibilní s pokroky lékařské vědy v České republice i mezinárodními a názory odborné lékařské veřejnosti. Smysluplnost práce na projektu tkví v odborném posouzení zdravotního stavu, tj. funkční schopnosti a disability. Odborná hlediska, zpracovaná zkušenými odborníky na aktuální úrovni vědeckých poznatků a technických možností, nepochybně přispějí k objektivizaci funkčních poruch, což vede k co nejefektivnějšímu zdravotnímu, sociálnímu, ekonomickému i etickému posouzení a zhodnocení stavu nemocného posudkovým lékařem, ale také k ochraně nemocného před nedocenením disability, tedy k prevenci případného dalšího zdravotního poškození.

Výsledky projektu byly po schválení vedením MPSV prezentovány řediteli z České lékařské společnosti J. E. Purkyně na odborném semináři v Lékařském domě v Praze. V úvodu vystoupili

Mgr. Jiří Král (vrchní ředitel Sekce pro oblast sociální a rodinné politiky MPSV) a prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. (hlavní řešitel projektu MPSV a předseda ČLS JEP). Vyjádřili přesvědčení o vysoké účelnosti projektu, neboť i posuzování zdravotního stavu pro účely sociálního zabezpečení a zaměstnanosti musí korespondovat s dynamickým vývojem medicínských poznatků.

O výsledcích řešení Kapitoly II. – Novotvary – informoval prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., Kapitoly V. – Poruchy duševní a poruchy chování – prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc., Kapitoly VI. – Nemoci nervové soustavy – doc. MUDr. Otakar Keller, CSc., Kapitoly IX. – Nemoci oběhové soustavy – prof. MUDr. Richard Češka, CSc., Kapitoly XIII. – Nemoci svalové a kosterní soustavy – prim. MUDr. Hana Jarošová.

Projekt, který nadále pokračuje formou veřejné zakázky řešením zbývajících kapitol MKN 10 a výsledky budou rovněž veřejně prezentovány, obsahuje vysoce odborné lékařské podklady pro zpracování provádě-

cího právního předpisu k novele zákona o důchodovém pojištění a stane se zároveň odborným podkladem pro činnost lékařské posudkové služby sociálního zabezpečení na úseku posuzování zdravotního stavu pro účely důchodového pojištění. Zpracování podkladů pro legislativní řešení formou výzkumu renomovaným řešitelem, sdružujícím všechny odborné lékařské společnosti v České republice, je předpokladem toho, že následně legislativní řešení bude mít potřebnou společenskou podporu.

O možnost prezentace výsledků projektu na jaře roku 2009 v Poslanecké sněmovně Parlamentu ČR požádal místopředseda vlády a ministr práce a sociálních věcí RNDr. Petr Nečas předsedu Výboru pro sociální politiku PSP ČR ing. Zdeňka Škromacha, neboť si oba uvědomují závažnost dopadů pokroků lékařské vědy do posuzování zdravotního stavu pro účely sociálního zabezpečení a zaměstnanosti.

*Bc. MUDr. Libuše Čeledová, Ph.D.  
Odbor posudkové služby  
MPSV ČR*

## SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH V PRAZE

**Pořádá v lednu, únoru a březnu 2009 pravidelné přednáškové večery s diskuzí. Začátek v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.**

### DNE 26. LEDNA 2009

Přednáškový večer Gynekologicko-porodnické kliniky 1. LF UK a VFN  
Přednosta: prof. MUDr. Alois Martan, DrSc.

### Klausův večer

#### Urogynekologie

Koordinátor: prof. MUDr. Alois Martan, DrSc.

1. A. Martan: Úvod (5 min)
  2. A. Martan: Současné možnosti řešení inkontinence moči u žen (12 min)
  3. P. Hubka: Anatomie TVT – S pásky v pozici H a její možné komplikace (10 min)
  4. J. Mašata: Dlouhodobé změny urogenitálního traktu po TVT operaci (10 min)
  5. P. Drahorádová: Změny kvality života po urogynekologických operacích (10 min)
  6. K. Švábík: Současné možnosti řešení defektu pánevního dna (13 min)
- Diskuze

### DNE 2. ÚNORA 2009

Přednáškový večer I. chirurgické kliniky

### 1. LF UK a VFN

Přednosta: prof. MUDr. Zdeněk Krška, CSc.

### Kukulův večer

### Přínosy, rizika a komplikace invazivních vyšetřovacích metod

Koordinátor: prof. MUDr. Zdeněk Krška, CSc.

1. Z. Krška: Úvod – Problematika invazivních vyšetřovacích metod (5 min)
2. J. Šváb: Diagnostické a terapeutické metody u NPB (8 min)
3. M. Zeman: Diagnostické invazivní metody v traumatologii (8 min)
4. D. Schmidt: Invazivní vyšetřovací metody v koloproktologii (8 min)
5. J. Šuk: Využití diagnostických metod v chirurgii prsu (8 min)
6. J. Ulrych: Diagnosticko terapeutické metody v hepatopankreatobiliární oblasti (8 min)
7. J. Kľofanda: Invazivita v algoritmu vyšetření štítné žlázy (8 min)
8. R. Demeš: Hrudní komplikace diagnostických a terapeutických invazivních výkonů (8 min)

Diskuze

### DNE 9. ÚNORA 2009

Přednáškový večer III. interní kliniky 1. LF UK a VFN

Přednosta: prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

### Charvátův večer

### Arteriální hypertenze, akutní problémy

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc., jr.

1. Š. Svačina: Úvod (5 min)
2. J. Widimský jr: Rezistentní hypertenze (10 min)
3. R. Holaj: Subklinické orgánové poškození u hypertenze (10 min)
4. T. Janota: Hypertenzní krize (10 min)
5. T. Zelinka: Chyby a omyly v léčbě hypertenze (10 min)
6. B. Strauch: Primární hyperaldosteronismus: nejčastější forma sekundární hypertenze (10 min)
7. O. Petrák: Domácí a 24 hod. měření krevního tlaku (10 min)

Diskuze

### DNE 16. ÚNORA 2009

Slavnostní přednáškový večer Spolku lékařů českých v Praze  
předseda: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

### Maydlova přednáška

#### Léčba břišních kýlů v průběhu staletí

Přednáší: doc. MUDr. Jan Šváb, CSc.

### DNE 23. ÚNORA 2009

Přednáškový večer 1. interní kliniky 3. LF UK a FNKV

Přednosta: prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

### Jonášův večer

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

1. J. Horák: Úvod (5 min)

2. J. Horák, M. Hendrichová, K. Krátká, B. Cieslarová, M. Dostalíková, J. Stříteský, J. Vránová: Nealkoholová steatohepatitida (10 min)

3. J. Stříteský, J. Horák, K. Krátká, M. Hendrichová: Histologická diagnostika nealkoholové steatohepatitidy (10 min)

4. K. Kovaříková, M. Hendrichová, K. Krátká, J. Stránský, J. Horák: Určení stupně jaterní fibrózy pomocí transienční elastografie (8 min)

5. M. Hendrichová, F. Málek, M. Sedláková, J. Vránová, J. Horák: Jaterní funkce hodnocená pomocí dechového testu s <sup>13</sup>C methacetinem u nemocných se srdečním selháním (8 min)

6. I. Půtová, M. Dostalíková, J. Horák: Mutace v genu HFE u nemocných se systé-  
movým revmatickým postižením (8 min)

7. M. Dostalíková, J. Horák.: Role hepcidinu v metabolismu železa (8 min)

Diskuze

#### DNE 2. BŘEZNA 2009

Přednáškový večer Trombotického centra VFN

Přednosta: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

#### 5. výročí založení Trombotického centra VFN

Koordinátor: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

1. J. Kvasnička: Úvod (5 min)

2. J. Kvasnička: Trombofilní stavy, diagnostika a prevence (10 min)

3. L. Vepřeková: Trombofilie v dětském věku (10 min)

3. J. Hájková: Celogenomová sekvence (FLX Systém Roche) – co lze od ní očekávat? (10 min)

4. Z. Kudrnová: Nová antitrombotika – rivaroxaban - přímý inhibitor FXa a dabigatran – přímý inhibitor trombinu (10 min)

5. P. Křížová: Rezistence na léčbu aspirinem nebo clopidogrelem = fakt nebo artefakt? (10 min)

6. M. Sudrová, Z. Zenáhlíková, M. Hanzlová, M. Vrbová: Naše zkušenosti s profylaxí TEN u gravidních žen (10 min)

Diskuze

#### DNE 9. BŘEZNA 2009

Přednáškový večer Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNM  
Přednosta: prof. MUDr. Milan Macek, DrSc.

#### Seklův večer

##### Čipové metody a jejich klinický dopad

Koordinátor: prof. MUDr. Milan Macek, DrSc.

1. M. Macek: Úvod (5 min)

2. J. Drábová, Z. Zmítková, P. Goetz: Význam čipových metod pro klinickou genetiku (15 min)

3. M. Simandlová, A. Puchmajerová, M. Malíková, D. Novotná, Z. Vlčková, M. Vlčková, P. Hedvičáková, J. Drábová, M. Havlovicová: Fenotypová variabilita u stejné chromozomové přestavby (15 min)

4. M. Malíková, D. Novotná, Z. Vlčková, M. Palánová, M. Vlčková, M. Simandlová, A. Puchmajerová, J. Drábová, M. Havlovicová: Chromozomová přestavba u novorozence s neurologickým postižením (20 min)

Diskuze

#### DNE 16. BŘEZNA 2009

Přednáškový večer II. interní kliniky 1. LF UK a VFN

Přednosta: prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

#### Pelnářův večer

##### Akutní kardiologie

Koordinátor: prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

1. A. Linhart: Úvod (5 min)

2. J. Bělohávek: Využití systému ECMO v akutní kardiologii (12 min)

3. V. Dytrych, J. Bělohávek, O. Šmíd, A. Král, A. Linhart: Submasivní plicní embolie (12 min)

4. O. Šmíd, J. Bělohávek, A. Král, A. Linhart: Neinvazivní ventilace u nemocných s respiračním selháním (12 min)

5. A. Král, J. Bělohávek, V. Dytrych, A. Linhart: Kazuistika (12 min)

Diskuze

#### DNE 23. BŘEZNA 2009

Přednáškový večer 2. interní kliniky 3. LF UK

Přednosta: prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

#### Syllabův večer

##### Diabetologie, gastroenterologie a klinická výživa, základní obory 2. interní kliniky 3. LF UK

Koordinátor: prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

1. M. Anděl: Úvod: Vnitřní lékařství – komplexní mezioborový integrovaný systém (5 min)

2. J. Švec: Nové poznatky v molekulární patologii kolorektálního karcinomu (15 min)

3. M. Kment: Současný pohled na akutní krvácení do zažívacího traktu (10 min)

4. M. Anděl: Hypoglykémie v intenzivní péči (10 min)

5. J. Polák: Hormony tukové tkáně – další klíč k inzulinové rezistenci (10 min)

6. P. Těšínský: Nutriční a metabolická podpora u akutní pankreatitidy (10 min)

Diskuze

#### DNE 30. BŘEZNA 2009

Přednáškový večer Kliniky plastické chirurgie 1. LF UK a FN Bulovka

Přednosta: doc. MUDr. Jan Měšťák, CSc.

#### Plastická chirurgie a mezioborová spolupráce

Koordinátor: doc. MUDr. Jan Měšťák, CSc.

1. J. Měšťák: Úvod (5 min)

2. R. Kufa, L. Frajer: Rekonstrukce dolní čelisti v onkochirurgické problematice (10 min)

3. J. Matějovská, K. Urban, L. Frajer, L. Kment: Spolupráce plastického chirurga v onkochirurgii pohybového aparátu (10 min)

4. R. Kufa, J. Kozák: Možnost řešení Moebiova syndromu (10 min)

5. L. Kment, E. Hrubanová, K. Urban, O. Měšťák: Strategie chirurgické léčby u BRCA pozitivních žen (15 min)

6. L. Kment, K. Urban, J. Měšťák: Zdravotní aspekty redukčních mammaplastik (10 min)

Diskuze

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

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

### SPOLEČNOST LÉKAŘSKÉ GENETIKY – PLÁN AKČÍ NA ROK 2009

#### 8. Kaprasův den – klinická genetika

*Datum konání:* 18. 3. 2009

*Místo konání:* Lékařský dům, Praha

*Koordinátor:* doc. MUDr. Milada Kohou-

tová, CSc., Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Albertov 4, 120 00 Praha, tel.: 224 968 180, e-mail: MUDr. Jana Židovská, CSc., Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Albertov 4, 120 00 Praha tel.: 737 198 841, e-mail: jana.zidovska@seznam.cz

#### 24. Pracovní dny – Dědičné metabolické poruchy

*Datum konání:* květen 2009, datum bude upřesněno

*Místo konání:* místo bude upřesněno

*Koordinátor:* doc. RNDr. Tomáš Adam, Ph.D., Oddělení klinické biochemie FN Olomouc,



I. P. Pavlova 6  
tel.: 588 443 228,  
e-mail: tomas.adam@gmail.cz

### 13. onkogenetický den

*Datum konání:* 12. 6. 2009  
*Místo konání:* Lékařský dům, Praha  
*Koordinátor:* MUDr. Anna Křepelová, CSc., Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK, V Úvalu 84, 150 06 Praha – Motol  
tel.: 224 435 992,  
e-mail: anna.krepelova@fnmotol.cz

### 42. Cytogenetická konference

*Datum konání:* 10.–11. 9. 2009  
*Místo konání:* Kancelář veřejného ochránce práv, Údolní 37, Brno  
*Koordinátor:* RNDr. Alexandra Oltová, Oddělení lékařské genetiky FN Brno, Jihlavská 20

tel.: 532 234 718,  
e-mail: aoltova@fnbrno.cz

### Brněnský genetický den Satelitní sympozium v rámci doprovodného programu veletrhu Hospimedica Brno 2009

*Datum konání:* 23. 10. 2009  
*Místo konání:* Kancelář veřejného ochránce práv, Údolní 39, Brno  
*Koordinátor:* MUDr. Renata Gaillyová, Ph.D., Oddělení lékařské genetiky FN Brno  
tel.: 532 234 296,  
e-mail: gaillyova@fnbrno.cz

### XI. konference prenatalní diagnostiky

*Datum konání:* 5. 11. 2009  
*Místo konání:* Kancelář veřejného ochránce práv, Údolní 37, Brno

*Koordinátor:* RNDr. Alexandra Oltová, Oddělení lékařské genetiky FN Brno, Jihlavská 20 tel.: 532 234 718, e-mail: prof. MUDr. Jiří Šantavý, CSc., Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 6 tel.: 585 414 906,  
e-mail: genetika@fnol.cz

### 13. celostátní konference DNA diagnostiky

*Datum konání:* 26.–27. 11. 2009  
*Místo konání:* Olomouc  
*Koordinátor:* RNDr. Radek Vrtěl, Ph.D., Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny FN a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 6  
tel.: 588 441 111,  
e-mail: radek.vrtel@fnol.cz

(alo)

## PLÁNOVANÉ ÚTERNÍ SEMINÁŘE V LÉKAŘSKÉM DOMĚ V ROCE 2009

Společnost pro epidemiologii a mikrobiologii (SEM) JEP ve spolupráci se Společností infekčního lékařství (SIL) JEP a Čs. společností mikrobiologickou (ČSSM) pořádá každé první úterý v měsíci od 13.30 hodin semináře v Lékařském domě, Sokolská 31, Praha 2.

### 3. únor

**Mykotické infekce – spolupráce laboratoře a kliniky**  
koordinátor: dr. K. Mencil

### 3. březen

**Problematika virových hepatitid**  
koordinátoři: dr. Němeček, dr. Částková, dr. Dlhý

### 7. duben

**Cestovní medicína: paraziti stále aktuálnější**  
koordinátor: dr. F. Stejskal

### 5. květen

**Zoonózy**  
koordinátoři: dr. M. Prikazská, dr. P. Šatrán, dr. J. Bardoň

### 2. červen

**Pneumokoky**  
koordinátoři: dr. P. Křížová, prof. R. Prymula

### 6. říjen

**Infekce v graviditě a v perinatálním období**  
koordinátoři: doc. V. Marešová, doc. V. Dostál

### 3. listopad

**Kazuistiky**  
koordinátoři: dr. S. Plíšek, dr. J. Galský

### 1. prosinec

**Aktuality v mikrobiologii**  
koordinátorka: dr. D. Malotová

P. Křížová

## AKCE SPOLEČNOSTI PRO EPIDEMIOLOGII A MIKRO- BIOLOGII V ROCE 2009

**Třeboň '09: 17. ročník mezioborového semináře**

**Datum:** 12.–14. 1.

*Místo konání:* Třeboň – Lázně Aurora  
*Téma:* Pneumokokové infekce, Seps, Biologická léčba  
*Organizátor:* Mikrobiologie.cz, občanské sdružení

*Odborná garance:* ČLS JEP – Společnost infekčního lékařství, Společnost pro epidemiologii a mikrobiologii, Společnost pro lékařskou mikrobiologii

**Kontaktní osoba:** MUDr. Pavel Žampach, tel.: 607 854 644,  
e-mail: zampach@volny.cz

**Pracovní setkání Sekce lékařské parazitologie při SEM ČLS JEP**

**Datum:** 20.–22. 5.

*Místo konání:* Velké Karlovice  
*Téma:* aktuality z parazitologie  
*Pořadatel:* Sekce lékařské parazitologie při SEM ČLS JEP, Česká parazitologická společnost

**Kontaktní osoba:** RNDr. Karel Fajfrlík, tel.: 377 402 333,  
e-mail: fajfrlik@fnplzen.cz

### Tomáškovy dny

**Datum:** červen 2009

*Místo konání:* Konferenční centrum Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Komenského nám. 2, Brno

*Téma:* Konference mladých mikrobiologů  
*Pořadatel:* Společnost pro epidemiologii

a mikrobiologii ČLS JEP a Mikrobiologický ústav lékařské fakulty MU v Brně  
**Kontaktní osoba:** MUDr. L. Černožorská, tel.: 543 183 097,  
e-mail: tomday@fnusa.cz

### 23. Pečenkovy epidemiologické dny

**Datum:** 22.–24. 9.

*Místo konání:* Jihlava  
*Téma:* Epidemiologie a mikrobiologie  
*Pořadatel:* Společnost pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP

**Kontaktní osoba:** MUDr. Alena Dvořáková, tel.: 567 574 740,  
e-mail: alena.dvorakova@khsjih.cz

P. Křížová



## Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

### UPOZORNĚNÍ PRO AUTORY

Níže uvedené Pokyny pro autory se v některých bodech liší od pokynů dříve uveřejňovaných, zejména upozorňujeme na nutnost přiložit k článkům typu původní práce a vyšetřovací metody anglický překlad. Žádáme autory, aby pokynům a přípravným rukopisům věnovali zvýšenou pozornost.

### POKYNY PRO AUTORY

Časopis lékařů českých zpoplatňuje publikaci článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč včetně DPH a potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

Pokud si přeje autor článku uveřejnit dedikaci grantu, výzkumnému záměru apod., zašle redakci spolu s rukopisem vyplněný formulář objednávky k publikaci práce. Formulář lze nalézt na domácí stránce ČLČ (www.clsjep.cz). Na objednávku je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnické nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. Příslušná částka bude fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku. Rukopisy s dedikací bez přiložené objednávky nebudou redakcí posuzovány a autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávky publikace. Pokud ani pak redakce objednávku neobdrží, bude rukopis autorovi vrácen.

Bližší informace Vám poskytne Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel./fax: 224 266 226 (Marcela Havlíková), e-mail: havlikova@cls.cz.

### ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Časopis lékařů českých je vydáván Českou lékařskou společností J. Ev. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním. Tím se liší od úzce oborově profilovaných časopisů odborných společností. Je časopisem vědeckým, publikujícím přehledové články a původní vědecké práce ze všech oborů medicíny. Přináší rovněž informace z jednání, sjezdů, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy, kazuistiky, články o pre- i postgraduálním vzdělávání lékařů, odpovědi na odborné dotazy čtenářů aj.

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

### OBECNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

K publikaci v Časopisu lékařů českých může být přijat pouze rukopis, který nebyl a nebude publikován v jiném časopisu. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí.

Rukopisy zasílejte v originálu a jedné kopii formátu A4. **Přiložte tabulky, obrázky, fotografie i seznam použité literatury a celý text včetně příloh na CD nebo disketě 3,5“ (Word 6.0/95 a vyšší verze, typ písma Times New Roman, velikost 12, řádkování 1,5). Text, který má být zvýrazněn, podtrhněte souvislou čarou, text, který má být kurzívou, podtrhněte vlnovkou. Text v elektronické podobě graficky neupravujte!**

Redakce netrvá na „Imprimatur“ vedoucího pracoviště; jeho udělení ponechává na zvyklostech pracoviště. **K originálu rukopisu přiložte prohlášení podepsané všemi uvedenými autory, že splňují požadavky autorství a že souhlasí s jeho uveřejněním v předkládaném znění, a dále prohlášení, že autoři souhlasí s bezplatným a časově neomezeným zveřejněním jejich článku na internetu.**

Práce musí být formulovány s konečnou platností.

Při autorské korektuře není dovoleno měnit, eventuálně doplňovat text. Korekturu je nutné provést podle platných korektorských značek (ČSN 88 0410), a to nejlépe výraznou (barevnou) tužkou. **Korektury vracejte obratem, nejpozději však do 8 dnů od data odeslání z redakce.** Na pozdější autorské korektury nemůže být z časových důvodů brán zřetel.

Pro urychlení komunikace uvádějte prosím svoji e-mailovou adresu a telefonní číslo.

### MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

Výsledky chemických, fyzikálních i klinických vyšetření se uvádějí v jednotkách SI normy (Système international de Unités). Hodnoty pulzu, teploty a krevního tlaku je možné uvádět v konvenčních jednotkách.

### NÁZVY LÉČIV

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

### ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. **V nadpisu a souhrnu zkratky nepoužívejte.** Seznam zkratek v abecedním pořádku s vysvětlením přikláděte na zvláštním listu.

### TABULKY

Rozsáhlé tabulky přeplněné daty nebudou přijaty. Každá tabulka musí být na zvláštním listu, číslována arabskými číslicemi, s popisem, vysvětlivkami a symboly statistického hodnocení. **Číslo tabulky musí být uvedeno na příslušném místě v textu.**

### OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

Obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. **Pérovky, fotografie a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, eps a jpg, grafy v programu Excel zpracované pro jednobarevný tisk. Fotografie, obrázky, grafy a schémata dodejte na disketě 3,5“, CD, zip nebo jaz, ale veškerá dokumentace musí být zaslána i v papírové podobě.** Pokud jsou obrázky ve formátu jpg, je třeba užít velkého rozlišení (nejlépe kompresní poměr 10–12) z důvodů kvality. Názvy obrázkových souborů musí vycházet ze jména autora a čísla obrázku (např. MACEK1.tif).

U mikrofotografií musí být uveden způsob barvení a zvětšení. Každou ilustraci označte na rubu jménem autora a počátkem názvu práce a označte horní okraj obrázku. Jménem autora a názvem práce označte i médium (disketu, CD...). **Autor je povinen zbavit dokumentaci osobních iniciál pacienta.**

Možnosti **barevné reprodukce** jsou v časopisu omezeny. Časopis přešel na systém úhrady barevných reprodukcí. V rukopisech předkládaných k publikaci je nutné přesně vyznačit, **kteř obrázky mají být barevné, a připojit písemný souhlas s platbou.** Je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnické nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. **Barevné strany** bez ohledu na to, kolik obsahují barevných obrázků, **si hradí autoři sami.** Obrazová dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle.

### KLÍČOVÁ SLOVA

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

### LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. **Citace jsou sestaveny v pořadí, v jakém se vyskytují v textu, nikoliv řazeny abecedně.** V textu citace vyznačte číslem v závorce, např. (1).

Vyhýbejte se odkazům na abstrakta; tzv. „nepublikovaná pozorování“, „ústní sdělení“ a „osobní informace“. Správnost odkazu (citace) by měla být ověřena. Při citacích **upřednostňujte domácí autory a publikace před zahraničními.**

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

1. **Haškovcová, H.:** Informovaný souhlas. Praha, Galén, 2007, 104 s.

2. **Máček, M.:** Stárnutí a tělesná aktivita. In: Kalvach, Z., Zadák, Z., Jirák, R. et al.: Geriatrie a gerontologie. 1. vyd. Praha, Grada Publishing, 2004, s. 153–164.

3. **Dunovský, J.:** Umluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech, České Budějovice, Zdravotně sociální fakulta JU, 2003, s. 5–15.

4. **Gürlich, R., Novotný, J., Stríž, I. et al.:** Riziko vzniku malignity po orgánové transplantaci. Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 597–600.

#### POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

Materiály (schémata, obrázky, grafy aj.) převzaté z jiných pramenů/publikací mohou být publikovány pouze s písemným souhlasem osoby/nakladatelství, které mají příslušné autorské/nakladatelské právo (copyright ©). Vyžádejte si svolení i od autorů prací v tisku, nepublikovaných dat, příp. osobního sdělení. Písemné potvrzení o svolení přiložte k rukopisu.

#### ETICKÉ ASPEKTY

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

#### KONFLIKT ZÁJMŮ

Autor má povinnost oznámit redakci podporu firmy, jejíž produkt v práci použil.

Předpokládá se, že autoři přehledových farmakoterapeutických článků nejsou finančně zainteresováni (nebo konkurenti) ve společnosti/firmě, o jejímž výrobku v článku referují.

Všechny informace tohoto druhu, které budou redakci svěřeny, budou drženy v tajnosti.

#### FORMY PUBLIKACÍ A JEJICH ROZSAH

##### Přehledový článek

Maximální rozsah 10 stran textu, tj. 2500 slov, 40 citací, 4 kusy libovolných ilustrací, pokud redakce nerozhodla jinak.

##### Aktuální téma, Původní práce, Speciální sdělení, Vyšetřovací metody

Maximální rozsah textu 10 stran, tj. 2500 slov, 6 tabulek, 40 citací, 4 ilustrace.

##### Farmakoterapie, Kazuistika, Lékařská etika, Dějiny lékařství, Vzdělávání

Maximální rozsah 8 stran, tj. 2000 slov, 30 citací, 4 ilustrace.

##### Komentáře

Maximální rozsah 4 strany, tj. 1000 slov, 5 citací.

##### Zprávy ze sjezdů a konferencí

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov; u světových sjezdů 3 strany, tj. 750 slov.

##### Recenze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov.

##### Dopisy redakci, Diskuze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov, 5 citací.

##### Zprávy, Osobní zprávy

Maximální rozsah 1,5 strany.

Maximální rozsah 2,5 strany + fotografie. Jubilea významných osobností (pouze 60, 70, 80, 90 let).

##### Otázky z praxe

Maximální rozsah půl strany, bez citací.

#### ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

**Aktuální téma, Přehledový článek, Farmakoterapie, Kazuistika, Speciální sdělení**

**Titulní strana:**

krátký, výstižný název práce, zkratka jména, příjmení autora/ů, úřední název pracoviště.

**Souhrn:** 2x (1x česky, 1x anglicky), maxim. rozsah 1 strana (200 slov) bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

**Vlastní text. Seznam použitých zkratk. Literatura. Poděkování.**

**Celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.**

#### Původní práce, Vyšetřovací metody

**Titulní strana:**

krátký, výstižný název práce, zkratka jména, příjmení autora/ů, úřední název pracoviště.

**Strukturovaný abstrakt:** 2x (1x česky, 1x anglicky), maxim. rozsah 1 strana (200 slov).

**Části abstraktu:**

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

**Metody a výsledky:** charakteristika sledované skupiny, použité metody. Nejvýznamnější výsledky, vyjádřené numericky s udáním statistické významnosti.

**Závěry:** co z dané studie vyplývá.

**Klíčová slova:** 3–10 slov.

**Vlastní text, metody, výsledky, diskuze. Seznam použitých zkratk. Literatura.**

**Celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.**

#### DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

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

**Zprávy ze sjezdů, Dějiny lékařství, Dopisy redakci, Diskuze**

**Titulní strana:**

krátký, výstižný název práce, zkratka jména, příjmení autora/ů, úřední název pracoviště.

**Vlastní text, celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.**

#### U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

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

**Každý rukopis je hodnocen redakcí a prochází zdvojeným recenzním řízením. Nepřijatá práce jsou na vyžádání vráceny zpravidla do 3 měsíců.**

#### Redakce nepřijme práce:

které neodpovídají uvedeným požadavkům, které byly nepříznivě posouzeny recenzenty, jestliže redakce v poslední době práci stejného tématu přijala nebo již publikovala,

není-li v záměru redakce a posláni časopisu danou problematiku publikovat,

pokud k článku charakteru původní práce či vyšetřovacích metod není přiložen anglický překlad.

**Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu:**

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

e-mail: horak@fnkv.cz

## LAUREÁTI NOBELOVY CENY

John Franklin Enders, Thomas Huckle Weller, Frederick Chapman Robbins získali v roce 1954 za objev schopnosti množení poliomyelitidového viru (vir způsobující dětskou obrnu) v kulturách různých typů tkání Nobelovu cenu za medicínu.

## JOHN FRANKLIN ENDERS

(1897–1985)

Americký mikrobiolog John Franklin Enders se narodil 10. února 1897 ve West Hartfordu, v Connecticutu v USA. Byl synem Johna Ostroma Enderse, bankéře v Hartfordu, a Harriety Goulden Endersové (rozené Whitmorové).

Enders navštěvoval školu Noaha Webstera v Hartfordu a školu Sv. Pavla v Concordu v New Hampshiru. V roce 1915 nastoupil na univerzitu Yale, ale v roce 1917 odešel ze studií, aby se v roce 1918 stal pilotem Amerických leteckých sil. Po I. světové válce se vrátil na Yale a v roce 1920 promoval a obdržel titul BA.

Poté začal pracovat jako realitní makléř v rodném Hartfordu, ale nebyl se svou prací spokojen. Přihlásil se znovu do školy a byl přijat na Harvardskou univerzitu. Čtyři roky studoval anglickou literaturu a germánské a keltské jazyky s cílem stát se učitelem angličtiny. Ale ani s tímto zaměstnáním nebyl spokojený. Po dlouhou dobu se zajímal o biologii. Znovu tento zájem obnovil díky přátelství se studenty medicíny na Harvardu, což mělo za následek, že se rozhodl získat Ph.D. v oboru bakteriologie a imunologie. Jeho rozhodnutí bylo také ovlivněno profesorem Hansem Zinsserem, který se stal vedoucím katedry imunologie a bakteriologie na Harvardu, a dr. H. K. Wardem, který se později stal profesorem bakteriologie na univerzitě v Sydney v Austrálii.

V roce 1930 obdržel Enders titul Ph.D. na Harvardu za objev, kterým dokázal, že bakteriální anafylaxe a přecitlivělost na typ tuberkulinu jsou odlišné jevy.

Od roku 1930 do roku 1946 působil Enders na Harvardu jako člen učitelského sboru. Během tohoto období se nejprve zabýval některými faktory souvisejícími s bakteriální virulencí a rezistencí hostitelského organismu. Ve spolupráci s Wardem, Shafferem, Wuem, a dalšími objasnil inhibiční účinek konkrétního typu kapsulárních polysacharidů *Pneumokoka* na proces fagocytózy. Tento výzkum objevil novou formu typu I polysacharidu a dokázal, že jeho část hrála roli katalyzátoru v opsonizaci (Pozn. autora: proces, jímž se zvyšuje

účinnost fagocytózy cizorodé částice; Vokurka, Hugo, s. 320) bakterií pomocí specifických protilátek.

V roce 1938 začal Enders studovat některé ze savčích virů. V roce 1941, ve spolupráci s Cohenem, Kaneem, Levenssem, Stokesem a dalšími, zkoumal vir příušnic. Tato práce vyžadovala řadu sérologických testů pro diagnostiku této choroby a kožní test ukazující vnímavost na ní. Prokázal imunizující účinek neaktivního viru příušnic a možnost zmírnit virulenci tohoto viru průchodem přes kuřecí embrya. Bylo prokázáno, že příušnice se často vyskytují ve formě, která není zřejmá, ale přesto stejně účinná jako onemocnění viditelné a evidentní.

V roce 1946 byl Enders požádán, aby vytvořil laboratoř pro výzkum infekčních chorob v Dětské nemocnici Lékařského centra v Bostonu. Pod jeho vedením byla v této laboratoři učiněna řada skvělých výzkumů v oblasti virových onemocnění člověka a právě zde probíhala kultivace poliomyelitidových virů, za kterou byla nakonec udělena Endersovi společně s T. H. Wellerem a F. C. Robbinsovem Nobelova cena za fyziologii a medicínu v roce 1954.

Poté se Enders vrátil společně s Peeblesem k dřívějšímu výzkumu spalniček. Stal se profesorem Higginsovy univerzity na Harvardské univerzitě a vedoucím Výzkumného oddělení infekčních chorob v Dětské nemocnici v Bostonu.

Enders byl členem velkého počtu amerických učených společností, Společnosti pro obecnou mikrobiologii a Královské společnosti pro podporu zdraví ve Velké Británii, Německé přírodovědecké akademie (Deutsche Akademie der Naturforscher – Leopoldina), byl zahraničním členem Britské lékařské asociace a Belgické Královské lékařské asociace (Académie Royale de Medicine de Belgique).

V roce 1927 se oženil se Sarah Frances Bennetovou z Brooklinu v Massachusetts. Ta ale, bohužel, v roce 1943 zemřela. V roce 1951 se znovu oženil s Carolynou B. Keonovou z Newton Center v Massachusetts. Měl jednoho syna Johna Ostroma Enderse II, jednu dceru, Sarah Endersovou, a nevlastního syna, Williama Edmunda Keana.

John F. Enders zemřel 8. září 1985.

## THOMAS HUCKLE WELLER

(1915–2008)

Americký mikrobiolog Thomas Huckle Weller se narodil v Ann Arbor v Michiganu 15. června 1915. Navštěvoval veřejnou

školu, později nastoupil na Michiganskou univerzitu, kde zastával jeho otec, Carl Vernon Weller, důležitý post na Katedře patologie lékařské fakulty. V roce 1936 T. H. Weller úspěšně promoval a získal titul AB. Již od mládí se zajímal o přírodní historii, což ho bezpochyby ovlivňovalo během univerzitního života, kde studoval lékařskou zoologii. Po promoci pracoval dva roky v Biologické stanici Michiganské univerzity pod vedením profesorů L. J. Thomase a W. W. Corteho, kde se zabýval parazity ryb. V roce 1937 mu byl za tuto práci udělen titul MS.

V roce 1936 začal navštěvovat lékařskou fakultu Harvardské univerzity v Bostonu. Zde pracoval v zařízení pro výzkum na Katedře srovnávací patologie a tropické medicíny.

V roce 1939 byl přijat jako student dr. J. F. Enderse. Společně se zabývali studiem příčin infekčních onemocnění. V roce 1940 získal Weller titul MD a začal klinickou praxi v Dětské nemocnici v Bostonu. Jeho práce zde byla však přerušena vojenskou službou ve II. světové válce. V roce 1942 nastoupil do Zdravotnických sborů. Třicet dva měsíců působil v Antilách ve Zdravotnické laboratoři v Puerto Ricu. Stal se zde vedoucím sekce bakteriologie, virologie a parazitologie a dosáhl hodnosti majora. Poté se vrátil do Dětské nemocnice v Bostonu, kde pokračoval v klinické praxi. V roce 1947 nastoupil k dr. Endersovi do nově vytvořené laboratoře pro výzkum infekčních chorob při Dětské nemocnici Lékařského centra v Bostonu.

V roce 1949 byl jmenován asistentem ředitele této laboratoře a následně byl jmenován odborným asistentem a docentem na Katedře srovnávací patologie a tropické medicíny na lékařské fakultě Harvardské univerzity. Katedra byla přejmenována a přešla pod Harvardský Institut veřejného zdraví. V červenci 1954 byl jmenován profesorem a stal se vedoucím této katedry.

T. H. Weller se ve svých výzkumech zabýval částečně lidskými parazity a částečně viry. V helmintologii přispěl k poznání parazita *Trichirella spiralis* a motolice skupiny *Schistosoma*, který způsobuje schistosomózu u člověka.

Ve virologii studoval plané neštovice a pásový opar. Izoloval viry odpovědné za tyto choroby. Dále se zasadil o vznik a vývoj diagnostických testů a přinesl důkaz, že obě onemocnění způsobuje stejný vir. V roce 1955 rovněž izoloval vir, který způsobuje onemocnění cytomegalovirem (Pozn. autora: virus ze skupiny herpetických virů běžných v populaci;



Vokurka, Hugo, s. 71) u kojenců, a po pěti letech studia tohoto viru byl schopen ukázat, že lidský plod je i perinatálně obzvláště citlivý k napadení těmito viry a v případě, že plod přežije, narodí se s těžkými poškozeními mozku, která zapříčiní mentální retardaci a mozkovou mrtvici. Další Wellerova práce se zabývala studiem Cox-sackie virů (Pozn. autora: skupina enterovirů, způsobující např. aseptickou meningitidu, záněty srdce, či herpanginu; Vokurka, Hugo, s. 67), jež zapříčiňují epidemickou pleurodynii (Pozn. autora: též tzv. Bornholmská nemoc; epidemická myalgie: akutní virové onemocnění s horečkou a silnými bolestmi svalů, zejména na hrudníku; Vokurka, Hugo, s. 348). V této práci studoval i chování prvoka *Toxoplasma gondii* v tkáňové kultuře. Také studoval množení virů *in vitro* způsobujících plané neštovice (varicella) a pásový opar (herpes zoster).

Kromě všech funkcí výše zmíněných působil Weller od roku 1953 do roku 1959 jako ředitel Komise parazitických onemocnění Epidemiologické rady Amerických ozbrojených sil.

V roce 1945 se oženil s Kathleen Faheyovou a měli dva syny, Petra a Roberta, a dvě dcery, Janetu a Nancy.

Thomas H. Weller zemřel 23. srpna 2008.

## FREDERICK CHAPMAN ROBBINS

(1916–2003)

Americký pediatr a virolog Frederick Chapman Robbins se narodil v Auburnu v Alabamě 25. srpna 1916. Byl synem Williama J. Robinsona, rostlinného fyziologa, který se stal ředitelem New Yorkské Botanické zahrady, a Christiny, rozené Chapmanové.

Vystudoval Missourskou univerzitu, kde v roce 1936 získal titul AB a v roce 1938

titul BS. V roce 1940 promoval na Harvardské lékařské fakultě a byl jmenován lékařem-rezidentem v bakteriologii v Dětské nemocnici Lékařského centra v Bostonu v Massachusetts. Tam pokračoval ve svém vzdělávání až do roku 1942, kdy odešel do služby v armádě.

Během vojenské služby byl jmenován v Patnácté všeobecně-lékařské laboratoři vedoucím oddílu virových onemocnění a ricketisie (Pozn. autora: skupina mikroorganismů, které se podobají bakteriím, ale na rozdíl od nich nejsou schopny se množit mimo napadené buňky – podoba s viry; Vokurka, Hugo, s. 389) a v této funkci sloužil ve Spojených státech amerických, severní Africe a v Itálii. Většina jeho práce se během této doby skládala z výzkumu infekční hepatitidy, tyfové horečky a Q horečky a z dohledu nad virovou diagnostickou laboratoří. Také zkoumal imunologii příušnic. V roce 1945 obdržel Bronzovou hvězdu za různé služby a při propuštění z armády v roce 1946 byl již v hodnosti majora.

Po návratu do civilního života pokračoval Robbins ve své praxi v Dětské nemocnici Lékařského centra. Tu ukončil v lednu roku 1948. V letech 1948 až 1950 zastával vysoké členství Senior Fellowship v oblasti viróz Národního výzkumného koncilu a pracoval s dr. Johnem F. Endersem v laboratoři pro výzkum infekčních chorob při Dětské nemocnici Lékařského centra v Bostonu. Byl členem Harvardské lékařské fakulty. Během práce s Endersem se Robbins zabýval hlavně kultivací poliomyelitidového viru v tkáňové kultuře a dále rozvíjel použití této techniky. Také zkoumal viry příušnic, herpes simplex a vakcín (Pozn. autora: onemocnění kravskými neštovicemi, které jsou přenosné na člověka; Vokurka, Hugo, s. 466).

V Bostonu byl jmenován docentem pediatrie na Harvardské lékařské fakultě, spolupracovníkem v oddělení pro výzkum infekčních chorob, docentem a náměstkem ředitele Infekčního oddělení Dětské

nemocnice Lékařského centra, také vědeckým pracovníkem v oboru pediatrie v Bostonské porodnici a asistentem v Dětské lékařské službě Massachusettské Všeobecné nemocnice.

V květnu 1952 se přestěhoval do Clevelandu v Ohio, kde byl jmenován profesorem pediatrie a stal se ředitelem oddělení pediatrie a nakažlivých chorob Clevelandské Metropolitní Všeobecné nemocnice, jímž zůstal až do své smrti.

Robbins působil jako předseda Výboru pro lékařské vzdělávání na lékařské fakultě univerzity Western Reserve od roku 1958.

Byl váženým členem mnoha lékařských komisí, rad, výborů a akademií. Byl rovněž konzultantem v oblasti infekčních onemocnění a členem Oregonského centra pro výzkum primátů.

V roce 1955 mu byl propůjčen čestný titul doktora věd na Clevelandské univerzitě Johna Carrola a v roce 1958 i na jeho mateřské Missourské univerzitě.

V roce 1961 byl zvolen předsedou Společnosti pro pediatrický výzkum a v roce 1962 se stal členem Americké akademie věd a umění.

Robbins se v roce 1948 oženil s Alicí Havemeyer Northropovou a měli spolu dvě dcery – Alici a Louisu.

Frederick C. Robbins zemřel dne 4. srpna 2003.

*Mgr. Andrej Shbat*

*Ústav dějin lékařství*

*a cizích jazyků 1. LF UK*

*Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha 2*

*e-mail: andrej.shbat@email.cz*

## POUŽITÉ ZDROJE A LITERATURA

1. [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/](http://nobelprize.org/nobel_prizes/) – aktuální k 15. listopadu 2008.
2. **Vokurka, M., Hugo, J.:** Praktický slovník medicíny. Praha, Maxdorf 2000, 490 s.



*Není málo času, který máme,  
ale mnoho času, který nevyužijeme.*

LUCIUS ANNAEUS SENECA

(648)